

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

---

На правах рукописи

**ФОМИНЫХ Юлия Александровна**

**ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА И НАРУШЕНИЕ  
МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА КАК ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ  
КЛАСТЕР МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА:  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

14.01.04 - внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор Горбачева И.А.

Санкт-Петербург – 2019

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b>	2
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	6
<b>ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	18
1.1 Диагностические критерии метаболического синдрома	22
1.2 Эпидемиология метаболического синдрома	29
1.3 Современные представления об этиологических факторах и патогенезе метаболического синдрома	41
1.3.1 Роль генотипа в формировании метаболического синдрома	42
1.3.2 Роль питания в формировании метаболического синдрома	43
1.3.3 Роль гиподинамии в формировании метаболического синдрома	51
1.3.4 Роль курения в формировании метаболического синдрома	51
1.3.5 Роль микробиоты в формировании метаболического синдрома	52
1.3.6 Роль артериальной гипертензии в формировании метаболического синдрома	58
1.3.7 Роль синдрома обструктивного апноэ сна в формировании метаболического синдрома	53
1.4 Патогенез метаболического синдрома	59
1.5 Органы-мишени метаболического синдрома в пищеварительной системе	66
1.5.1. Метаболический синдром и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	67
1.5.2 Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени	68
1.5.3 Метаболический синдром и желчнокаменная болезнь	70
1.5.4 Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь поджелу- дочной железы	72

1.6 Особенности психологического статуса и качества жизни пациентов с метаболическим синдромом	75
1.6.1 Основные показатели психологического статуса	75
1.6.2 Понятие качества жизни	80
1.6.3 Особенности психоэмоционального статуса при метаболическом синдроме	81
1.7 Заключение по итогам анализа литературы	83
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>86</b>
2.1 Характеристика обследованных пациентов	86
2.2 Диагностическая программа	92
2.3 Методы исследования	93
2.3.1 Методы клинического обследования	94
2.3.2 Методы физикального обследования	94
2.3.3 Методы лабораторных исследований	95
2.3.4 Оценка состояния микробиоты кишечника	96
2.3.5 Оценка показателей оксидативного стресса и антиоксидантного статуса	99
2.3.6 Оценка гормонального статуса	100
2.3.7 Методы инструментальных исследований	101
2.3.8 Методы оценки психологического статуса, пищевого поведения и качества жизни	104
2.3.9 Методы статистической обработки данных	108
<b>ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ГРУППАХ ОБСЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>110</b>
3.1 Наследственные особенности обследованных пациентов	110
3.2 Социально-экономические особенности пациентов сформированных групп	112
3.3 Медицинские особенности пациентов выделенных групп, связанные с их образом жизни	116

3.4 Особенности клинической манифестации метаболического синдрома в выделенных группах	125
3.5 Особенности физикальных данных пациентов с метаболическим синдромом в выделенных группах	132
3.6 Особенности показателей клинического и биохимического анализов крови, липидного спектра крови у пациентов групп исследования	136
3.7 Особенности показателей анализов кала у пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах	139
3.8 Показатели оксидативного стресса, антиоксидантного статуса у пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах исследования	142
3.9 Особенности гормонального статуса пациентов с метаболическим синдромом в группах исследования	146
3.10 Особенности микробиоты у пациентов с метаболическим синдромом в группах исследования	148
3.11 Особенности инструментального обследования пациентов с метаболическим синдромом в выделенных группах	153
3.12 Диагностические критерии метаболического синдрома у пациентов в сформированных группах исследования	163
3.13 Коморбидная патология органов пищеварения у пациентов с метаболическим синдромом	166
<b>ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В СФОРМИРОВАННЫХ ГРУППАХ</b>	<b>170</b>
<b>ГЛАВА 5 ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ, ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУППАХ</b>	<b>174</b>
5.1 Типы пищевого поведения и особенности психологического статуса	

пациентов с метаболическим синдромом в группах обследования	165
5.2 Качество жизни пациентов с метаболическим синдромом в группах обследования	177
<b>ГЛАВА 6 МНОГОМЕРНЫЙ СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ</b>	<b>181</b>
6.1 Корреляционные взаимосвязи целевых переменных и различных диагностически значимых факторов у пациентов с метаболическим синдромом	181
6.2 Формирование ключевых факторов с оценкой риска развития основных клинических событий у пациентов с метаболическим синдромом	190
6.3 Построение моделей деревьев классификации прогноза целевых переменных у пациентов с метаболическим синдромом	196
6.4 Данные анализа множественной линейной регрессии в пространстве ключевых переменных	203
<b>ГЛАВА 7 ДАННЫЕ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>208</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>212</b>
<b>ВЫВОДЫ</b>	<b>221</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	<b>223</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b>	<b>224</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>226</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Следует признать, что одной из наиболее животрепещущих и актуальных для настоящего и будущего человечества проблем клинической медицины является метаболический синдром (МС) и ассоциированные с ним клинические состояния. Совершенно очевидно, что МС является собой безаналоговый феномен современной медицинской науки и практики. Злободневность проблемы подчеркивается не только возрастающей распространенностью МС, в том числе и в детской популяции, но и его крайне неблагоприятным, порой фатальным прогностическим значением [70, 198, 217, 262, 338, 347, 365, 369, 447, 466, 512].

Данный синдромокомплекс длительное время находится в фокусе внимания различных специалистов, имеющих отношение к основным кластерам метаболического синдрома, т.е. его интерференция на стыке терапевтических специальностей отнюдь не случайна. «Кардиоваскулярный метаболический синдром» - само по себе данное определение диктует необходимость параллельного существования эндокринологических и кардиологических критериев синдрома, которые далеко не всегда совпадают в отдельных деталях. Несмотря на то, что МС длительное время находится под пристальным вниманием научного сообщества, единые критерии по-прежнему не сформулированы. Вследствие чего разные специалисты и исследователи в научной и практической деятельности используют различные подходы.

Кроме того, нельзя не отметить, что к классическим, уже ставшим каноническими составляющими МС (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения углеводного и липидного обменов), в последние годы добавляются новые претенденты на приобщение к числу критериев-неофитов синдромокомплекса (в частности, гиперурикемия, гипергомоцистеинемия и ряд других).

Вместе с тем, в вопросе патогенеза МС все большее научное фундаментальное подтверждение находят работы, свидетельствующие о роли микробиоты. Таким образом, слова «отца медицины» Гиппократ о том, что «Смерть начинается в толстой кишке» приобретают характер пророческих. Недаром, что в своем труде «Этюды оптимизма» Илья Ильич Мечников в 1907г. написал, что «Многочисленные разнообразные ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют духовное и физическое здоровье человека» [99].

В настоящее время мы, по сути, можем рассуждать в ключе творческого развития и обогащения научной концепции «холестериновой теории» атеросклероза, созданной великим русским ученым Николаем Николаевичем Аничковым (ведущая роль липидов при развитии атеросклеротических изменений в сосудистой стенке артерий была подтверждена опытами на животных, «без холестерина нет атеросклероза») [10].

Известно, что качественный и количественный состав микробных кишечных сообществ человека (его микробиота) не только влияет на его иммунитет, психологическое и интеллектуальное функционирование, усвоение нутриентов, репродуктивную функцию, но и является уникальным регулятором холестерина обмена, ассимилируя холестерин, способствуя его окислению до желчных кислот в печени, выведению холестерина из организма вместе с фекалиями (по данным академика РАН А.Н. Климова и соавт. (1997) в нормальных условиях регулярно выделяется избыточное количество холестерина до 1г. в сутки) копростанола (нейтральных стеридов) [62], и даже каким-то еще до конца не ясным способом способствует уменьшению активности ключевых ферментов, способствующих синтезу холестерина в печени системы КоА редуктаз, т.е., по сути, оказывает статиноподобное действие.

В указанных условиях формирование, развитие и прогрессирование МС просто не может быть не связано с динамическим, постоянно обновляющимся экс-

тракторпоральным органом с высочайшим биологическим потенциалом, которым является кишечная микробиота [157, 174, 176, 207, 228, 236, 249, 259, 294]. Вместе с тем, с другой стороны, патогенетические механизмы формирования метаболических нарушений не могут быть не сопряжены с регулярностью физиологической деятельности моторно-эвакуаторной (двигательной) функции кишки, которая в значительной мере детерминирует особенности микробиоты человека. Доказано, что регулярный циркадианный ритм толстой кишки (в 2017г. за открытие молекулярных механизмов, контролирующих циркадианный ритм всех клеток организма человека, J.C. Hall, M. Rosbash и M.W. Young. была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине) с формированием ежедневной утренней дефекации у людей, представляет собой эволюционно выработанный самогенерирующий механизм. У пациентов с МС правильный регулярный циркадианный ритм работы кишечника способствует удалению холестерина с фекалиями, когда имеет место оптимальная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, что в свою очередь препятствует нарастанию холестериновой агрессии.

Сопряжение вышеуказанных трудов, по всей видимости, и определяет современную парадигму МС и необходимость в новом ключе рассмотреть патогенетические аспекты данной проблемы. Таким образом, представляется совершенно очевидной значимость дополнительного изучения механизмов формирования и прогрессирования МС в составе единой целостной системы, вовлекающей в порочный круг органы пищеварения (в первую очередь печень и поджелудочную железу), сопрягающей различные варианты моторно-эвакуаторных расстройств, как по типу запоров, так и по типу поносов, качественные и количественные изменения состава микробиоты кишечника, а также их клиническое и прогностическое значение у пациентов данной категории.

Изучение данной проблемы в рамках единого патогенетического пространства и явилась основным побудительным мотивом для выполнения настоящего исследования.

## **Цель исследования**

Установить клиническое и патогенетическое значение двигательных расстройств и нарушений микробиоты кишечника в развитии и прогрессировании метаболического синдрома.

## **Задачи исследования**

1. Охарактеризовать особенности двигательных расстройств и циркадианных ритмов кишечника у больных метаболическим синдромом с учетом их возрастной градации и гендерной принадлежности.

2. Изучить вклад метаболического синдрома в поражение органов пищеварения пациентов, прежде всего печени и поджелудочной железы, а также в формирование характера моторно-эвакуаторных расстройств кишечника.

3. Установить роль нарушений микробиоты, взаимосвязанных с двигательными расстройствами кишечника, как одного из факторов, запускающего механизмы формирования и прогрессирования метаболического синдрома.

4. Охарактеризовать особенности обеспечения пациентов с метаболическим синдромом актуальными нутритивными факторами, такими как биоэлементы, полиненасыщенные жирные кислоты, а также некоторыми витаминами (витамин Е), отвечающими за формирование и функционирование системы антиоксидантной защиты организма, связанными с двигательными нарушениями кишечника.

5. Изучить особенности пищевого поведения и пищевых предпочтений у больных метаболическим синдромом, содержание нейрого르몬ов (лептин, серотонин, мелатонин), связанных как с пищевым поведением и микробиотой, так и с моторно-эвакуаторной функцией кишечника.

6. Определить основные особенности нарушений психологического статуса и качества жизни у пациентов с метаболическим синдромом, направленность изменений указанных параметров, в контексте имеющихся у них двигательных расстройств и нарушений микробиоты кишечника.

7. Изучить прогностическое значение влияния моторно-эвакуаторных расстройств кишечника на клиническое течение метаболического синдрома, развитие сердечно-сосудистых осложнений и возникновение новых заболеваний по данным проспективного наблюдения за пациентами данной категории.

### **Научная новизна**

Впервые комплексно изучены особенности двигательных расстройств и микробиоты кишечника у больных с метаболическим синдромом, что позволило расценить данную ассоциацию в качестве нового, научно обоснованного гастроэнтерологического кластера синдромокомплекса.

Впервые выявлено и доказано, что характер моторно-эвакуаторных расстройств кишечника у больных метаболическим синдромом имеет прогредиентное течение, обнаруживает тесную взаимосвязь с гендерными особенностями пациентов, их возрастом, с продолжительностью заболевания, а также с вовлечением в патологический процесс органов пищеварения с формированием неалкогольной жировой болезни печени и поджелудочной железы.

Уточнена связь микробных маркеров кишечной микрофлоры с формированием и прогрессированием метаболического синдрома - с одной стороны и двигательными расстройствами кишечника - с другой.

У больных метаболическим синдромом впервые комплексно охарактеризованы актуальные нутритивные особенности, такие как биоэлементы, некоторые витамины (витамин E), полиненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая, докозагексаеновая), участвующие в формировании антиок-

сидантной системы организма, в рамках оценки выраженности метаболических расстройств и сопряженности с двигательными нарушениями кишечника.

Впервые уточнены особенности уровней лептина, серотонина, мелатонина в гормональном статусе пациентов с метаболическим синдромом с позиции взаимосвязи с изменениями пищевого поведения больных, которые в свою очередь оказывают влияние на микробиоту и моторно-эвакуаторную функцию кишечника, способствуя нарушениям акта дефекации.

Проведено изучение особенностей психологического статуса обследованных пациентов и показаны нарушения тревожно-депрессивного характера, взаимосвязанные с микробными маркерами и двигательными расстройствами кишечника того или иного типа.

### **Практическая значимость работы**

Выявление при метаболическом синдроме двигательных расстройств и нарушений микробиоты кишечника следует учитывать в клинической деятельности в целях последующей оптимизации подходов терапии.

Обязательный анализ у больных метаболическим синдромом показателей антиоксидантного статуса, в частности биоэлементного состава крови (железо, селен, цинк, медь), витамин Е позволяет уточнить необходимость включения в комплексную терапию дополнительных препаратов.

У пациентов с метаболическим синдромом коррекция выявленных нарушений состава микробных маркеров будет способствовать восстановлению микробиоты, моторно-эвакуаторной функции кишечника, а также оказывать положительное влияние на механизмы формирования ожирения и психологический статус.

Изучение пищевого поведения, пищевых предпочтений у пациентов с метаболическим синдромом способствует улучшению немедикаментозных терапевтических подходов к достижению эффективности проводимого лечения.

Оценка показателей психологического статуса и качества жизни пациентов с метаболическим синдромом может быть применена для последующей коррекции выявленных нарушений.

Назначение психофармакокорректирующей терапии больным метаболическим синдромом с диагностированным нарушенным пищевым поведением и клинически значимым повышением уровней тревоги и/ или депрессии может быть включено в комплексную терапию данных пациентов.

### **Методология и методы исследования**

Исследование проводилось на клинической базе кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России - СПбГБУЗ «Елизаветинская больница» в период с 2013г. по 2018г.

Методология работы представлена теоретическим и практическим компонентами. Теоретическая составляющая работы состояла в изучении и обобщении результатов предшествующих исследований в области системы знаний о метаболическом синдроме и его канонических кластеров, влияния синдромакомплекса на органы пищеварения.

Практическая составляющая работы представлена комплексным обследованием 502 больных с абдоминальным ожирением, из которых 377 пациентов с установленным метаболическим синдромом были включены в настоящее исследование, а также 125 - с отсутствием верификации диагноза метаболического синдрома: больные с изолированным абдоминальным ожирением и неизмененным уровнем артериального давления, интактными показателями углеводного обмена, липидного профиля крови, а также пациенты с ожирением и не более одним дополнительным критерием МС, которые были исключены из исследования и дальнейшего наблюдения. Детальная характеристика исследуемых пациентов с

метаболическим синдромом, подразделение по группам представлена ниже в главе 2 «Материалы и методы исследования».

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных с метаболическим синдромом наличие патологии кишечника в виде двигательных расстройств и нарушения микробиоты следует рассматривать как еще один актуальный, самостоятельный гастроэнтерологический кластер синдромокомплекса, обладающий собственной клинической и прогностической значимостью.
2. Особенности двигательных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации у больных с метаболическим синдромом в основном определяются продолжительностью течения заболевания с прогрессирующим поражением гастроэнтерологических органов-мишеней. Если в начальной фазе заболевания преобладают двигательные расстройства кишечника с нарушением дефекации по типу констипаций, что взаимосвязано с неалкогольной жировой болезнью печени, то в дальнейшем характерно развитие диарейного синдрома как следствие стойкого и длительного нарушения микробиоты кишечника и прогрессирующего подавления внешнесекреторной функции поджелудочной железы из-за формирования стеатоза органа.
3. Личностные, поведенческие и алиментарные особенности больных с метаболическим синдромом, ассоциированные с регистрируемыми у них нарушениями акта дефекации, взаимосвязаны с показателями антиоксидантного и гормонального статусов организма, нарушенной кишечной микробиотой, а также с тревожными и депрессивными изменениями психоэмоциональной сферы.
4. Подходы к ведению больных с метаболическим синдромом с двигательными расстройствами и нарушением микробиоты кишечника должны базироваться не только на общепринятой тактике комплексной терапии синдромо-

комплекса, но и его гастроэнтерологических проявлений с коррекцией нарушений микробиоты, антиоксидантного статуса, пищевого поведения и регистрируемых изменений психо-эмоциональной сферы.

**Личное участие автора в получении результатов,  
изложенных в диссертации**

Автор непосредственно участвовал во всех этапах диссертационного исследования: от разработки концепции исследования, его методологии и дизайна, до реализации поставленных задач и анализа полученных результатов. Автор самостоятельно отбирал пациентов для участия в исследовании, проводил клиническое наблюдение за больными, как на момент визитов, так и при проспективном наблюдении (телефонные контакты каждые 6 месяцев с момента включения в исследование в течение 2 лет, анкетирование с помощью специально разработанной анкеты); участвовал в выполнении ряда диагностических методик (анкетирование с помощью разработанной анкеты, психологическое тестирование, оценка пищевого поведения, антропометрия, калиперометрия, физикальное обследование, электрогастроэнтерография); проводил беседы о необходимости модификации образа жизни и диеты, выполнял назначение режима, предоставлял рекомендации по коррекции двигательных расстройств с нарушениями стула по типу констипации или диареи, микробиоты кишечника, психофармакокорректирующей терапии, вёл соответствующую документацию по наблюдению за исследуемыми пациентами, анкеты больных. Автор владеет теоретическими знаниями по методам лабораторной диагностики нарушений углеводного, липидного обменов, методологии выполнения соответствующих анализов, практическими навыками психодиагностического обследования пациентов (определение пищевого поведения пациентов и пищевых предпочтений, состояния психо-эмоциональной сферы, оценка качества жизни). Автором проведён анализ, систематизация и статистическая обработка полученных данных, а также описание полученных результатов проведен-

ного исследования. Автор непосредственно участвовал в подготовке материалов диссертационного исследования к публикациям, для их представления на конференциях различных уровней.

### **Структура работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 5 глав с описанием результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа изложена на 285 страницах машинописного текста, содержит 42 таблицы, 30 рисунков. Библиографический указатель включает 532 литературных источника, из которых 180 отечественных и 352 зарубежных авторов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью и достаточным количеством наблюдений, адекватностью методов исследования, применением современных, апробированных и разрешённых к применению в России, оборудования, валидных отечественных, международных опросников и шкал, статистического анализа. На основании комплексного анализа проведенного исследования данных сформулированы аргументированные положения, выводы и практические рекомендации. Результаты исследования опубликованы в реферируемых изданиях и не получили критических замечаний.

Результаты исследования доложены на следующих конференциях: III Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы» (Санкт-Петербург, 2013), XXI-ая Объединенная Европейская гастроэнтерологическая неделя (Берлин, 2013), I Российском Конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике» (Санкт-Петербург, 2014),

Международном Конгрессе по Гнотобиологии (Санкт-Петербург, 2014), V Всероссийской научно-практической конференции «Метаболический синдром и избранные вопросы клинического питания» (Санкт-Петербург, 2014), XIV Конгрессе терапевтов Санкт-Петербурга и СЗФО России (Санкт-Петербург, 2015), II Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике» (Санкт-Петербург, 2015), V-ом Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы» (Санкт-Петербург, 2015), III Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике» (Санкт-Петербург, 2016), VI Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы» (Санкт-Петербург, 2016), IV Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике» (Санкт-Петербург, 2017), Республиканской научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов» (Казань, 2017), Крымской научно-практической конференции при поддержке Министерства Здравоохранения Республики Крым «Актуальные вопросы гастроэнтерологии и гепатологии» (Ялта, 2017), V Петербургском международном форуме здоровья (Санкт-Петербург, 2017), VII Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы» (Санкт-Петербург, 2017), I-ом Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России с рождения до старости (неонатологические, педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты)» (Санкт-Петербург, 2018), заседании Санкт-Петербургского общества терапевтов имени С.П. Боткина (Санкт-Петербург, 2018), VIII Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы» (Санкт-Петербург, 2018), II-ом Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости (неонатологические, педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты)» (Санкт-Петербург, 2019).

Положения диссертации внедрены в практическую работу отделений гастроэнтерологии клинических баз кафедры внутренних болезней стоматологиче-

ского факультета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова: СПбГБУЗ «Елизаветинская больница», Клинический госпиталь ФКУЗ Медико-санитарная часть МВД РФ по СПб и ЛО. Материалы диссертационной работы вошли в учебные материалы кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, в учебные материалы кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана СПбГПМУ, используются при проведении лекций, практических занятий и семинаров со слушателями факультета послевузовского образования ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова по программам профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по темам «Метаболический синдром», «Нарушения стула в практике врача-интерниста», «Микробиота кишечника».

По теме диссертации выполнены 53 научные работы, из них 29 научных статей в российских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ, 7 статей в журналах из списка Scopus, 4 главы в соавторстве в 3 научных монографиях, 1 тезис, опубликованный на английском языке в зарубежном журнале, 1 глава, опубликованная на английском языке в зарубежной научной монографии.

## ГЛАВА 1

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Синдромокомплекс метаболический синдром в последние годы привлекает пристальное внимание различных специалистов. Проблема вышла из рамок сугубо кардиологических и эндокринологических, как было принято считать ранее, и заслуженно приобрела междисциплинарный характер.

В пользу актуальности метаболического синдрома говорит то, что данным синдромокомплексом занимаются специалисты различных медицинских дисциплин, такие как кардиологи, эндокринологи, терапевты, гастроэнтерологи, диетологи, врачи общей практики, психотерапевты, психиатры, врачи функциональной диагностики, генетики, гинекологи, онкологи, физиологи, патологические физиологи, специалисты биологической статистики, организаторы здравоохранения и общественного здоровья, а также многие другие.

По своей медикосоциальной значимости метаболический синдром заслуженно находится в числе лидеров медицинских проблем XXI века. Это обусловлено целым рядом предпосылок: в первую очередь широким распространением данного синдромокомплекса во взрослой популяции (в среднем 20-40%), во-вторых, количество пациентов прогрессивно увеличивается, в-третьих, налицо признаки «омоложения», в-четвертых, нельзя не отметить, что неуклонно возрастает уровень дисквалификации, инвалидизации зачастую среди лиц молодого и среднего возраста, т.е. в основных трудоспособных группах населения, а также высока летальность от ассоциированных с метаболическим синдромом заболеваний.

В России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – одна из самых высоких в мире, уровень которой по данным Росстата составляет 616,4 случая на 100 тыс. населения. Знаменательно то, что в нашей стране значительное

количество всех случаев смертей приходится на людей трудоспособного возраста: для мужчин в трудоспособном возрасте (16-59 лет) 253,5 на 100 тыс. населения, для женщин – 52,5 соответственно (16-54 лет).

Принимая в качестве аксиомы экстерриториальный международный тренд, согласно которому смертность от ССЗ напрямую зависит от проблемы ожирения, следует обращать внимание на официально зарегистрированные показатели заболеваемости населения болезнями системы кровообращения, которая находится на отметке 23617,5 случаев и заболеваемость ожирением – 1244,5 на 100 тыс. населения [51].

На 1 января 2018 года по оценке Росстата в России было 146 880 432 постоянных жителей страны. При попытке экстраполировать количество лиц с ожирением на количество жителей России мы получаем не менее 1,2% населения в целом или 1 827 192 человека. Базируясь на данных эпидемиологических исследований МС по миру, складывается впечатление, что этот процент явно занижен. Медикосоциальная значимость проблемы метаболического синдрома, особенно в свете нынешней демографической ситуации в нашей стране, продвижения пенсионной реформы особенно значима.

Известно, что потери мировой экономики от «чревоугодия» сопоставимы с финансовыми убытками от террора и войн. Они оцениваются примерно во столько же – в 2,1 трлн. долларов. Эти деньги уходят на диагностику, лечение болезней, связанных с избыточным весом. Например, в США вынуждены затрачивать 117 млрд. долларов в год на проблемы, ассоциированные с тучностью. Проблема ожирения обходится Великобритании в 12 млрд. фунтов стерлингов ежегодно, что составляет примерно 10% от всех ее расходов на здравоохранение [100, 480]. Кроме того, результаты исследования Йельского Университета свидетельствуют, что тучные американцы вынуждены чаще других граждан пропускать работу по причине нездоровья. В результате американская экономика теряет в зависимости от финансовых возможностей различных штатов, например, от 14,4 млн. долларов в Вайоминге до 907 млн. долларов в Калифорнии [152].

Изучение метаболического дисбаланса уходит корнями во времена до нашей эры. В античное время обращали внимание на то, что переизбыток и злоупотребление вином среди представителей высшего элитарного общества зачастую сочеталось с ожирением и подагрой, приводя к развитию инсульта.

Отец медицины Гиппократ в IV веке до н.э. описал *Habitus apoplecticus* – сочетание низкого роста, коренастой фигуры и короткой шеи с багрово-красным цветом кожи лица и шеи, нередко на фоне развитой подкожной капиллярной сети, как возможный признак предрасположенности к нарушениям мозгового кровообращения, гипертонической болезни. Кроме того, считается, что именно Гиппократу принадлежит афоризм: «Внезапная смерть характерна более для тучных, чем для худых».

Несмотря на длительную эволюцию изучения метаболического синдрома, первое официальное рабочее определение было дано не более 20 лет назад. С 1998г. решением Рабочей Группы по Диабету ВОЗ (WHO Working Group on Diabetes) первое официальное рабочее определение метаболического синдрома – это комплекс метаболических и гемодинамических нарушений, основными клиническими проявлениями которого являются инсулинорезистентность с гиперинсулинемией, снижение толерантности к углеводам и СД 2-го типа, дислипидемия (гипертриглицеридемия, снижение ХС ЛПВП), нарушение гемостаза (склонность к тромбообразованию), АГ, а также висцеральное ожирение.

Американская Ассоциация клинических эндокринологов предложила ввести для МС свой код – 277.7 в Международную классификацию болезней девятого пересмотра (МКБ-9) с названием «дисметаболический синдром X» [274], признав, таким образом, данную клиническую форму в качестве претендента к ее нозологической завершенности.

При разработке десятого пересмотра МКБ (МКБ-10) код, обозначающий “метаболический синдром” был утрачен. Несмотря на отсутствие своего «законного» кода в статистическом рубрификаторе болезней, выделение метаболического синдрома в отдельную проблему, имеет большое клиническое и медико-

социальное значение, поскольку, с одной стороны, этот симптомокомплекс в случае правильного соответствующего ведения пациента является обратимым (полное нивелирование клинических проявлений или уменьшение выраженности основных кластеров), в тоже время с другой – предшествует возникновению таких болезней, как сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени и т.д., а как следствие повышению кардиальных рисков и приобретением статуса основных причин смертности. В настоящее время имеющиеся коды в МКБ-10 маскируют сам симптомокомплекс, причинные факторы, регистрируя его кластеры и возможные следствия. Ниже приведен некоторый перечень подобных кодов:

E11.6 Инсулиннезависимый сахарный диабет;

E66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов;

E66.2 Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией; E66.8 Другие формы ожирения;

E66.9 Ожирение неуточненное;

E67.8 Другие уточненные формы избыточности питания;

E68 Последствия избыточности питания; E78.0 - E78.8 Нарушение обмена липопротеидов и другие липидемии;

E79.0 Гиперурикемия без признаков воспалительного артрита и подагрических узлов;

E88.8 Другие уточненные нарушения обмена веществ;

I15 Вторичная гипертензия.

Следует отметить, что одной из первых проблем, с которыми сталкивается врач – это вопрос постановки диагноза. Некоторые авторы при формулировке клинического диагноза путем перечисления компонентов симптомокомплекса, которые имеют идентификационный код в МКБ-10, постановки в зависимости от превалирования того или иного кода на первое место, считают обязательным ука-

знание наличия самостоятельного диагноза «метаболический синдром» [22, 24, 91, 92].

В настоящее время не складывается впечатление в пользу необходимости самостоятельного диагноза «метаболический синдром». В клиническом диагнозе пациента целесообразно формулировать наличие тех компонентов, которые характеризуют конкретную нозологию - АГ, дислипидемия, абдоминальное ожирение.

Несмотря на изобилие разнообразных названий и синонимов «метаболического синдрома», чаще всего в медицинской литературе как отечественных, так и зарубежных авторов, на форумах различного представительского уровня, в публикациях наиболее авторитетных исследователей, экспертных групп, а также в рекомендациях по диагностике и лечению используют именно данный термин.

За время изучения метаболического синдрома достигнуты определенные успехи, этот симптомокомплекс имеет значительное количество различных названий, терминов и синонимов, не все они являются корректными с точки зрения патогенеза, формулировки согласно критериям диагностики, но, безусловно, все наработки являются частью истории, непростого эволюционного пути.

Следует отметить, что многие данные противоречивы, порой неоднозначны, вместе с тем некоторые аспекты не до конца изучены и освещены, требуют дальнейшей консолидации усилий различных специалистов с целью проведения многоплановых исследований. Основная задача, которая стоит перед современными учеными, заключается в разработке эффективных подходов терапии и профилактики для пациентов данной категории.

### **1.1 Диагностические критерии метаболического синдрома**

Понятие «метаболический синдром» было предложено экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для выделения лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [233, 444, 455].

На настоящем научном этапе существует значительное количество альтернативных определений и критериев диагностики метаболического синдрома, но ни одни из них не являются общепринятыми [65, 106, 134, 186, 307, 357, 445]. В тоже время используемые критерии диагностики МС по-прежнему четко не определены [106, 134]. Наиболее значимые критерии будут более подробно описаны и представлены ниже. Различные авторы отдают предпочтение разным критериям, зачастую используя в научных исследованиях одновременно несколько вариантов для определения МС.

Как известно, первые критерии были предложены экспертами ВОЗ в 1998г., утверждены в 1999г. Согласно точке зрения ВОЗ первичная и главенствующая роль отводится инсулинорезистентности, а сам МС включает:

сахарный диабет, НТГ или гипергликемию натощак, или инсулинорезистентность (определенная методом клемпа) и, по крайней мере, два из следующих критериев:

1. Соотношение окружности талии к окружности бедер (индекс ОТ/ОБ)  $>0,90$  у мужчин и  $>0,85$  у женщин;
2. Триглицериды  $>1,7$ ммоль/л или холестерин ЛПВП  $<0,9$ ммоль/л у мужчин и  $<1,0$ ммоль/л у женщин;
3. Артериальное давление (АД)  $>140/90$ мм.рт.ст.;
4. Экскреция альбумина с мочой  $>20$ мкг/мин или отношение альбумин/креатинин  $>30$ мг/г [187, 519].

Научный подход экспертов ВОЗ разделяли исследователи Европейской группы по изучению по изучению инсулинорезистентности (European Group for the study Insulin Resistance (EGIR)), которые в 1999г. исключили СД из синдрома инсулинорезистентности и сформулировали критерии МС на основании наличия гиперинсулинемии и любых два из нижеследующих признаков:

1. Окружность талии (ОТ)  $>94$ см у мужчин и 80см у женщин;
2. Триглицериды  $>2$ ммоль/л или ЛПВП  $<1,0$ ммоль/л;
3. АД  $>140/90$ мм.рт.ст.;
4. Глюкоза  $>6,1$ ммоль/л [209].

В 2001г. комитетом экспертов Национальной образовательной программы США по холестерину (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III) были смещены акценты с инсулинорезистентности и разработаны критерии NCEP-АТР III для выявления у пациентов с высокими уровнем холестерина и высоким кардиальным риском с последующей необходимостью обязательной активной модификации образа жизни: любые три и более из следующих критериев:

1. Окружность талии >102см у мужчин и >88см у женщин;
2. Триглицериды >1,7ммоль/л;
3. Артериальное давление >130/85 мм.рт.ст.;
4. ЛПВП <1,0ммоль/л у мужчин и <1,3ммоль/л у женщин;
5. Глюкоза сыворотки > 6,1 ммоль/л (в модификации > 5,6 ммоль/л) [204, 289].

В 2003г. Американской ассоциацией клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)) была возвращена актуализация инсулинорезистентности в АТР III критериях (таблица 1) [229].

Таблица 1 - Критерии синдрома инсулинорезистентности ААСЕ (2003)

Фактор риска	Пограничные значения
Ожирение	Индекс массы тела >25кг/м <sup>2</sup>
Триглицериды	>150мг/дл
ЛПВП	
Мужчины	<40мг/дл
Женщины	<50мг/дл
АД	>135/85мм рт.ст.
Глюкоза натощак	110–126мг/дл
Глюкоза через 2 часа после нагрузки	>140мг/дл
Другие факторы риска	Семейный анамнез СД, АГ и ССЗ, сидячий образ жизни, этническая группа риска, возраст, синдром склерокистозных яичников

По версии Международной федерации сахарного диабета (International Diabetes Federation (IDF)) критериями МС в клинической практике являются: абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин >94см, у женщин >80см) и любые два из четырех ниже перечисленных признаков:

1. Триглицериды >155мг/дл (1,7ммоль/л) или же проводится гиполипидемическая терапия;

2. Холестерин липопротеидов высокой плотности для мужчин/женщин соответственно <39/50 мг/дл (1,03/1,29ммоль/л);
3. АД систолическое >130 и/или АД диастолическое >85 мм.рт.ст.;
4. Уровень глюкозы в плазме > 101 мг/дл (5,6 ммоль/л) [68, 189, 346]. Также специалистами IDF было отмечено, что критерий абдоминального ожирения, оцениваемый по окружности талии, имеет этнические различия (таблица 2).

Таблица 2 - Этнические различия критериев ожирения (по IDF, 2005)

Страна/этническая группа		Окружность талии
Европейцы	Мужчины	≥94см
	Женщины	≥80см
Южная Азия	Мужчины	≥90см
	Женщины	≥80см
Китай	Мужчины	≥90см
	Женщины	≥80см
Япония	Мужчины	≥85см
	Женщины	≥90см

В конце 2005г. Американская ассоциация кардиологов (American Heart Association (AHA)) и Национальный Институт Сердца, Легких и Крови (National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)) разработали и издали новый консенсус по диагностике и ведению больных с метаболическим синдромом, обновили критерии АТР III (AHA/ NHLBI) (таблица 3) [320].

Таблица 3 - Критерии АНА/ NHLBI (2005)

3 из 5 критериев	Критическое значение
Окружность талии	>102см у мужчин >88см у женщин
Триглицериды	>150мг/дл (1,7ммоль/л) или гиполипидемическая терапия
Снижение ЛПВП	<40мг/дл (1,03ммоль/л) у мужчин <50мг/дл (1,3ммоль/л) у женщин или лекарственная терапия по поводу снижения ЛПВП
Артериальное давление	>130/85мм.рт.ст. или терапия по поводу АГ
Повышение глюкозы натощак	> 100мг/дл или лекарственная терапия по поводу гипергликемии

В октябре 2007г. на национальном конгрессе кардиологов ВНОК были рассмотрены и утверждены первые отечественные рекомендации по диагностике и лечению МС. Впервые в России были предложены критерии диагностики метаболического синдрома для учреждений различного уровня: от первичного звена (поликлиники, амбулатории), специализированных клиник и научно-исследовательских институтов, центров с высоким материально-техническим оснащением, а также алгоритм комплексного подхода к лечению метаболического синдрома.

Ввиду сохраняющихся противоречий между специалистами, для объединения разрозненных концепций и унификации критериев диагностики МС в 2009г. Международной федерацией диабета, Национальным институтом сердца, легких и крови, Американской кардиологической ассоциацией, Всемирной кардиологической федерацией (WHF), Международным обществом атеросклероза (IAS) и Международной ассоциацией по изучению ожирения (IASO) были опубликованы гармонизированные промежуточные рекомендации по МС - Joint Interim Statement (JIS):

1. Округлость талии  $\geq 94$ см у мужчин и  $\geq 80$ см у женщин;
2. Триглицериды  $\geq 1,7$ ммоль/л (или проводимая гиполипидемическая терапия);
3. Холестерин ЛПВП  $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и  $< 1,3$ ммоль/л у женщин (или проводимая гиполипидемическая терапия);
4. Систолическое артериальное давление (САД)  $\geq 130$  и/или диастолическое артериальное давление (ДАД)  $\geq 85$ мм.рт.ст. или прием антигипертензивной терапии;
5. Глюкоза натощак  $\geq 5,6$ ммоль/л.

Метаболический синдром диагностировался согласно JIS (2009) при наличии 3 из 5 критериев [188].

Однако проведенный анализ экспертов ВОЗ показал, что предложенные критерии JIS (2009) не являются окончательными [469].

Отечественными авторами в 2009г. под руководством на тот момент времени Президента ВНОК академика РАН Р.Г. Оганова в виде монографии были из-

даны Национальные клинические рекомендации ВНОК второго пересмотра (2009), где в разделе VII, разработанном под руководством профессора И.Е. Чазовой и посвященном диагностике и лечению метаболического синдрома, были представлены следующие критерии МС [169]:

абдоминальное ожирение ОТ >94см у мужчин и >80см у женщин и 2 из дополнительных критериев:

1. АД  $\geq$ 130/85мм.рт.ст.,
2. повышение уровня ТГ  $\geq$ 1,7ммоль/л,
3. снижение уровня ХС-ЛВП <1,0ммоль/л у мужчин и <1,2ммоль/л у женщин,
4. повышение уровня ХС-ЛНП >3,0ммоль/л,
5. гипергликемия плазмы крови натощак  $\geq$ 6,1ммоль/л;

Второй пересмотр рекомендаций ВНОК (2009) был дополнен главами, посвященными вопросам диагностики и лечения метаболического синдрома у детей и подростков, менопаузального МС и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Данными сформулированными критериями для диагностики МС мы продолжаем успешно пользоваться и в настоящее время [11, 69, 169, 170].

В третий пересмотр (2013) рекомендаций Российского кардиологического общества (ВНОК в 2011г. было переименовано в Российское кардиологическое общество) внесли существенные дополнения, посвященные дисгормональным причинам МС с учетом гендерных особенностей, поражению печени при ожирении, эпикардальному ожирению, а также хирургическому подходу в лечении ожирения. Раздел рекомендаций по ведению больных с метаболическим синдромом был разработан под руководством профессора И.Е. Чазовой с указанием в качестве критериев МС наличие основного и 2 дополнительных:

1. Основной критерий: центральный (абдоминальный) тип ожирения – ОТ >80см у женщин и >94см у мужчин.
2. Дополнительные критерии:
  1. уровень АД >140/90мм.рт.ст. или лечение АГ гипотензивными препаратами;

2. повышение уровня триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л;
3. снижение уровня ХС ЛПВП  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $< 1,2$  ммоль/л у женщин;
4. повышение уровня ХС ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л;
5. нарушенная толерантность к глюкозе - повышенный уровень глюкозы плазмы через 2ч после нагрузки 75г безводной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ)  $\geq 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л, если уровень глюкозы плазмы натощак составляет  $< 7,0$  ммоль/л;
6. нарушенная гликемия натощак (НГН) - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2ч при ПГТТ составляет  $< 7,8$  ммоль/л;
7. комбинированное нарушение НГН/НТГ - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2ч при ПГТТ  $\geq 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л [130, 134].

В 2017г. под руководством академика РАН Е.В. Шляхто были опубликованы Национальные клинические рекомендации «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний». В разделе «Метаболический синдром и ожирение» было подчеркнуто, что во врачебном сообществе по-прежнему отсутствуют единые критерии для кластера симптомов, ассоциируемых с метаболическим синдромом, а также прогностические данные, касающиеся преимуществ различных критериев постановки диагноза [106].

Таким образом, на данный момент разработано значительное количество критериев диагностики метаболического синдрома. При этом нельзя не упомянуть влияние на компонент окружности талии этнических особенностей пациентов. Все описанные выше критерии для диагностики МС подразумевают наличие трех и более его критериев. Фактически различные варианты сочетания основного кластера в виде абдоминального ожирения и дополнительных критериев - артериальной гипертензии, повышения уровня ЛПНП, повышения уровня триглицеридов, снижения уровня ЛПВП, нарушений углеводного обмена. По сути, мы пони-

маем, что отсутствие ожирения подразумевает и исключение самого синдромо-комплекса метаболического синдрома.

## 1.2 Эпидемиология метаболического синдрома

Вопрос истинной распространенности метаболического синдрома является крайне дискуссионным, т.к. эпидемиология синдромокомплекса зависит от используемых критериев диагностики для его оценки, этнических особенностей изучаемой популяции больных (генетическая предрасположенность к ожирению, артериальной гипертензии, нарушениям липидного обмена, особенности образа жизни, национальные особенности питания и т.д.) [179, 180].

В 1978г. ВОЗ подтвердила, основываясь на данных полученных в США, зависимость между ожирением и преждевременной смертью. Установлено, что избыточная масса тела уменьшает ожидаемую (вероятную) продолжительность жизни в среднем на 7 лет. При этом сокращение продолжительности существенно выше, когда индекс массы тела (ИМТ) более чем на 30% превышает его среднее нормальное значение. У лиц данной категории повышены показатели смертности на 35-42% у мужчин и на 25-35% у женщин. Причиной смерти при этом являлась не сама тучность, а заболевания, ассоциированные или резко отягощаемые ожирением. Среди таких болезней наиболее часто встречались инфаркт миокарда, инсульт, диабет и заболевания желудочно-кишечного тракта.

Установлено, что если бы человечеству удалось ликвидировать проблему ожирения, то средняя продолжительность жизни населения возросла бы на 4 года. В тоже время для сравнения можно отметить, что решение проблемы злокачественных онкологических болезней, способствовало бы продлению жизни лишь на 1 год [201].

Прирост количества лиц с метаболическим синдромом за последнее время в мире очевиден. В 1980г. страдающих от ожирения насчитывалось около 857

миллионов. Более 20 лет назад ВОЗ объявила ожирение глобальной эпидемией, подчеркнув его негативное влияние на здоровье населения [446].

По прошествии более 20 лет в 2003г. эксперты ВОЗ оценили ситуацию в отношении частоты встречаемости метаболического синдрома следующим образом: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространенность МС в два раза превышает встречаемость СД, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%» [60].

Позднее в 2010г. от лишнего веса страдало уже 1,5 миллиарда людей. По данным международного исследования 2013г., которое проводилось под руководством Института измерений и оценок здоровья (Institute of Health Metrics and Evaluation, IHME) Университета штата Вашингтон в Сиэтле (США), ожирение различной степени выявлялось у 2,1 миллиарда человек, что соответствует примерно 29% населения Земного шара [298].

К 2015г. ВОЗ ожидала рост ожирения до 2,3 млрд. Предсказания, к сожалению, оправдались. Многие эксперты ожидают, что к 2025г. ожирением будет страдать практически половина населения Земли.

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о достаточно высокой распространённости МС, в зависимости от выбранных авторами критериев распространённость синдрома колеблется от 20 до 40% [7, 43, 96, 102, 103, 115, 148, 168, 320, 321].

Популяционные исследования отечественных и зарубежных авторов показывают высокую частоту регистрации ожирения с очевидным нарастанием за последние три десятилетия [44, 56, 95, 138, 180, 234].

Многие страны мира провели эпидемиологические программы с различиями по дизайнам, масштабности, а также возрастному и гендерному составу исследуемых. Значимым фактором для изучения распространённости явились те

критерии диагностики, которые использовались в данных работах. Некоторые выполненные исследования, дизайны, а также их результаты будут приведены ниже в хронологическом порядке.

С 1986 по 2002гг. в рамках National Health Interview Surveys в ходе интервьюирования более чем 600000 работающих лиц в США старше 18 лет были получены данные о распространенности ожирения с учетом профессиональной принадлежности и гендерных особенностей. Средний прирост распространенности тучности составил 0,61% в год за период с 1986 по 1995гг., а также с 1997 по 2002гг. Самая высокая распространенность ожирения была среди водителей автотранспорта (31,7% у мужчин и 31,0% у женщин) [241].

Третья фаза исследования NHANES - NHANES III (1988-1994) была выполнена в США на смешанной популяции (белая и негроидная расы, мексиканцы) в размере 8814 человек. По результатам проведенного наблюдения по критериям NCEP MC встречался у 23,7% обследованных. Также было отмечено существенное нарастание распространенности MC с возрастом, что наиболее распространенными компонентами являются ожирение (особенно у женщин) и артериальная гипертензия, более редким критерием - гипергликемия. Среди лиц мексиканской этнической группы распространенность MC была максимальной и составила 31,9%. Проспективное наблюдение за популяцией NHANES в течение 6 лет свидетельствовало о значительном росте встречаемости тучности [192, 303, 379].

В Великобритании было проведено два исследования: в городе Эли (Ely Study) [417] и в городе Лондоне (Goodenage Study) [511], в каждое из которых было включено более 1000 человек в возрасте старше 40 лет. Распространенность MC по критериям ВОЗ у мужчин моложе 55 лет составила 35% в Лондонском исследовании и 7% в Эли соответственно. У мужчин старше 55 лет распространенность была выше и составила 47% и 17% соответственно. У женщин моложе 55 лет данные показатели были ниже, но также нарастали с возрастом.

В 1998г. было выполнено национальное исследование распространенности факторов риска метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. В исследование было включено 4723 человека различных национальностей (54% китайцев, малайцы и азиатские индусы). Согласно критериям АТР III распространенность МС составила 18,2% (20,9% у мужчин и 15,5% у женщин) [489]. В 2007г. данная популяция была подвергнута повторному анализу с целью оценки информативности новых критериев МС. Были получены следующие результаты: согласно критериям IDF распространенность метаболического синдрома составила 20,2% и 26,9% - по критериям АНА/NHLBI [358].

Большая распространенность МС была выявлена на Филиппинах в ходе национальных проектов 1998-1999гг. Общая доля больных с метаболическим синдромом составила 19,3% [497].

В 1998-2000гг. в Китае было выполнено исследование по оценке встречаемости МС у 2776 случайно выбранных жителей города Шанхая в возрасте старше 20 лет. Распространенность МС составила 10,2% [353].

В 2000г. в США было выполнено исследование по оценке эпидемиологии ожирения. По телефону среди репрезентативной выборки при помощи, так называемой Behavioral Risk Factor Surveillance System, от 184450 лиц в возрасте старше 18 лет были получены следующие сведения: индекс массы тела, наличие сахарного диабета, а также предпринятые попытки контроля веса и методы его снижения. Распространенность тучности составила 19,8% опрошенных, СД – 7,3%, их сочетания – 2,9%, не имели физической активности 27% респондентов, регулярно употребляли в пищу овощи и фрукты 24,4% обследованных [418].

Для сравнительной оценки встречаемости МС в различных регионах Европы была создана группа DECODE [262, 338, 447]. В 2002г. были опубликованы данные по объединенному анализу распространенности метаболического синдрома в 8 центрах Европы (Франция, Англия (2 центра), Испания, Дания, Нидерланды, Швеция, Италия) с применением критериев ВОЗ и EGIR. Всего было обследовано 8200 мужчин и 9363 женщин. Распространенность МС нарастала с

возрастом независимо от используемого критерия диагностики. У больных без СД частота МС колебалась от 7 до 36% среди мужчин 40–55 лет, у женщин того же возраста от 5 до 22% [211].

Скрининговое исследование Turkish Adult Risk Factor Study, выполненные в Турции, также выявило большую распространенность МС: у 27% мужчин и у 38,6% женщин согласно АТР III критериям [432].

По результатам исследования The Chennai Urban Population Study (CUPS), включавшего обследование 1262 человек в возрасте старше 20 лет из двух областей на Юге Индии, в 2002г. была отмечена чрезвычайно высокая распространенность синдрома: 36,4% среди мужчин и 46,5% среди женщин [264]. В 2007г. был проведен сравнительный анализ результативности различных критериев в этой популяции, согласно которому МС был выявлен у 23,2% лиц по критериям ВОЗ, у 18,3% - по АТР III и у 25,8% - по критериям IDF [263].

Во Франции для изучения распространенности МС среди курящих и некурящих лиц было проведено исследование DESIR, в котором приняло участие 2569 мужчин и 2637 женщин, из них 28,1% мужчин и 15,1% женщин курили. У мужчин МС по критериям ВОЗ встречался в 2 раза чаще (22,8% против 11,0%). Среди курящих мужчин МС определялся у 22,5% и некурящих - 15,3% ( $p=0,001$ ). У женщин курение было ассоциировано только с большей частотой дислипидемии [312].

Сравнение встречаемости МС при применении критериев ВОЗ и АТР III было выполнено в Мексиканской популяции среди 2158 мужчин и женщин в возрасте 20–69 лет. Распространенность МС по критериям ВОЗ составила 13,61% и 26,6% по критериям АТР III [184].

В 2003г. при обследовании жителей Ирана, в числе которых были 10368 взрослых лиц (4397 мужчин и 5971 женщин) старше 20 лет, в Тегеране (Tehran Lipid and Glucose Study) МС был определен у 24 и 42% соответственно. Причем 58% пациентов имели три компонента синдрома, 33% - четыре и 9% - пять [206].

В 2007г. были опубликованы обновленные данные данного исследования: МС выявлен у 32,1% по критериям IDF, 33,2% - АТР III и у 18,4% согласно определению ВОЗ [323].

У ирландцев распространенность МС среди обследованной популяции от 50 до 69 лет составила 21% по критериям ВОЗ и 20,7% по критериям АТР III, повышаясь с возрастом обследованных [509].

Учитывая мировую ситуацию с миграционной активностью, в Великобритании было выполнено исследование по анализу влияния этнической принадлежности на эпидемиологию МС. Обследованные лица в возрасте 40–69 лет представляли собой смешанную популяцию жителей города Лондона: 2346 европейцев (76% мужчин), 1711 выходцев из Южной Азии (83% мужчин) и 803 - из Африки и с Карибских островов (57% мужчин). МС оценивался по критериям ВОЗ и NCEP. Распространенность была максимальной у азиатской подгруппы (ВОЗ: мужчины 46%, женщины 34%; NCEP, мужчины 29%, женщины 32%), а самой низкой среди европейских женщин (ВОЗ – 9%, NCEP – 14%) [495].

В Китае среди лиц в возрасте 35-64 лет встречаемость МС в 2005г. составляла 9,8% у мужчин и 17,8% у женщин, при этом распространенность избыточной массы тела достаточно высока (26,9 и 31,1%, соответственно) [322].

В 2005г. было проведено исследование, изучающее распространенность МС по трем критериям (ВОЗ, EGIR и АТР III) среди 1513 обследованных работающей популяции (910 (60,1%) мужчин и 603 (39,9%) женщин) жителей города Гонконга Китайской национальности. Встречаемость МС была самой высокой согласно критериям ВОЗ (с модификацией для азиатских стран) 13,4% против 8,9% по EGIR и против 9,6% по АТР III ( $p < 0,001$ ). У лиц моложе 60 лет МС чаще наблюдался у мужчин, в группе старше 60 лет гендерные различия не встречались [363].

В Саудовской Аравии в 2005г. было обследовано 581 больных с артериальной гипертензией в возрасте 21-70 лет. Согласно полученным данным было по-

казано, что риск ИБС при использовании критериев АТР III выше, чем при критериях ВОЗ [190].

В Польше МС был диагностирован у 26,6 % лиц с сидячим образом жизни, у 23,1% лиц с умеренной активностью и лишь у 8,4% лиц среднего возраста и высокой физической активностью [279].

В Корее было выполнено исследование по оценке распространенности МС и его прогностического значения в плане развития ИБС. При этом использовались несколько критериев - АТР III, а-АТР III модифицированные критерии для стран Азии, критерии ВОЗ и соответственно а-ВОЗ. Группа исследуемых лиц составила 2724 больных, среди которых у 728 пациентов была ИБС. У 19,2% обследованных имелись признаки МС по критериям АТР III, у 29,2% согласно а-АТР III, у 13,3% - ВОЗ и у 21,1% - а-ВОЗ [420, 475].

В Венгрии был проведен анализ 13383 лиц, посещающих врача общей практики, с целью выявления МС по критериям АТР III и IDF. МС был диагностирован у 14,9% мужчин и 8,6% женщин (11,5% в общей группе) [257].

В Литве было обследовано 1115 человек в возрасте от 45 до 96 лет (562 мужчины и 553 женщины) с оценкой МС согласно критериям ВОЗ, АТР III и IDF. МС определялся у 34,4% по ВОЗ (без значимых половых различий), 30,1% по АТР III и у 42,5% (31,1% мужчин и 54,1% женщин,  $p < 0,001$ ) по IDF критериям [240].

В 2006г. в Таиланде проводилось исследование, согласно которому распространенность МС составила 29,3% [484].

По данным 2006г. (5936 участников, 2815 мужчин и 3121 женщина, в возрасте 20-79 лет) распространенность МС в Тайване составила 15,7% по модифицированным критериям АТР III, 14,3% по IDF (С) и 16,4% по собственным актуальным для Тайвани критериям (MS-TW критерии) [343].

О встречаемости МС в Тунисе можно судить по результатам выполненного обследования 863 человек (343 мужчины и 520 женщин) в возрасте старше 40

лет: 55,8% у женщин и 30,0% у мужчин ( $p < 0,001$ ) по критериям IDF, 28,7% - ВОЗ и 24,3% - NCEP-АТРИИ [235, 329].

По данным исследования PAMELA, проведенного в Италии, было выявлено 327 больных с МС (критерии АТРИИ), что составило 16,2% всей популяции PAMELA. Распространенность МС была несколько выше у мужчин, чем у женщин (17,6% против 14,8%), увеличивалась с возрастом, в группе лиц в возрасте от 65 до 74 лет была в 5 раз выше, чем среди лиц от 25 до 34 лет (5,3% против 27,2%) [393].

В Окленде (Новая Зеландия) было выполнено исследование «поперечного среза» лиц от 35 до 74 лет с формированием случайной выборки. Было включено 1006 представителей маори, 996 полинезийцев, и 2020 других национальностей (в основном европейцев). Распространенность МС по критериям АТРИИ составила среди маори 32%, у полинезийцев - 39%, 16% - в оставшейся группе. Таким образом, МС встречался в 2 раза чаще среди маори и в 2,5 раза чаще у полинезийцев, что в основном было обусловлено различиями в распространенности ожирения [311].

В Финляндии на популяции из 2182 молодых здоровых лиц (1007 мужчин и 1175 женщин) в возрасте 24–39 лет была изучена встречаемость МС, которая составила 13,0% по критериям NCEP, 9,8% - EGIR и 14,3% - IDF. При последующем проспективном наблюдении в течение 15 лет распространенность синдрома возросла с 1,0 до 7,5% ( $p < 0,0001$ ) [403].

По России данные по эпидемиологии МС весьма скудные. В государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины (в настоящее время ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России) в 1995-2001гг. было проведено исследование по выявлению МС в селективной группе 500 пациентов с артериальной гипертензией в течение 5 лет. МС был выявлен у 64% обследованных, а риск сердечно-сосудистых осложнений был в 5 раз выше, чему у лиц с АГ без сопутствующего МС [90, 117].

По данным комплексной программы «Целевая диспансеризация населения города Москвы», которая выполнялась в 1998–2004 гг., было обследовано 3272272 мужчин и женщин в возрасте 35–55 лет. Факторы риска обнаружены у 60,7% пациентов, пришедших на обследование.

Согласно полученным данным повышенный ИМТ является самым распространенным фактором риска среди трудоспособного населения, регистрировался у 31,9% пришедших на диспансеризацию. В тоже время каждый второй обследованный с факторами риска ССЗ имел ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>. Повышение АД было выявлено у 30,8% пациентов с повышенным ИМТ, что составило 16,2% от всех пациентов с факторами риска [34, 35].

Одним из наиболее крупных исследований является программа ВОЗ MONICA, репрезентативные данные были получены в Сибири в одном из районов города Новосибирска среди 1684 человек в возрасте 25–64 лет. Признаки МС были выявлены у 10,7% лиц [89, 107].

В Кемеровской области в горной Шории было выполнено эпидемиологическое исследование по изучению МС, было обследовано 1215 человек (550 шорцев и 665 лиц другой национальности) старше 18 лет. МС был выявлен у нешорцев у 0,15% обследованных [118].

В рамках международного проекта «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование» фонда Welcome Trust (Великобритания) в России по данным крупномасштабного популяционного исследования были получены данные о распространенности МС по критериям АТР III на выборке из 10000 пациентов. По предварительным данным (анализ 5000 лиц), которые уже были опубликованы, распространенность МС у населения 45–69 лет составила 26% (у 18% мужчин и у 33% женщин). Частота МС нарастает от более молодых лиц к старшим возрастным группам. Авторы отметили, что при сравнительном анализе распространенности МС согласно критериям АТР III и IDF, критерии IDF оказались менее чувствительными. Продолжается проспективное наблюдение за когортой лиц с МС для оценки риска

развития ССЗ, сахарного диабета, рака и других осложнений по данным популяционных регистров общей смертности, инфаркта, инсульта, сахарного диабета и злокачественных новообразований [107, 108, 147].

В 2010г. была опубликована работа норвежских коллег с данными об особенностях МС в российской популяции в размере 3555 жителей города Архангельска в возрасте 18-90 лет. Исследование носило поперечный характер, МС определялся согласно критериям IDF и NCEP.

При этом норвежские исследователи выявили, что факторами, ассоциированными с МС, были возраст, С-реактивный белок (СРБ) и соотношение печеночных ферментов. Умеренное потребление алкоголя у мужчин и более высокий уровень физической активности в свободное время снижал встречаемость МС. Положительная ассоциация МС и смертности была зарегистрирована только для смертей от инсульта [466, 467].

По данным исследования, выполненного в ФГБНУ «СЗФМИЦ им В.А. Алмазова» (в настоящее время ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Минздрава России), при научном консультировании член-корреспондента РАН, профессора А.О. Конради на организованной выборке среди 1600 офисных работников города Санкт-Петербурга. Распространенность МС согласно критериям IIS составила 35,6% у мужчин, 16,4% у женщин, по критериям IDF - 39,4% и 13,9% соответственно, а по критериям АТРИИ - 35,2% и 12,7% соответственно [138].

На базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» - филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» в 2013-2015гг. было проведено одномоментное популяционное обследование населения одного из типичных районов города Новосибирска в рамках бюджетной темы № 0541–2014–0004 «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в

Сибири» (руководитель – академик РАН, профессор М.И. Воевода, ответственный исполнитель - д.м.н. Д.В. Денисова). В работе приняли участие 754 человека в возрасте 25-45 лет, из них 346 мужчин (средний возраст составил  $35,8 \pm 5,8$  года) и 408 женщин (средний возраст составил  $36,5 \pm 5,9$  года).

Согласно полученным результатам в ходе данного исследования распространенность МС по критериям NCEP ATP III составила 17% (19,9% мужчин и 14,5% женщин), по критериям IDF - 27% (29,5% мужчин и 24,5% женщин), по критериям IIS - 30% (35,8% мужчин и 25% женщин), по критериям ВНОК - 29,3% (33,2% мужчин, 26% женщин). Согласно критериям ВНОК распространенность абдоминального ожирения наблюдалась у 42,6% обследованных (41% мужчин, 44% женщин), АГ – у 33,5% (53% мужчин, 21% женщин), гипертриглицеридемия – у 17,5% (26,3% мужчин, 9,6% женщин), гипо-ХС ЛПВП - у 24,3% (27,7% мужчин, 20,5% женщин), гипер-ХС ЛПНП – у 64,8%, гипергликемия – у 29% [32].

В 2016г. активно обсуждались данные исследования на «репрезентативной выборке по всей территории России, охватившее примерно 15–20 тысяч семей», выполненного под руководством академика РАН, профессора В.А. Тутельяна. Согласно полученным данным, среди самых «толстых» регионов оказалась Калужская (33% жителей с ожирением), Московская (30%) и Нижегородская (28%) области, а также Краснодарский (27%) и Алтайский (27%) края; мужчин с ожирением примерно на 8–15% меньше, чем женщин. Согласно сравнительному анализу с результатами, полученными в ходе подобного исследования за период 2010-2011гг., распространенность ожирения не превышала порог в 23-25%.

Крайне настораживающим фактом является повсеместный рост ожирения среди детей и подростков. Сотрудники НИИ питания РАМН с октября 2010г. по октябрь 2011г. провели исследование в городах Астрахань, Екатеринбург, Красноярск, Самара и Санкт-Петербург по изучению эпидемиологии ожирения среди 5187 детей обоих полов, в возрасте 5, 10 и 15 лет. Полученные результаты свидетельствовали о наличии избыточной массы тела у каждого пятого ребенка (19,9% обследованных), ожирения у 5,7% детей.

В журнале Lancet международной коллаборацией по факторам риска неинфекционных заболеваний (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)) была опубликована статья с данными, что за последние сорок лет число детей и подростков, страдающих ожирением, возросло в десять раз [426].

Данное исследование было проведено ВОЗ совместно с Имперским колледжем Лондона (Imperial College London). Исследователи из разных стран под эгидой NCD-RisC проанализировали показатели массы тела и роста почти 130 миллионов человек, из которых 31,5 миллиона в возрасте от 5 до 19 лет.

Ученые объединили данные 2416 региональных исследований, а затем, используя байесовскую иерархическую модель, проследили за изменением значения ИМТ в мире в период 1975-2016гг. Анализ включил жителей из 200 стран. Выяснилось, что в мире показатели детского и подросткового ожирения возросли с менее чем 1% в 1975г. до 6% среди девочек и 8% среди мальчиков в 2016г.

Согласно полученным данным, совокупный показатель тучности вырос с 11 млн. в 1975г. до 124 млн. детей и подростков в 2016г. Кроме того, 213 млн. детей в возрасте 5-19 лет в 2016г. имели избыточную массу тела, но не прошли порог значения ИМТ для ожирения [426].

В настоящее время самая высокая распространенность ожирения среди мальчиков и девочек наблюдается в Полинезии и Микронезии, где она составила 25,4% у девочек и 22,4% у мальчиков. Самая высокая распространенность ожирения среди девочек была отмечена в Науру (33,4%), а на Островах Кука она была самой высокой среди мальчиков (33,3%). За Полинезией и Микронезией следовали страны англоязычного мира с высоким уровнем доходов, а именно США, Канада, Австралия, Новая Зеландия, Ирландия и Соединенное Королевство. В Европе показатели ожирения среди девочек были наиболее высокими на Мальте (11,3%), а среди мальчиков (16,7%) - в Греции. Самые низкие показатели ожирения в Европе среди мальчиков и девочек наблюдались в Молдове - 3,2% и 5% соответственно [426].

По мнению экспертов при сохранении данной тенденции в ближайшие 5 лет число детей и подростков с ожирением превысит число их сверстников с умеренно или значительно пониженной массой тела. «ВОЗ настоятельно рекомендует странам принять меры для корректировки условий, в которых вероятность развития ожирения у детей возрастает. Так, страны должны стремиться уменьшить потребление дешевых калорийных продуктов питания глубокой переработки с низким содержанием полезных веществ. Им также следует сократить время, которое дети проводят у экранов и посвящают малоподвижным видам досуга, и способствовать повышению уровня физической активности, развивая подвижный отдых и спорт», - комментирует координатор программы по вопросам эпидемиологического надзора и популяционной профилактики неинфекционных заболеваний ВОЗ Фиона Булл (Fiona Bull) [426].

Таким образом, ожирением страдает почти каждый третий житель планеты. Количество их продолжает увеличиваться с каждым годом. Дети с ожирением чаще всего вырастают в подростков с ожирением, которые не менее часто становятся взрослыми пациентами с наличием тучности. Учитывая, что ожирение является облигатным и иницирующим кластером для формирования метаболического синдрома, мы понимаем серьезность ситуации, заложниками которой мы оказались.

### **1.3 Современные представления об этиологических факторах и патогенезе метаболического синдрома**

Еще одним «краеугольным» камнем в изучении метаболического синдрома является вопрос этиологии и патогенеза. До настоящего времени нет единого мнения о первопричине метаболических нарушений в развитии синдрома. Складывается впечатление о полиэтиологичности синдрома, в формирование которого одновременно оказывает свой негативный вклад целый ряд взаимосвязанных факторов.

### 1.3.1 Роль генотипа в формировании метаболического синдрома

Несомненно, важную роль в развитии ожирения играют генетические особенности индивидуума. Эпидемиологические данные отчётливо свидетельствуют о том, что ожирение часто прослеживается в отдельных семьях. В ряде исследований было показано, что если потомство двух родителей с нормальной массой тела имеет вероятность развития ожирения лишь в 10% случаев, то риски тучности у потомства одного или обоих родителей с избыточным весом составляют, соответственно, 50% и 80% [178].

Доказано, что инсулинорезистентность генетически детерминирована. В настоящее время описан ген к инсулиновым рецепторам, который локализуется на 19-ой хромосоме, и более 50 его разнообразных мутаций. Результаты множества исследований семей, обширных родословных и близнецов, родственники которых страдали СД 2 типа, свидетельствовали об обнаружении гиперинсулинемии и инсулинорезистентности у их потомков [106].

Также проводятся работы по изучению ОВ-гена, который в основном представлен в адипоцитах белой жировой ткани и ответственен за синтез лептина (гормон, регулирующий пищевое поведение), мутаций в генах лептина (неспособность жировой ткани секретировать в кровь лептин) и генах рецептора лептина (неспособность лептина проявлять своё биологическое действие). Вышеуказанные гены, ответственные за развитие ожирения, неизбежно приводят к неспособности лептина проникать через гематоэнцефалический барьер и действовать на необходимые структуры мозга, являющиеся его органами-мишенями. Лептин оказывает прямое влияние центр насыщения в вентромедиальном ядре гипоталамуса через имеющиеся в нём лептиновые рецепторы (H4ob-Rb), опосредованное действие на центр голода путем торможения синтеза нейропептида Y в аркуатных, паравентрикулярных и дорсомедиальных ядрах гипоталамуса, а также латеральной гипоталамической зоне. Таким образом, лептин, влияя на энергетические

ядра гипоталамуса, не только изменяет потребление пищи, но и регулирует циркадный ритм её приёма [24, 95, 101, 121, 301, 302].

### **1.3.2 Роль питания в формировании метаболического синдрома**

Академик РАН, профессор В.А. Тутельян подчеркивает, что «Проблема избыточной массы тела и ожирения – проблема номер один для большинства развитых стран. Если в развивающихся странах люди гибнут от голода, то в развитых – от нарушений структуры питания и переедания».

Неблагоприятные факторы питания крайне разнообразны. В число наиболее значимых включены: переедание (злоупотребление жирной пищей), дефицит в пищевом рационе полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон, других пребиотических компонентов, несбалансированность по составу нутриентов, витаминов, биоэлементов, потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты и др.

Ключевым моментом для мировой пищевой индустрии является радикальный уход от производства натуральных продуктов и переориентация на производство высококалорийных «недорогих» (как активно убеждает нас реклама) продуктов типа «fast food» [152]. В районах с более низким уровнем дохода количество «фастфудовских» заведений от небольших «забегаловок» до крупных торгово-развлекательных комплексов с выделенными этажами под пищевые сектора максимально.

Тем самым формируется положительный энергетический баланс, сопровождающийся преобладанием поступления калорий извне, над их реальной потребностью в обеспечении затрат организма. Систематическое переедание не только является причиной избыточного поступления калорий, но и ассоциировано с более высокими уровнями глюкозы, инсулина и лептина в крови, что приводит к развитию относительной толерантности центра насыщения к физиологическому уровню данных химических агентов и требует постоянного повышения их кон-

центрации в крови для последующей адекватной стимуляции центра. Профессор Я.В. Благосклонная подчеркивала: «В результате образуется замкнутый круг: такая причина как переизбыток, становится следствием, а нарушение функции центра насыщения, снижение его чувствительности к глюкозе и инсулину, – становится причиной» [21].

В качестве значимого модифицируемого фактора, влияющего на развитие МС, выступает пищевое поведение. В общем понимании смысла оно представляет собой восприятие пищи, включающее совокупность таких характеристик как индивидуальные вкусовые предпочтения, особенности режима и стиля питания и отражающие психоэмоциональное состояние человека поведенческие реакции.

При изучении патологических пищевых пристрастий зачастую проводят аналогию с химической зависимостью. Руководствуясь теми же принципами что и при алкогольной аддикции, была сформулирована четырёхкомпонентную модель мотивации расстройства питания, которая включает необходимость совладения с отрицательными эмоциями, потребность в социализации и соответствии ожиданиям социума, а также в получении удовольствия.

При анализе пищевого поведения традиционно выделяют несколько разновидностей аддиктивных мотиваций: атарактическую (реализация потребности к уменьшению внутреннего напряжения, тревоги через прием пищи), гедонистическую (восприятие пищи как источник удовольствия), субмиссивную (склонность к подчинению и зависимости от мнения окружающих проявляется в неспособности отказаться от предлагаемой кем-то еды), псевдокультурную (стремление продемонстрировать изысканный вкус или материальный достаток), псевдокоммуникативную (замещение общения на эмотивно-информационном уровне гипералиментацией). Патология мотивации к употреблению пищи приводит к нарушению адаптационных процессов, тем самым, выступая как одна из причин развития психологической зависимости.

Следует отметить, что в последние годы одним из важных факторов развития МС считается нарушение пищевого поведения индивидуума [88, 95, 131, 139,

151]. Повышенный аппетит (гиперфагия), объедание (булимия) и отсутствие чувства насыщения (акория) зачастую связаны с постоянным раздражением пищевого центра в связи с семейными привычками, профессиональными факторами (работа в пищевой промышленности) или патологическим процессом в гипоталамических узлах головного мозга (опухоль, энцефалит, травма) и др. Нарушениями пищевого поведения являются три типа: экстернальное, эмоциогенное, ограничительное.

Экстернальное пищевое поведение проявляется повышенной реакцией не на внутренние биологические реакции истинной необходимости приема пищи (уровень глюкозы и свободных жирных кислот в крови, «пустой» желудок и т.д.), а реакция на внешние стимулы: чаще всего вид, доступность пищи (витрина продуктового магазина, реклама пищевых продуктов, накрытый стол, принимающий пищу человек и т.д.). Другими словами, человек "ест глазами" - увидел, значит съел. Кроме зрительных анализаторов, реагирующих на аппетитные продукты, могут включаться и слуховые (услышал, как кто-то вкусно поглощает пищу, или прослушал рекламу продуктов), и обонятельные (вкусно запахло из булочной, и будучи не голодным, человек покупает и съедает ароматную булочку), и вкусовые (начинает есть какой-то очень вкусный продукт и не может остановиться), и даже осязательные.

Основой повышенного реагирования на внешние раздражители к приему пищи является не только повышенный аппетит, но и замедленное, неполноценное чувство насыщения. Возникновение сытости у тучных людей запаздывает по времени и ощущается, исключительно, как механическое переполнение желудка. Именно из-за отсутствия чувства сытости некоторые люди готовы есть всегда, если пища доступна и попадает им на глаза. Практически у всех пациентов с ожирением в той или иной степени выражен экстернальный тип пищевого поведения.

Эмоциогенный тип пищевого поведения (гиперфагическая реакция на стресс, эмоциональное переедание или «пищевое пьянство») проявляется тем, что при психоэмоциональном напряжении, волнении или сразу после окончания дей-

ствия фактора, вызвавшего стресс, у человека резко усиливается аппетит, и возникает желание поесть. Как известно, только 20% людей не меняют пищевые привычки в условиях стресса, что может быть обусловлено различиями в длительности и силы воздействия стрессорных факторов.

Таким образом, при эмоциогенном типе нарушения пищевого поведения стимулом к приему пищи становится не реальное чувство голода, а эмоциональный дискомфорт. Иными словами человек ест не потому, что голоден, а потому, что беспокоен, тревожен, раздражен, обижен, потерпел неудачу, ему скучно, одиноко и т.д. Обычно выделяют пять основных эмоциональных состояний, приводящих к перееданию, к числу которых относят страх, тревога, печаль, скука, одиночество. При эмоциогенном пищевом поведении человек заедает свои горести и несчастья, заедает свой стресс. Продукты питания у людей с эмоциогенным пищевым поведением являются своеобразным лекарством, так как приносят не только насыщение, но и успокоение, удовольствие, релаксацию, снимают эмоциональное напряжение, повышают настроение.

Ряд авторов считает, что пациенты с данным нарушением пищевого поведения употребляют в пищу все подряд. Но есть исследования, показывающие, что предпочтение в этом состоянии отдается, продуктам жирным и сладким.

Эмоциогенное пищевое поведение может быть представлено еще четырьмя подвидами: компульсивное пищевое поведение, синдром ночной еды, углеводная жажда, предменструальная гиперфагия.

Компульсивная гиперфагия встречается в 25% случаев при ожирении. Характеризуется тем, что человек без видимых причин, или, во всяком случае, по причинам, им не осознаваемым, потребляет большое количество пищи, опять же, чаще сладкой и жирной, и чаще в виде, так называемых закусок, то есть в виде дополнительных приемов пищи, не связанных с основными приемами еды. Полагают, что в основе компульсивной гиперфагии лежат механизмы, близкие к таковым при гиперфагической реакции на стресс, только в последнем случае причина, вызвавшая стресс, осознается, а в первом - нет.

Компульсивная еда проявляется несколькими типичными чертами:

- ✓ человек ест быстро, жадно, необычно много и у него появляется чувство, что он не может остановиться, что он перестал контролировать прием пищи;
- ✓ приступ переедания длится не более 2 часов, то есть, он, как бы, сжат во времени;
- ✓ приступ переедания совершается в одиночестве, так как человек стыдится этого приступа обжорства и не хочет, чтобы об этом узнали другие;
- ✓ во время еды появляются отрицательные эмоции, ненависть к себе, угнетенность, самообвинение;
- ✓ приступ прерывается от чувства распираания живота, или его прерывает приход другого человека;
- ✓ после приступа настроение всегда плохое, человек переживает ненормальность своего поступка;
- ✓ во время приступа голод может не ощущаться.

Как разновидность компульсивной гиперфагии рассматривается, так называемая, ночная гиперфагия (синдром ночной еды) – повышение аппетита в вечернее и ночное время. Ночная гиперфагия встречается у 10% тучных людей и характеризуется тремя признаками:

1. утреннее отсутствие аппетита («утренняя анорексия»);
2. вечернее и ночное переедание;
3. нарушение сна.

Люди с синдромом ночной еды, как правило, не принимают пищу всю первую половину дня. Во второй половине дня аппетит значительно возрастает, и к вечеру они чувствуют сильный голод, который приводит к перееданию. Причем, чем сильнее был дневной эмоциональный дискомфорт, тем более выражено вечернее переедание. Характерно, эти люди не могут заснуть, не съев избыточного количества пищи. Их сон поверхностен, тревожен, беспокоен, они могут несколько раз просыпаться ночью и вновь принимать пищу. После приема пищи актив-

ность и работоспособность значительно снижаются, появляется сонливость, нарушается профессиональная деятельность. Это является одной из причин отказа от приема пищи в течение рабочего дня. Переедание вечерами используется людьми, страдающими ночной гиперфагией, в качестве снотворного средства.

Углеводная «жажда» относится к дискутабельным понятиям. Последнее время все чаще говорят просто о пищевой жажде, полагая, что для ее удовлетворения пациентам требуется пища одновременно сладкая и жирная - шоколад, мороженое и т.д. В случае с углеводной жаждой подобного рода пища похожа по своему эффекту на наркотик. В его отсутствие у пациентов развивается тягостное депрессивное состояние, чем-то напоминающее абстиненцию, тогда как при потреблении сладостей эти явления проходят.

Предменструальную гиперфагию можно рассматривать как одно из проявлений синдрома предменструального напряжения. Явления переедания, опять же чаще с предпочтением сладкой и жирной пищи, наблюдаются у женщин в течение 4-7 дней перед началом менструального кровотечения.

Поскольку фактор, вызвавший стресс, может действовать продолжительно, то и чрезмерное потребление пищи может наблюдаться в течение длительного периода, что далее может вести к нарастанию избыточной массы тела. Гиперфагическая реакция встречается у 60% людей, предрасположенных к ожирению.

Ограничительное пищевое поведение представляет собой избыточные пищевые самоограничения и бессистемные слишком строгие диеты. Слишком строгие диеты не могут применяться долгое время и достаточно быстро сменяются периодами еще более сильного переедания. В результате такого поведения человек находится в постоянном стрессе - во время самоограничений он страдает от сильного голода, а во время перееданий он страдает от того, что опять набирает вес, все его усилия были напрасны.

Эмоциональная нестабильность, возникающая у пациентов во время применения хаотичных, резких самоограничений в приеме пищи, строгих диет, получила название "диетической депрессии". "Диетической депрессией" условно назы-

вают целый комплекс отрицательных эмоций, который возникает в период соблюдения строгих диет. Он проявляется в виде повышенной раздражительности и утомляемости, чувстве внутреннего напряжения и постоянной усталости, агрессивности и враждебности, тревожности, сниженном настроении, удрученности, подавленности и т.д. "Диетическая депрессия" из-за выраженного эмоционального дискомфорта приводит к отказу от дальнейшего соблюдения диеты и к рецидиву заболевания. Люди с ожирением с эмоциогенным пищевым поведением при применении изолированной диетотерапии в 100% случаев испытывают симптомы "диетической депрессии" той или иной степени выраженности.

В настоящее время пищевая аддикция рассматривается с позиций последствий стресса и нарушения регуляторной функции нейроморфонов, в частности мелатонина, серотонина и лептина [5, 33, 50].

Мелатонин обеспечивает поддержание физиологических ритмов и их адаптацию к условиям внешней среды. Производным серотонина является мелатонин. Под действием серотонин-N-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-O-метилтрансферазы в пинеалоцитах – клетках эпифиза, происходит выработка 5% эндогенного мелатонина, остальные 95% синтезируются преимущественно в кишечнике периферическими клетками APUD-системы.

Образование 70% эпифизарного мелатонина осуществляется в ночные часы и контролируется супрахиазматическим ядром гипоталамуса и бугорной частью аденогипофиза, в которые по аксонам ганглиозных клеток от фоторецепторов сетчатки поступает информация о степени освещенности. В условиях света их активность снижается, что приводит к инактивации серотонин-N-ацетилтрансферазы, вследствие этого процесса снижается концентрация мелатонина и повышается уровень серотонина.

Известно, что помимо циркадных ритмов на продукцию эпифизарного мелатонина оказывает ингибирующее действие прогрессирование таких патологий, как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа и эндотелиальная дисфункция. С другой стороны, несмотря на то, что производство тканевого ме-

латонина является постоянным процессом, эндокринная функция осуществляется только при участии обоих его видов, поэтому дефицит мелатонина приводит к нарушению гормонального баланса, что способствует развитию и прогрессированию этих состояний. В итоге формируется так называемый «порочный круг». В регуляции пищевого поведения мелатонин выступает как один из факторов, отвечающих за чувство насыщения. Этот гормон вовлечен в синхронизацию многочисленных разнообразных аспектов циркадианных систем, динамично изменяющуюся в ответ на естественную смену дня и ночи. Рецепторы к мелатонину обнаружены в различных ядрах гипоталамуса, сетчатке глаза и других тканях нейрогенной и другой природы. Являясь хронобиотическим и основным стрессопротективным гормоном, мелатонин при естественных регулярных ритмах задает скорость обменных процессов, определяет уровень инсулинорезистентности и синтез лептина, а также других адипокинов [5, 45]. Роль лептина и иных адипокинов будет освещена ниже в разделе патогенеза МС.

Немаловажную роль в поддержании энергетического гомеостаза играет серотонин, который контролирует дополнительный расход энергии, участвует в формировании насыщения и эмоционального комфорта [50, 64.]. К основным эффектам серотонина относятся формирование положительных эмоций и регуляция выхода адренокортикотропного гормона из гипофиза, который в свою очередь стимулирует кору надпочечников, обеспечивая адекватную реакцию нервной системы на стресс.

Концентрация серотонина увеличивается при гиперинсулинемии, так как в этом случае увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера для триптофана. В условиях инсулинорезистентности этот механизм может быть нарушен, что приводит к повышенному потреблению легкоусвояемых углеводов. Важно учитывать, что 90-95% серотонина вырабатывается собственной микробиотой человека. Более подробные данные будут представлены ниже в разделе о роли микробиоты в формировании метаболического синдрома.

### **1.3.3 Роль гиподинамии в формировании метаболического синдрома**

Снижение физической активности (гиподинамия) следующий фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и метаболического синдрома. Академик РАН, профессор В.А. Тутельян отмечает: «Природа создала человека таким, что он должен расходовать 3000–3500 килокалорий в сутки, чтобы быть здоровым и стройным. Но за последние 50–60 лет наши энерготраты снизились на 1000–1200 килокалорий. Транспорт, лифт, бытовые приборы, горячее водоснабжение – все сводит их к минимуму. К этому надо добавить человеческую лень: не хотим мы работать над собой и заниматься спортом. И теперь суточные энерготраты для женщин составляют в среднем 1900 килокалорий, для мужчин – 2200–2300».

Рядом работ было продемонстрировано, что при гиподинамии замедляются процессы липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой тканях, снижается транслокация транспортеров глюкозы в мышцах. В результате данных реакций развивается инсулинорезистентность [169], которая, как известно, принимает активное и далеко не последнее участие в развитии патологических процессов у пациентов с ожирением.

### **1.3.4 Роль курения в формировании метаболического синдрома**

Дискутабельным фактором риска МС является курение. Согласно целому ряду зарубежных исследований, никотин представляется в роли основного агента, вызывающего прогрессирование инсулинорезистентности и дисфункции эндотелия [209, 210, 291, 292].

Полученные в ходе исследований результаты свидетельствуют, что выраженность инсулинорезистентности и клинических проявлений метаболического синдрома ассоциируется с интенсивностью курения. Кроме того, существует обратная зависимость между интенсивностью курения и холестерином ЛПВП, а

также основными апопротеинами [312]. Существует целый ряд публикаций, доказывающий, что у курильщиков нарушен углеводный обмен за счет формирования инсулинорезистентности [281, 286, 291, 312].

### **1.3.5 Роль микробиоты в формировании метаболического синдрома**

В последнее время все большее количество отечественных и зарубежных публикаций посвящено колоссальной роли микробиоты для здоровья человека, а в случае ее нарушений описанию сопряженности с формированием целого ряда заболеваний. Еще Гиппократ отмечал, что «Смерть начинается в толстой кишке». Позднее И.И. Мечников высказывался следующим образом: «Они (микробы) стоят выше нас на эволюционной лестнице. Их роль в существовании макроорганизма не просто необходима, она – исключительна. Только благодаря им мы и живем!».

В работах академика АН СССР, профессора А.М. Уголева описывается, что микрофлора является обязательным компонентом нормальной жизнедеятельности макроорганизма. А.М. Уголев, исходя из физиологических функций микрофлоры кишечника, сформировал представление об эндозоологии как об эволюционно закрепленной форме существования большинства многоклеточных организмов [159, 160, 161].

В работах профессора А.И. Парфенова подчеркивается, что именно нарушение микрофлоры кишечника способствует развитию многих болезней, а первичная и вторичная профилактика дисбактериоза представляет одну из насущных задач здравоохранения, направленных в целом на оздоровление населения [124].

А.И. Парфенов отмечает возрастающие возможности применения пробиотических бактерий, как для профилактики, так и для лечения болезней человека [125, 126]. Кроме того, работы А.И. Парфенова развивают теорию А.М. Уголева о функционировании пищеварительно-транспортного конвейера, его роли для организма человека [127].

Кишечная микрофлора или микробиота кишечника представляет собой систему, включающую 100 триллионов бактерий, квадриллион вирусов, грибы, паразиты, археи и дрожжи, общая биомасса которых в целом составляет около 1 кг. [174, 175, 419, 443]. Различные популяции микробных сообществ представлены в каждом из отделов желудочно-кишечного тракта в различных концентрациях [277, 443], прогрессивно увеличиваясь по количественному и разнообразному составу в проктокаудальном направлении.

Современные данные свидетельствуют, что участие микробиоты во всех аспектах жизнедеятельности человека уникально [157]. Доказано влияние микроорганизмов на патогенез формирования целого ряда болезней, в первую очередь к числу которых принято относить гастроэнтерологические, ревматологические, сердечно-сосудистые, кожные, и многие аутоиммунные заболевания [294]. Большое значение в процессе взаимодействия микрофлоры и макроорганизма имеют низкомолекулярные метаболиты, которые способны оказывать влияние на организм человека через модуляцию различных физиологических реакций (таблица 4).

Таблица 4 - Эффекты низкомолекулярных метаболитов, синтезируемых микробиотой [157]

Низкомолекулярные метаболиты	Эффекты
Бутират	энергообеспечение эпителия регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия поддержание ионного обмена
масляная кислота	энергообеспечение эпителия поддержание ионного обмена влияние на процессы дифференцировки и пролиферации эпителия
пропионовая кислота, пропионат	антибактериальное действие блокировка адгезии патогенов к эпителию субстрат глюконеогенеза
ацетат	усиление местного иммунитета субстрат липогенеза

## окончание таблицы 4

изовалериановая, изокапроновая кис- лоты	индукция секреции инсулина
формиат	активация фагоцитоза
лактат	энергообеспечение эпителия антибактериальное действие создание оптимальной среды в кишечнике
γ-аминомасляная кислота (ГАМК)	регуляция моторной активности кишечника нейрорегуляция возникновения тревожно-фобических расстройств
оксид азота (NO)	регуляция моторной активности кишечника антиапоптотический эффект регуляция сосудистого тонуса антиоксидантное действие
β-аланин	субстрат для синтеза пантотеновой кислоты
глутамат	нейрорегуляция
эстроген-подобные субстанции	влияние на процессы дифференцировки и пролиферации эпите- лия
мурамил дипептид	неспецифическая стимуляция иммунной системы
серотонин	поддержание ритма сна и бодрствования (совместно с мелато- нином) восприятие болевых стимулов, включая стрессорные ситуации координация моторной деятельности внутренних органов эмоции терморегуляция и др.

Недаром в 2018г. группой итальянских ученых впервые было предложено видоизменить древнее высказывание «Мы есть то, что мы едим» на новое «Мы есть то, что трансформирует микробиота кишечника» [294].

Одним из важных факторов, оказывающих негативное влияние на микрофлору является антибактериальная терапия [226, 345, 416, 443], которая способствует развитию эндотоксемии, увеличению количества воспалительных маркеров, ассоциированных с ожирением и диабетом [157, 227, 325, 345, 416].

Данные, полученные в лаборатории Нью-Йоркского Университета, свидетельствуют, что изменения кишечной микробиоты после приема антибиотиков во

многим являются необратимыми. Кроме того, согласно проведенному исследованию в результате нарушения микробиоты значительно увеличивается риск возникновения таких заболеваний как ожирение, диабет, аллергия, астма и многих др. [254].

J. Henaо-Meяia и соавт. (2012) в высокорейтинговом журнале Nature описали центральную роль нарушения микробиоты посредством дисрегуляции выработки факторов воспаления, интерлейкинов, гормонов в патогенезе целого каскада патологических расстройств, ассоциированных с метаболическим синдромом [332, 481]. Данную точку зрения разделяют многие отечественные и зарубежные исследователи [176, 228, 236, 245, 246, 249, 254, 258, 259, 273, 288, 325].

Доказано участие микрофлоры в липидном обмене: трансформация холестерина в кишечнике - синтез копростанола и нейтральных стероидов; ингибирование синтеза холестерина в печени (пропионат); участие в метаболизме стероидных молекул - желчных кислот, гормонов; углеводном метаболизме - стимуляция синтеза инсулина (пропионат); синтез инсулиноподобных субстанций (лактобактерии); влияние микробных метаболитов на чувствительность инсулиновых рецепторов [207, 259, 288, 294, 305, 494].

Трудно себе представить в организме человека ту мишень, по которой прямым или опосредованным способом не «бьет» микробиота либо ее микробные метаболиты. Недаром, академик РАН, профессор В.А. Тутельян высказывался следующим образом: «Относительно недавно кишечная флора, в частности, бактерии толстой кишки, стали расцениваться как основная детерминанта здоровья и заболеваний у людей» [158].

В настоящее время по всему миру проводится значительное количество новых научно-исследовательских работ по детальному изучению микробиоты. В 2008г. был запущен глобальный проект «Микробиом человека», целью которого является расшифровка генома бактерий, населяющих организм человека. Основным методом диагностики является 16S рРНК секвенирование, которое позволяет

накапливать данные об универсальных и специфических маркерах бактерий, формировать «удостоверение личности микроба» [294, 341].

Зарубежные ученые выявили, что все люди относятся к одному из трех энтеротипов, каждый из которых получил свое название по преобладающему бактериальному роду *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. В рамках проблемы метаболического синдрома важны знания, что род *Bacteroides* хорошо демонстрирует себя в отношении расщепления углеводов, в то время как *Ruminococcus*, напротив, стимулируют всасывание сахаров [222, 313, 437, 520]. У пациентов с ожирением на 50% снижается количество бактерий рода *Bacteroides*, в тоже время пропорционально увеличиваются *Firmicutes*. Исследования на тучных больных свидетельствовали о росте числа *Bacteroides* на фоне уменьшения индекса массы тела. Сходные изменения возникают в случае гипокалорийной диеты с ограничением жира или углеводов [245, 246, 377, 424, 499].

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с здоровыми добровольцами отмечается снижение уровня бутират-продуцирующих бактерий, известных как противовоспалительные (*Roseburia spp.* и *Faecalibacterium spp.*), повышение аэробных бактерий, повышение колиформных микроорганизмов, кластридий и снижение бифидобактерий.

Р. J. Turnbaugh и соавторами выявлено, что пересадка микрофлоры от генетически предрасположенных к ожирению лептин-дефицитных мышей (имеют особенности генотипа микробиоты, в частности, гены, кодирующие ферменты, расщепляющие неперевариваемые полисахариды) к гнотобионтам привела к более быстрой динамике веса и накоплению жировой ткани у реципиентов в соотношении 47 против 27% [499].

Крайне интересным является открытие исследователей из Лувенского католического университета (Бельгия), которым удалось найти бактерию *Akkermansia muciniphila*, «заставляющую» организм сбросить лишний вес. Ученые обратили внимание, что у мышей, генетически предрасположенных к ожирению, количество *Akkermansia muciniphila* было в 3300 раз меньше, а если животных кормили

жирной пищей, то независимо от массы тела численность *Akkermansia muciniphila* падала в 100 раз.

Подтверждением роли бактерии *Akkermansia muciniphila* в поддержании нормальной массы тела является то, что на фоне приема лабораторными мышами олигофруктозного пребиотика, избирательно стимулирующего рост этой бактерии, у животных уменьшалась масса тела, доля жировой ткани приходила в норму, хотя их продолжали кормить жирной пищей. Кроме того, у мышей уменьшалось воспаление жировой ткани, нормализовывалась устойчивость тканей к инсулину, снижались уровень эндотоксинов в крови и гипергликемия. В то же время возрастал уровень эндоканнабиноидов, которые помогают контролировать уровень глюкозы в крови, а также регулируют всасывание в ЖКТ и воспалительные процессы, восстанавливают слизистый защитный барьер кишки.

Оценка влияния микробиоты на обменные процессы, развитие ожирения и метаболического синдрома, по сути, по «научным меркам» только начата. Зачастую полученные данные не только неоднозначны, но и просто противоречат друг другу.

С 2010г. в исследование метагенома активно включились отечественные ученые. Под руководством члена-корреспондента РАН, профессора М.М. Галагудза проводится исследовательская работа по изучению метаболических процессов, опосредованных микробиотой, на разнообразных экспериментальных моделях метаболического синдрома. В данных работах описываются возможности по созданию значительного количества различных моделей, но отмечается, что зачастую поставленные цели неоднозначны. Также подчеркивается сложность 100%-ной экстраполяции полученных данных на человеческую популяцию [74, 75].

Таким образом, мировому научному сообществу предстоит продолжать начатые исследования по изучению возможностей влияния микробиоты на метаболические процессы и организм человека в целом, накапливая опыт и делясь друг с другом.

### **1.3.6 Роль артериальной гипертензии в формировании метаболического синдрома**

В работах члена-корреспондента РАН, профессора А.О. Конради подчеркивается, что в молодом возрасте ведущую роль в повышении АД играют механизмы нарушенной барорефлекторной регуляции и сосудистой реактивности, функция резистивных сосудов, почечные механизмы. Напротив, у пожилых пациентов с артериальной гипертензией на первый план начинают выходить такие механизмы, как изменение свойств сосудистой стенки крупных артерий, а также снижение их податливости и повышение жесткости [67].

Профессор Е.И. Красильникова подчеркивала, что артериальная гипертензия является не только наиболее частым критерием сердечно-сосудистого метаболического синдрома, но и наиболее ранним [76, 77].

Помимо этого, в ряде случаев артериальная гипертензия может выступать в качестве первичного этиологического звена. Существуют исследования, показывающие взаимовлияние в обоих направлениях и зафиксировавшие развитие метаболического синдрома вследствие течения продолжительной, нелеченой или плохо скорректированной АГ. Согласно полученным данным артериальная гипертензия способствует ухудшению периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к относительным гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [171].

### **1.3.7 Роль синдрома обструктивного апноэ сна в формировании метаболического синдрома**

Как отмечалось выше ассоциацию синдрома обструктивного апноэ сна с метаболическим синдромом принято обозначать как синдром Z [517]. Считается, что СОАС наблюдается у 50% тучных людей, а ожирение является его фактором риска. С другой стороны, если СОАС развивается в связи с наличием других при-

чин, приводящих к нарушению нормального носового дыхания, метаболический синдром может быть следствием нарушения дыхания во время сна. В результате хронической гипоксии во время сна отсутствуют ночные пики выделения соматотропного гормона, что способствует развитию инсулинорезистентности. Ряд клинических исследований показал положительную корреляцию уровня глюкозы натощак и тяжести апноэ. В тоже время характеризовал отрицательную зависимость между ИР и увеличением тяжести СОАС [138, 142, 517].

#### **1.4 Патогенез метаболического синдрома**

Патогенез метаболического синдрома носит сложный многоуровневый характер. Синдромокомплекс характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, вовлеченностью гормонального фона, системного воспаления с последующим развитием нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена, артериальной гипертензией, микроальбуминурией, повышением уровня фибриногена, СРБ и др.

Как известно, в основе накопления жировых масс в организме лежит передание калорийных животных жиров (1г жира содержит 9 ккал), содержащих насыщенные жирные кислоты (ЖК). Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, то развивается и прогрессирует ожирение. Насыщенные ЖК, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку [106]. Именно состояние биомембран является одним из важнейших факторов регуляции гомеостаза и обеспечения биохимических и физиологических процессов в организме [172, 471].

При нарушениях метаболизма в организме клеточные мембраны подвергаются воздействию перекисного окисления [85]. При метаболическом синдроме крайне важны резистентность мембран к различным факторам, воздействие на

них гормонов и биологически активных метаболитов иммунного воспаления. Данные негативные влияния способствуют перестройке структуры клеточных мембран, приводят к изменению внутриклеточного обмена и нарушению кислородтранспортной функции эритроцитов [13, 14, 46, 49, 252].

Для обеспечения устойчивого антиоксидантного баланса и профилактики образования кислородных радикалов с развитием оксидативного стресса крайне значима концентрация в организме веществ, содержащихся в пищевых продуктах. К их числу относятся витамин Е, полиненасыщенные жирные кислоты и биоэлементы [50, 119]. Среди биоэлементного состава наряду с иными позитивными функциями для человека доказанными антиоксидантными свойствами обладают железо, медь, селен и цинк. Именно в случае дисбаланса между уровнем и потенциалом естественной антиоксидантной системы в организме формируются условия для перекисного окисления и продукции активных форм кислорода.

В целом изучение патогенеза метаболического синдрома претерпело ряд изменений, были отринуты различные теории. В настоящее время наиболее бурно развиваются исследования в русле липокиновой патогенетической теории синдромакомплекса [178]. В значительном количестве исследований было доказано, что жировая ткань является самостоятельной эндокринной железой, которая секретирует ряд гормонов и биоактивных веществ – адипокинов (гормонов жировой ткани), способствующих развитию основных метаболических нарушений в организме [24, 61]. Впервые предположение, согласно которому жировая ткань является эндокринным органом, обосновал отечественный биохимик академик АМН СССР, академик РАН, доктор биологических наук Ю.А. Панков (1999) [123].

К числу адипокинов принято относить лептин, пантофизин, резистин, фактор некроза опухолей  $\beta$ , адипонектин, висфатин, внутриадипоцитные альтернативные белки (адипсин, В, С3), внутриадипоцитный белок 30 kD (ACRP30), белок, стимулирующий ацилирование, липопротеиновую липазу (LPL), белок, переносящий эфиры холестерина, аполипопротеин Е, белок, связывающий ретинол, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), интерлейкин 6 (ИЛ-6), ангио-

тензиноген, ингибитор активатора плазминогена типа 1, тромбоцитарный фактор роста  $\beta$ , фактор роста гепатоцитов, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), монобутирин, белки типов 1, 2 и 3, разобщающие окислительное фосфорилирование, синтез индуцированного оксида азота, который повышает уровень свободных жирных кислот, инсулинорезистентность и гипертриглицеридемию, простаглицин (Pgl2), белки острой фазы (гаптоглобин,  $\alpha$ 1-кислый гликопротеин), белки внеклеточного матрикса (коллаген типов 1, 3, 4 и 6, фибронектин, остеоонектин, ламинин, матриксные металлопротеиназы типов 2 и 9), эстрогены (P450-ароматаза конвертирует андростендион в эстрон), 17- $\beta$ -гидроксистероидная оксидоредуктаза и многие др. На сегодняшний день наиболее изученными адипокинами являются лептин, адипонектин и интерлейкин 6 [24, 61, 401].

Основным источником секреции лептина являются адипоциты белой жировой ткани, соответственно его концентрация в крови повышается прямо пропорционально увеличению объёма жировых депо. Непосредственное участие лептина в регуляции питания осуществляется за счёт изоформ его рецептора – Ob-Rb, которые располагаются в аркуатных, вентро- и дорсомедиальных ядрах гипоталамуса, а также латеральной гипоталамической зоне.

Лептин представляет собой один из главных полифункциональных иммунонейроэндокринных регуляторов. По химической структуре этот адипокин является пептидным гормоном. Лептин ингибирует экспрессию инсулиновой мРНК и секрецию инсулина, способствуя формированию ИР, что крайне значимо в патогенезе МС. Некоторые исследования показали, что ведущая функция данного адипокина заключается в защите периферических тканей от эктопического накопления липидов [413]. Лептин тормозит действие инсулина на глюконеогенез в печени, подавляет в жировой ткани транспорт глюкозы, стимулированный инсулином. Ряд авторов не исключает влияния лептина на продукцию инсулина и чувствительность к инсулину посредством прямого действия на периферические ткани. В норме в ответ на увеличение концентрации инсулина увеличивается и продукция лептина, который по принципу отрицательной обратной связи тормозит

дальнейший синтез и выброс инсулина. Механизм действия лептина заключается в передаче в гипоталамус (нейропептид Y) информации о массе тела и уровне жирового обмена. Взаимодействие лептина со специфическими рецепторами гипоталамической области активирует выработку нервных импульсов, направленных в участки головного мозга, отвечающие за регуляцию аппетита. В тоже время необходимо учитывать, что при ожирении в большинстве случаев наблюдается центральная селективная резистентность к лептину, а его периферическое действие сохраняется, а вследствие гиперлептинемии может даже усиливаться [465]. Многие авторы считают, что гиперлептинемия является облигатным маркером метаболического синдрома [451, 465].

Действие лептина стимулирует симпатическую нервную систему, что приводит к повышению артериального давления, частоты сердечных сокращений, усилению термогенеза. К плеiotропным эффектам лептина относят психологические и поведенческие функции. Данный адипокин напрямую и через стимуляцию продукции соматотропного гормона усиливает процессы ангиогенеза. Закономерно, что гиперлептинемия при МС связывают с гипертрофией миокарда, хронической сердечной недостаточностью и ангиопатией. Кроме того, высокий уровень лептина создает повышение вероятности тромбоза вследствие воздействия на рецепторный аппарат тромбоцитов. Таким образом, у лиц с метаболическим синдромом уровень лептина коррелирует со степенью риска целого ряда ССЗ и как следствие с летальностью.

Адипонектин продуцируется липоцитами белой жировой ткани, преимущественно адипоцитами висцеральной области [451], а также плацентой во время беременности. Секреция адипонектина стимулируется инсулином. Связь адипонектина и ИМТ имеет отрицательный характер: по мере увеличения ИМТ концентрация адипонектина снижается [522]. Адипонектин является главным кандидатом на роль «защитника организма» от развития МС [361]. Полагают, что адипонектин выполняет протективную функцию против гипергликемии, инсулинорезистентности и атеросклероза, модулирует чувствительность к инсулину и

гомеостаз глюкозы. Повышенные при ожирении фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ-6, глюкокортикоиды, катехоламины понижают продукцию и выброс адипонектина, являясь его отрицательными регуляторами [493]. Существуют данные, что лица с СД 2 типа имеют более низкую концентрацию адипонектина в крови в сравнении с контрольной группой с идентичным индексом массы тела при отсутствии СД. В настоящее время адипонектин считается одним из наиболее достоверных биохимических предикторов СД 2 типа.

Интерлейкин 6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. В мышцах и жировой ткани пептид стимулирует мобилизацию энергии и приводит к продукции гепатоцитами белков острой фазы. Как и большинство иных адипокинов интерлейкин 6 является индуктором ИР. Концентрация ИЛ-6 в крови прямо коррелирует с ИМТ и повышена при ожирении, ИР и СД 2 типа. Снижение веса при ожирении сопровождается уменьшением концентрации ИЛ-6 в крови. В одном из исследований было обнаружено, что лица с высоким уровнем ИЛ-6 имеют более высокую заболеваемость СД 2 типа и ССЗ [527]. У пациентов с третьей степенью ожирения (морбидное) (средний ИМТ составил  $54,7 \text{ кг/м}^2$ ) было выявлено значительное повышение средней концентрации ИЛ-6 в плазме воротной вены, что имело прямую корреляцию с СРБ [300], который в свою очередь лежит в основе взаимосвязи между МС и случаями ИБС [405]. Предполагается участие адипонектина в липидном метаболизме, но исследования в данной области еще продолжаются.

Противоположным лептину действием обладает грелин, представляющий собой белок, состоящий из 28 аминокислот. Он секретируется преимущественно из P/ D1- клеток слизистого слоя фундального отдела желудка,  $\epsilon$ -клетками островков Лангерганса и в меньшей степени синтезируется в почках, сердце и щитовидной железе. Биологические свойства грелина, по всей видимости, определяются тем, что гидроксильная группа серина в третьем положении этерифицирована октановой кислотой. Грелин-О-ацетилтрансфераза переносит ацильную группу жирных кислот к одному из сериновых фрагментов гормона, как следствие, обра-

зуется его ацилированная форма. Именно эта форма грелина принимает участие в контроле потребления пищи.

Не менее значима роль грелина в формировании гедонистического отношения к питанию: восприятие органами чувств информации о внешних данных пищи формирует соответствующий ответ в миндалевидном теле, орбитофронтальной, островковой и зрительной коре, полосатом теле. В тоже время это приводит к усилению перистальтики кишечника и активности вегетативной нервной системы, что запускает центральные механизмы в гипоталамических и дофаминергических центрах питания. Это позволяет таким факторам, как хронический стресс, отрицательный энергетический баланс, действие лептина и инсулина, влиять на мотивацию к употреблению пищи через регулирование выработки грелина.

Низкие уровни грелина в плазме ассоциируются с инсулинорезистентностью, гипертензией и преобладанием диабета 2 типа. Предполагается, что грелин может также влиять на показатели кровяного давления. Кроме того, грелин влияет на аппетит, энергетический баланс, моторику и секрецию желудка. Его плазменный уровень повышается примерно в 2 раза перед едой и уменьшается в течение часа после приема пищи, поэтому грелин также называют «гормоном пустого желудка».

При МС жировой тканью вырабатывается белок, стимулирующий ацилирование (ASP). Данный пептид способствует агрегации триглицеридов в жировых клетках. В экспериментальной работе на мышах мужского пола были получены данные в отношении стимуляции белком диацил-глицерол-ацилтрансферазы и ингибирования гормоночувствительной липазы [423]. Кроме того, предполагается, что белок, стимулирующий ацилирование, способствует захвату глюкозы липоцитами и, возможно, гепатоцитами с превращением ее в липиды.

Резистин является пептидом, индуцируемым при дифференцировке липоцитов из фибробластов. Ряд исследований показал, что у животных повышено содержание резистина, а его секреция приводит к тучности и ИР. Однако эпидемиологические исследования на людях сходных результатов не показали [479].

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1) относится к семейству ингибиторов сериновых протеаз, экспрессируется в большей степени висцеральными, чем подкожными адипоцитами. Некоторыми авторами считается, что ИАП-1 является самым ранним маркером метаболического синдрома [297]. Увеличение его концентрации в плазме крови высоко коррелирует со всеми компонентами МС. Высокий уровень ИАП-1 является независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин с ИБС. Ряд проспективных исследований выявил связь между повышенным уровнем ингибитора активатора плазминогена 1 типа и риском развития коронарного атеросклероза и тромбоза [42].

Адипсин является центральным антагонистом лептина. Он вырабатывается жировой тканью при липолизе и стимулирует центр голода в гипоталамусе. Более того, адипсин необходим для энзиматической продукции протеинов, влияющих как на жировой, так и на углеводный обмена [441]. У лиц с МС может нарушаться нормальное чередование выделения липоцитами лептина и адипсина. Проведенные исследования свидетельствуют, что адипсин положительно коррелирует с ожирением, ИР, дислипидемией и ССЗ [318].

Доказано, что у пациентов с МС увеличена продукция ангиотензиногена и ангиотензина II. Существуют данные, что у лиц с МС уровни данных адипокинов коррелируют с АГ. Более того, гиперинсулинемия, свойственная лицам с МС, нарушая трансмембранные ионообменные механизмы, приводит к стимуляции  $\text{Na}^+$  –  $\text{H}^+$ -противотранспорта. С этим связано повышение чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к ангиотензину и другим прессорным агентам, вызванное ускорением входа в клетки кальция и нарастанием рН цитоплазмы. Ангиотензин II способствует росту периферического сосудистого сопротивления и артериального давления, что делает свой негативный вклад в формирование одного из основных кластеров МС – артериальную гипертонию.

Также описано, что при МС в липоцитах увеличена продукция гомолога протеина агути, так называемого агути-сигнального белка. Роль его у человека до конца не уточнена. Одним из основных предположений является, что данный бе-

лок блокирует в гипоталамусе определенные рецепторы, обуславливающие лептинорезистентность и вызывающие полифагию, а также ожирение [394].

Кроме того, нельзя не подчеркнуть еще раз значимость микробиоты кишечника не только в участии в углеводном и липидном обменах путем продукции целого ряда биологически активных метаболитов, но и в продукции провоспалительных цитокинов (в том числе ИЛ-6), замыкающих контур метаболических нарушений в единую систему, что было представлено выше в соответствующем разделе [193, 226, 236, 370, 410, 414, 515].

### **1.5 Органы-мишени метаболического синдрома в пищеварительной системе**

Изучая влияние метаболического синдрома на органы пищеварения, ряд авторов высказывается в пользу выделения гастроэнтерологических кластеров синдромакомплекса [9, 71, 83, 84, 513]. Некоторые из исследователей настаивают на использовании термина «метаболическая триада» в отношении гастроэнтерологических компонентов метаболического синдрома:

1. заболевания пищевода, включающие в основном эндоскопически негативную гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) с частыми внепищеводными проявлениями, недостаточность кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы;
2. заболевания печени и билиарного тракта - неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь (ЖКБ));
3. заболевания толстой кишки - дивертикулез, гипомоторная дискинезия, полипы [83, 84, 513].

В последние 30 лет мировое научное сообщество стало подчеркивать сопряженность метаболического синдрома с вовлечением еще одного органа системы пищеварения с развитием жирового перерождения поджелудочной железы.

Одной из первых работ, подчеркивающей взаимосвязь липоматоза поджелудочной железы у пациентов с избыточной массой тела по данным аутопсии, была публикация T.S. Olsen (1978) [430]. Более ранним термином поражения поджелудочной железы при метаболическом синдроме был стеатоз поджелудочной железы, что неоднократно подчеркивалось в работах профессора О.С. Шифрина [55, 177]. В настоящее время в фокусе проблемы метаболического синдрома в медицинской литературе по аналогии с неалкогольной жировой болезнью печени мы все чаще и чаще встречаем термин неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ) [270, 375, 381, 474, 498, 506, 510, 521, 526].

### **1.5.1 Метаболический синдром и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь**

Часто встречающейся нозологией у пациентов с МС является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Ожирение – одно из неблагоприятных коморбидных состояний, которое может способствовать не только развитию ГЭРБ, но и возникновению осложнений, таких как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода [71, 282].

зачастую

По данным ряда эпидемиологических исследований показана связь между абдоминальным ожирением, ведущим клиническим компонентом МС, и ГЭРБ: отмечается прямая зависимость между повышением индекса массы тела и более высоким риском формирования ГЭРБ. Зачастую ожирение расценивается как независимый фактор риска развития ГЭРБ, который возрастает пропорционально увеличению ИМТ [58, 71, 271, 272].

При этом мнение авторов порой расходится: часть из них считает, что симптомы ГЭРБ более выражены у больных с повышенным ИМТ, а наличие абдоминального ожирения может расцениваться как фактор риска развития эрозивного

эзофагита, другие исследователи не обнаруживают зависимость клинического течения ГЭРБ от ИМТ.

Доказано, что наличие тучности может способствовать повышению внутрижелудочного давления, градиента давления между желудком и пищеводом, растягиванию проксимального отдела желудка, нарушению функции нижнего пищеводного сфинктера, а также появлению патологических рефлюксов (особенно щелочных и смешанных) [163, 248, 472].

### **1.5.2 Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени**

Неалкогольная жирная болезнь печени является патогномоничным маркером наличия метаболического синдрома, что неоднократно было доказано как в опытах на лабораторных животных, так и в исследованиях на человеческой популяции [71, 195, 214, 260, 290, 314, 381, 406, 411, 422].

В 2013-2014гг. в России под руководством академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина было проведено многоцентровое эпидемиологическое неинтервенционное кросс-секционное исследование, целью которого являлась оценка распространенности НАЖБП среди пациентов амбулаторно - поликлинического звена, по данным которого НАЖБП была диагностирована у 37,3% обследованных, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – у 24,4%. Также было доказано, что встречаемость НАЖБП достоверно возрастает в связи с ростом проблемы ожирения [53, 54].

Ключевым патологическим механизмом для развития НАЖБП является инсулинорезистентность [71, 195, 196, 216, 260, 406]. Наиболее широко распространенная патогенетическая модель развития НАЖБП – это гипотеза «двух толчков» (two-hit hypothesis). Первоначальное воздействие представляет собой накопление липидов в гепатоцитах и резистентность к инсулину, которые являются облигатной основой для формирования первой стадии НАЖБП - стеатоза печени. Далее

развивается оксидативный стресс с перекисным окислением липидов, выделением адипокинов, провоспалительных цитокинов, в результате повреждаются гепатоциты, что соответствует второй стадии НАЖБП с воспалением и фиброзом - НАСГ. В дальнейшем НАЖБП может привести к трансформации в неалкогольный цирроз печени [261]. В ходе исследования получены данные о наличии связи между наличием НАЖБП и нарушениями липидного метаболизма (гипертриглицеридемия, понижение уровня ЛПВП) [396].

Получены данные, что риск развития НАСГ у больных МС зависит от степени ИР. По результатам корреляционного анализа выявлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи между степенью ИР, уровнем инсулина, С-пептида и диагностическими маркерами НАСГ (АСТ и АЛТ)  $r=0,26-0,42$  при  $p < 0,05$  [47].

Кроме того, важно отметить, что для пациентов с метаболическим синдромом НАЖБП является дополнительным, усугубляющим фактором кардиального риска, что подчеркивается в работах члена-корреспондента РАН, профессора О.М. Драпкиной [47, 48, 49].

Согласно последним научным исследованиям НАЖБП служит предиктором ССЗ независимо от других факторов риска, а ССЗ являются одной из наиболее важных причин заболеваемости и смертности у больных с НАЖБП. Так, популяционное исследование на 980 больных с НАЖБП и 6594 лицах контрольной группы при среднем сроке наблюдения 8,7 года показало, что у пациентов с НАЖБП отмечалась существенно более высокая общая и сердечно-сосудистая смертность, особенно в возрастном периоде 45–54 года.

В работах профессора М.А. Осадчука уделяется внимание тактике ведения пациентов с компонентами метаболического синдрома и сочетанной НАЖБП, исходя из комплекса рекомендаций: Американской коллегии гастроэнтерологов, Американской гастроэнтерологической ассоциации, Американской ассоциации по изучению болезней печени, Европейской ассоциации по изучению болезней печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по

изучению ожирения, Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [120, 121].

### **1.5.3 Метаболический синдром и желчнокаменная болезнь**

Желчнокаменная болезнь нередко встречается в качестве ассоциированного с МС состояния [71, 306, 337, 460]. Известно, что холестерин является основной составляющей желчных камней [505]. В норме печеночная желчь на 90% состоит из воды и на 10% из твердых веществ, среди которых преобладают соли желчных кислот (72%), на долю фосфолипидов приходится 24%, а содержание холестерина составляет не более 4% [223]. При изменении этого баланса везикулы становятся перенасыщенными поступившим холестерином, вследствие чего формируются кристаллы его моногидрата, которые осаждаются и приводят к образованию камней [398].

Известно, что инсулин оказывает значительное влияние на регуляцию метаболизма холестерина, триглицеридов и энтерогепатическую циркуляцию [500]. Доказано, что при МС в условиях инсулинорезистентности снижается активность липопротеинлипазы, что приводит к увеличению концентрации хиломикронов и остатков расщепленных липопротеинов сверхнизкой плотности, которые поглощаются печенью. Это обуславливает повышение количества триглицеридов и свободного печеночного холестерина, впоследствии секретируемого в желчь [183].

Существует прямая патофизиологическая связь между ожирением и ЖКБ: у лиц с ожирением индекс литогенности желчи выше, чем в популяции людей с нормальной массой тела, концентрация холестерина в желчи оказывается значительно больше, чем концентрация желчных кислот и фосфолипидов, что способствует ранней кристаллизации холестерина и формированию конкрементов. В свою очередь, перенасыщение пузырной желчи холестерином стимулирует секрецию стенкой желчного пузыря муцина, который является важным компонентом

формирующегося в желчном пузыре осадка, который увеличивает агрегацию микролитов. Следует также отметить, что у пациентов с ЖКБ в сочетании с метаболическим синдромом повышается сывороточная концентрация инсулина, особенно в период формирования ядер желчных конкрементов.

Помимо вышеуказанного, в условиях постоянной повышенной секреции холестерина в желчь отмечается жировая инфильтрация стенки желчного пузыря, вследствие чего снижаются его концентрационная функция и сократительная активность, что также способствует застою желчи и развитию асептического воспаления в самой стенке желчного пузыря.

Действительно, холестериновый холелитиаз может быть рассмотрен как состояние, ассоциированное с метаболическим синдромом и идущее с ним «рука об руку». С одной стороны, факторами, способствующими появлению холестериновых конкрементов, являются гиперсекреция холестерина печенью, патоморфологические и патофизиологические особенности, непосредственно касающиеся желчного пузыря (стаз желчи, воспаление, кристаллизация избыточного холестерина вместе с накоплением муцина), кишечные факторы (состояние кишечной микробиоты, всасывание холестерина), а также особенности полиморфизма и экспрессии ряда генов. С другой стороны, факторы развития метаболического синдрома, такие как инсулинорезистентность, сидячий образ жизни, сахарный диабет, ожирение или, напротив, быстрое снижение массы тела, а также диета с повышенным содержанием холестерина также являются факторами, способствующими развитию ЖКБ. При этом особенности эпигенетических факторов и регуляторные микроРНК регулируют сложные взаимодействия генов и окружения и также оказывают влияние на развитие инсулинорезистентности и непосредственно метаболического синдрома

Исследование, выполненное в 2012г. в Китае на 7570 пациентах, показало, что распространенность ЖКБ прямо пропорциональна количеству компонентов МС [251].

В работах профессора М.А. Осадчука подчеркивается, что желчнокаменная болезнь является широко распространенной формой коморбидности метаболического синдрома на различных стадиях течения заболевания, включая его дебют в виде билиарного сладжа [121].

Все большую значимость приобретает концепция, рассматривающая нарушение моторики желчного пузыря, характерное для больных с ожирением и СД 2 типа, как основополагающий фактор развития желчнокаменной болезни [380, 425, 514].

Важно подчеркнуть, что в 2016г. были опубликованы данные систематического обзора 200000 случаев выявления сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с желчнокаменной болезнью, которые достоверно показали увеличение риска в 1,28 раза [501].

#### **1.5.4 Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы**

Как подчеркивалось выше, одним из последних «штрихов» к клиническому портрету метаболического синдрома явилась неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы [71, 112, 381, 439, 440, 468, 476, 521]. При этом отсутствие единой номенклатуры, четкого определения, критериев диагностики НАЖБПЖ при ожирении не позволяет оценить его истинную распространенность, связанные с ним риски для здоровья и сформировать единые позиции о необходимости профилактики и лечения.

Современные научные данные свидетельствуют в пользу связи между НАЖБПЖ и раком поджелудочной железы, который, как известно, характеризуется крайне высокими цифрами летальности и возрастающей распространенностью вплоть до ожидаемой к 2030г. в США второй причины смертности среди всех раковых заболеваний [316, 375, 399, 448]. Риск возникновения рака ПЖ при

наличии ожирения повышается в 2 раза, и особенно он высок при наличии абдоминального ожирения.

Под руководством академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина было проведено исследование по дифференциальной диагностике хронического панкреатита и стеатоза поджелудочной железы, выявившее высокую частоту встречаемости в популяции поражения поджелудочной железы у пациентов с метаболическим синдромом [55].

В 2010г. была выдвинута гипотеза, объясняющая корреляцию между МС и НАЖБПЖ, ассоциированной с ожирением и инсулинорезистентностью [463, 506]. Согласно некоторым авторам дисфункция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, регулирующих синтез инсулина и глюкагона, и, соответственно, развитие СД 2 типа рассматривается как следствие гиперинсулинемии и ИР на фоне тучности [486, 498]. При этом гипергликемия способствует накоплению триглицеридов в паренхиме поджелудочной железы [510].

С другой стороны, к истощению  $\beta$ -клеток приводит повышенное содержание ТГ и, следовательно, побочных продуктов их цитолиза, оказывающих токсическое действие. Это проявляется замедленным ответом на гипергликемию, когда опорожнение везикул с накопленным инсулином практически не осуществляется, а его постоянная секреция не приводит к нормализации уровня глюкозы в крови. В результате гиперинсулинемии формируется ИР [486]. Таким образом, формируется некий замкнутый патологический круг.

В целом важную роль в развитии патологических изменений ПЖ играет дислипидемия и липотоксичность, которые, в свою очередь, непосредственно связаны с ИР. Феномен липотоксичности является основным механизмом развития стеатоза ПЖ и реализуется за счет развития апоптоза  $\beta$ -клеток. Получены экспериментальные данные относительно влияния адипоцитарных факторов на развитие жирового перерождения ПЖ. При ожирении ПЖ мышей содержала больше общего панкреатического жира, триглицеридов и СЖК, но достоверно меньше

фосфолипидов и холестерина по сравнению с мышами с неизменной массой тела [55].

Важно отметить, что стеатопанкреатит у лиц с МС утяжеляет течение воспаления поджелудочной железы, принимая активное участие в его формировании и исходах [181], что, вероятно, связано с продукцией адипокинов, провоспалительных цитокинов, а также токсичным влиянием продуктов окисления жирных кислот [270].

Безусловно, не менее значимым аспектом является то, что НАЖБПЖ выступает в качестве независимого фактора риска атеросклеротического поражения сонных артерий у больных СД 2 типа [360].

Несмотря на активное изучение поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме, отсутствует пласт оценки моторно-эвакуаторной функции кишечника с нарушением акта дефекации у пациентов данной категории. В тоже время опыт многих отечественных ученых в области фундаментальных дисциплин, подтвержденные научными экспериментами на лабораторных животных, клиническими исследованиями на людях, заставляют нас не останавливаться и продолжать рассуждать далее. Например, работы академика АН СССР, профессора А.М. Уголева, созданные им научные концепции свидетельствуют, что пищеварительно-транспортный конвейер функционирует, как единая система, в то время как микрофлора является обязательным компонентом нормальной жизнедеятельности макроорганизма [161]. Таким образом, мы можем предполагать, что двигательные расстройства кишечника при метаболическом синдроме неизбежно нарушают работу пищеварительно-транспортного конвейера, приведут к дисбалансу в составе микробиоты. В работах профессора Г.Ф. Коротько неоднократно подчеркивалось, что гармоничный процесс функционирования пищеварительно-транспортного конвейера возможен лишь при адекватном обеспечении пищеварительными ферментами желудочно-кишечного тракта, в первую очередь энзимами поджелудочной железы. Скомпроментированность поджелудочной железы при метаболическом синдроме, последующее изменение ее секреторной способности,

возможное развитие явлений внешнесекреторной (экзокринной) недостаточности органа, а также их степень предположительно будут сопряжены с моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника у данной категории пациентов. Данные рассуждения и предопределили наш научный интерес к комплексному разностороннему изучению двигательных расстройств в рамках единой парадигмы метаболического синдрома.

## **1.6 Особенности психологического статуса и качества жизни пациентов с метаболическим синдромом**

### **1.6.1 Основные показатели психологического статуса**

Согласно концепции биопсихосоциального подхода, автором которой является G.L. Engel (1977), постулируется мультифакториальность всех заболеваний, подразумевающая, что все клинические биомедицинские проблемы находятся под влиянием психосоциальных факторов и сами могут послужить причиной вторичных поведенческих и психосоциальных проблем [284, 285]. Этот подход подчеркивает системность, поскольку каждый индивидуум имеет биологическую, психологическую и социальную структуру, затрагивающую иные уровни системы [79, 166].

В рамках биопсихосоциальной модели, снимается вопрос о том, какие факторы главные, он заменяется вопросами характера их взаимодействия и взаимовлияния, определения удельного веса различных этиологических агентов [166, 284].

Профессором В.И. Симаненковым неоднократно подчеркивалась необходимость интегративного подхода к пациенту, что позволило создать онтогенетическую концепцию психосоматического процесса. Психосоматический онтогенез - это формирование на генетической (иммуно-генетической) базе в условиях индивидуального развития человека и воздействия на него психогений, устойчивых вертикально организованных патологических функциональных систем, включа-

ющих психогенный уровень, нейрогенный уровень (прежде всего лимбико-ретикулярный комплекс), эндокринно - иммунный уровень и уровень органа или системы – мишени. При этом патологические функциональные системы функционируют по принципам положительных и отрицательных обратных связей. Следует подчеркнуть активную роль органа мишени в формировании такой системы [144].

Психосоматический процесс - это разворачивающиеся во времени адаптивно - компенсаторные изменения, обуславливающие течение функциональных и органических хронических заболеваний, расстройств висцеральных систем. Другими словами, сформировавшаяся в онтогенезе психосоматическая патологическая функциональная система реализуется в болезни в ходе психосоматического процесса [144].

Одно из положений концепции В.И. Симаненкова отмечает, что принципиально невозможно выявить изолированные психологические радикалы, специфичные для каждого заболевания, традиционно относящегося к категории психосоматических. Личностные факторы выступают в роли первично неспецифичных дезадаптирующих феноменов [144].

Согласно другому положению течение хронических заболеваний внутренних органов может рассматриваться в качестве адаптивно - компенсаторного процесса. При этом в фазе обострения, при большинстве изучавшихся заболеваний (исключение составляет бронхиальная астма) В.И. Симаненковым был обнаружен феномен «психосоматического расщепления». Его сущность заключается в относительной независимости течения обострения соматического страдания, с уменьшением патогенетической значимости психологических факторов. Это позволяет пересмотреть роль психотропных воздействий в фазе обострения. В фазе ремиссии наблюдается феномен «психосоматического сцепления» и происходит окончательное формирование вышеописанной патологической психосоматической функциональной системы. Таким образом, фаза ремиссии является процессом неполной психосоматической адаптации или компенсации. Именно в этой фа-

зе психотропные воздействия могут выступать в роли патогенетически ориентированной терапии [144].

Психологический статус представляет собой уровень функционирования психики в определенный момент времени. В клинике внутренних болезней наиболее значимы отклонения от нормальных значений различных показателей психоэмоционального фона больных [4]. Основными показателями, характеризующими состояние психологического статуса пациентов, являются тревожность и депрессия. Именно данные показатели психоэмоциональной сферы в клинической практике изменяются чаще всего, причем не в изолированном, а в сочетанном состоянии, формируя у пациентов тревожно-депрессивные расстройства. В случае клинически значимого уровня тревожности и/или депрессии подбирается и назначается психофармакокорректирующая терапия [133].

Согласно современным представлениям тревога – это универсальный психофизиологический феномен, связанный с реакцией на стресс, неблагоприятные жизненные события, неопределенную или угрожающую ситуацию, а также на дефицит информации и недостаток времени. Считается, что тревога является наиболее часто встречающимся феноменом в медицинской практике. С учетом характера нейроэндокринных реакций тревога может быть определена как психический компонент стресса, включающий в себя весь комплекс биохимических, эндокринных, нейровегетативных и психических процессов.

Адаптационное значение тревоги состоит в мобилизации организма для быстрого изменения поведения под влиянием внешних или внутренних условий. Средний уровень тревоги помогает приспособиться к различным ситуациям. Адаптивная роль тревоги характеризуется рядом физиологических сдвигов, подготавливающих организм к формированию быстрого ответа на вышеуказанные ситуации: увеличивается выброс адреналина, активируется симпатическая система, в результате чего повышается артериальное давление, ускоряется кровоток в мышцах и мозге, в крови повышается уровень глюкозы. Таким образом, необходимым системам организма создаются максимально благоприятные условия для

функционирования. Например, увеличение свертываемости крови предохраняет от большой прогрессирующей кровопотери в случае травмы, усиление секреции глюкокортикоидов предохраняет от острой анафилактической реакции и т.д. Эти и многие другие физиологические сдвиги носят временный адаптивно-компенсаторный характер.

Если же тревога приобретает постоянный характер, она может стать фактором развития различных заболеваний. Например, при чрезмерной силе и длительности возможной причиной соматических катастроф и заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем, метаболических нарушений.

Клинические проявления тревоги разнообразны и могут носить приступообразный или постоянный характер, проявляясь как психическими, так и преимущественно соматическими (вегетативными) симптомами, обусловленными усилением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (таблица 5) [4, 113, 143, 153].

Таблица 5 - Клинические проявления тревожных расстройств

Психические симптомы	Соматические (вегетативные) симптомы
тревога	учащенное сердцебиение
беспокойство по мелочам	приливы жара или холода
ощущение напряженности и скованности	потливость, холодные и влажные ладони
неспособность расслабиться	ощущение «кома» в горле
раздражительность и нетерпеливость	чувство нехватки воздуха
ощущение взвинченности	боли в груди
пребывание на грани срыва	тошнота, понос, боли в животе
невозможность сконцентрироваться	сухость во рту
ухудшение памяти	головокружение и предобморочное состояние, шум в ушах
трудности засыпания и нарушение ночного сна	тремор, мышечные подергивания, вздрагивания
быстрая утомляемость	напряжение и боли в мышцах
страхи	учащенное мочеиспускание
	снижение либидо, импотенция

Следующий частый феномен – это депрессия, которая является психическим состоянием, характеризующимся патологически сниженным настроением с

негативной пессимистической оценкой самого себя, своего положения в окружающей действительности, а также своего прошлого и будущего.

Депрессивные изменения настроения наряду с искажением когнитивных процессов сопровождается моторным торможением, снижением побуждений к деятельности, соматовегетативными дисфункциями [3, 150].

В соответствии с критериями МКБ-10 выделяют ряд основных и дополнительных симптомов депрессивного эпизода. К числу основных диагностических критериев депрессивного эпизода относятся:

- ✓ снижение настроения, очевидное по сравнению с присущей пациенту нормой, преобладающее ежедневно и большую часть дня (вне зависимости от ситуации);
- ✓ отчетливое снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями;
- ✓ снижение энергии и повышенная утомляемость.

К дополнительным симптомам депрессии принадлежат:

- ✓ сниженная способность к сосредоточению;
- ✓ снижение самооценки и чувство неуверенности в себе;
- ✓ идеи виновности и самоуничужения;
- ✓ мрачное и пессимистическое видение будущего;
- ✓ нарушенный аппетит и снижение веса (хотя бы на 5% от первоначального);
- ✓ нарушения сна в виде ранних пробуждений;
- ✓ снижение или полное отсутствие полового влечения;
- ✓ идеи или действия, касающиеся самоповреждения или самоубийства;
- ✓ вегетативные расстройства - запоры, аменорея, сухость кожи и слизистых, тяжесть в груди и многие др.

По данным профессора В.И. Симаненкова временным рубежом для установления диагноза депрессии является продолжительность основных проявлений не менее двух недель. При этом для верификации легкого депрессивного эпизода достаточно присутствия двух основных и двух дополнительных симптомов, де-

прессивного эпизода средней тяжести - двух основных и трех дополнительных симптомов, а для тяжелого депрессивного эпизода в клинической симптоматике больного ведущее место должны занимать три первых основных проявления в сочетании не менее с четырьмя дополнительными симптомами [145, 146].

### **1.6.2 Понятие качества жизни**

В последние десятилетия во всём мире отмечается рост интереса к вопросам социального функционирования и качества жизни (КЖ) населения. F.J. Kottke подчеркивал, что каждый человек заботится не только о продолжительности жизни, но и о ее смысле. Именно смысл жизни автор и ассоциирует с КЖ, придавая ему большее значение, чем просто долгожительству: «Для всех из нас определенный уровень физического и материального благополучия, безопасности и здоровья является необходимым базисом для полного удовлетворения жизнью» [365].

Согласно рекомендациям ВОЗ (The WHOQOL Group, 1996), качество жизни определяется как индивидуальное соотношение положения индивидуума в жизни общества с учетом культуры и систем ценностей этого общества с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустройства. Таким образом, качество жизни - это субъективный показатель удовлетворения личных потребностей в жизни, отражающий степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества.

Сфера применения оценки качества жизни сегодня охватывает широкий круг проблем и включает:

1. общую оценку состояния не только конкретного здорового или больного человека, но и определенной популяции лиц;
2. изучение влияния различных производственных, социальных и других факторов, профилактических и реабилитационных программ;
3. оценку эффективности лечения;
4. разработку индивидуализированной программы терапии;

5. комплексную экспертизу трудоспособности;
6. клинические испытания новых медикаментозных и немедикаментозных лечебных подходов [110, 111].

Считается, что первые научные исследования по оценке качества жизни были проведены в кардиологической практике у больных перенесших инфаркт миокарда [73, 129]. В настоящее время широко освещены в литературе вопросы изучения качества жизни у пациентов с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), среди которых язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [109], гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [516], хронический панкреатит [80, 315, 438], целиакия [164] и др. Также проводились исследования КЖ у пациентов с эндокринологической патологией (в основном при сахарном диабете) и различных ССЗ [73, 129].

### **1.6.3 Особенности психоэмоционального статуса при метаболическом синдроме**

При МС каждый из его кластеров способен негативно воздействовать на психологический статус пациентов. Часть авторов считает, что ожирение не оказывает влияния на психику больных метаболическим синдромом. Согласно данным исследованиям определяющую роль в развитии психических нарушений играют социальные предрассудки и общественное порицание, что, в конечном счёте, приводит к снижению самооценки, развитию депрессии у пациентов, причем как у детей [442, 518, 528], так и у взрослых пациентов [185, 309, 310, 404, 449].

В 1948-1954гг. М. Bleuler объединил психические нарушения, развивающиеся у пациентов с эндокринной патологией (в том числе при сахарном диабете), понятием «эндокринный психосиндром». Описанный автором синдром включает в себя изменения инстинктов, влечений и настроения [16].

За период 1985 - 2009гг. было проведено исследование, получившее название Whitehall II. В данной программе под наблюдением находились 10308 человек

в возрасте от 39 до 60 лет с различной массой тела. В результате было установлено, что у людей, как с изолированной тучностью, так и ожирением в составе МС, по сравнению с контрольной группой, на 22,5% быстрее развиваются различные по выраженности отклонения психических функций, вплоть до формирования деменции [185, 473].

В 2009г. по данным выполненного исследования у пациентов с СД 2 типа были зафиксированы структурные изменения гиппокампа, что, исключительно у женщин, ассоциировалось с нарушением эмоциональной памяти [523].

Исследование, выполненное в 2011г., свидетельствовало о сходных структурных изменениях в префронтальной зоне головного мозга у пациентов с ожирением, что может служить причиной развития МС в связи с вовлеченностью зон лимбической системы, которые отвечают за пищевое поведение и эмоции [255].

Сходные результаты в виде наличие структурных изменений лимбической системы даже у подростков, страдающих отдельными компонентами МС, были получены в 2012г. другими исследователями [524].

Часть авторов считает, что изменения пищевых центров в совокупности с такими нарушениями психики как депрессия, являются защитным механизмом, нацеленным на подавление чувства голода и уменьшение веса. Данные выводы были сделаны авторами на основании полученных результатов после проведенного проспективного наблюдения за пациентами с ожирением [529].

В настоящее время основная роль воздействия на психику пациентов данной категории отводится гипоксии головного мозга, гипогликемии, эндогенной интоксикации, социально-психологическим факторам (снижение трудоспособности, инвалидизация, ежедневная пожизненная фармакотерапия, снижение половой функции) и др. [309, 310, 330].

У пациентов с МС преобладают смешанные состояния, такие как депрессии с дисфорией, тревогой, маниакальные и депрессивные состояния со злобностью и чувством ненависти, депрессивно-апатические состояния, астенические депрессии [351, 470], атипичные депрессии [397, 459].

В медицинской литературе описаны прямые корреляции между тяжестью психических расстройств с удельным весом и выраженностью клинических проявлений метаболического синдрома. Профессором Н.П. Ванчаковой указывается, что для пациентов данной категории характерны грубые нарушения в сфере витальных чувств и влечений, а изменения настроения разнообразны и имеют разную выраженность [31].

### **1.7 Заключение по итогам анализа литературы**

В настоящее время проблема метаболического синдрома по-прежнему остается недостаточно изученной, несмотря на ее очевидный медикосоциальный и мультидисциплинарный характер. Метаболический синдром представляет собой системный патологический синдромокомплекс, вовлекающий в свой «порочный круг» различные органы и системы, нарушающий их правильное функционирование (работа сердечно-сосудистой, эндокринной систем, органов пищеварения, состояние психоэмоционального статуса, липидного и углеводного обменов и т.д.). Все составляющие метаболического синдрома взаимовлияют и взаимоотягощают друг друга. Достаточно подробно описаны и канонизированы основные кластеры (компоненты) МС. В тоже время гастроэнтерологические кластеры, которые так и «напрашиваются» в структуру синдромокомплекса изучены недостаточно. Следует заметить, что особенно мало освещена в структуре гастроэнтерологических манифестаций метаболического синдрома патология кишечника, ее моторно-эвакуаторные расстройства, нарушения акта дефекации, особенности циркадианных ритмов, а ведь к этому имеются все необходимые предпосылки.

С одной стороны, нарушения пищевого поведения, являющиеся патогномоничным признаком метаболического синдрома, просто немислимы без регулирующей роли нейрогормонов, в частности лептина, серотонина и мелатонина. В то же время количество мелатонина зависит от правильности и регулярности циркадианных ритмов в организме человека. Серотонин находится в зависимости от

баланса микробиоты, а, следовательно, от циркадианного регулярного ритма и двигательной функции кишечника. В свою очередь мелатонин определяет синтез лептина, вырабатываемого вместе с другими адипокинами, липоцитами висцерального жира. Как известно, большинство адипокинов наряду с гормоном лептином формируют все основные патогенетические механизмы метаболического синдрома.

Дальнейшее влияние на органы пищеварения с развитием НАЖБП приводят к нарушению липидного метаболизма, энтерогепатической циркуляции желчных кислот, способствуют формированию синдрома хронической билиарной недостаточности, что в свою очередь должно способствовать моторно-эвакуаторным расстройствам кишечника с нарушением акта дефекации по типу констипаций (запоров), изменению регулярности циркадианных ритмов работы кишечника, приводит к замедленному недостаточному выведению холестерина и формированию/усугублению атерогенной дислипидемии. В то же время нарушение двигательной функции кишки неизбежно влечет изменение микробиоты, которая, замыкая данный патологический контур, самостоятельно приводит к продукции цитокинов системного воспаления, целого ряда биологически активных метаболитов (включая серотонин, ГАМК и многие др.), влияющих не только на все патогенетические звенья метаболического синдрома, но и на психо-эмоциональную сферу пациентов данной категории, а значит и на их пищевое поведение.

Влияние на поджелудочную железу и развитие НАЖБПЖ может способствовать внешнесекреторной недостаточности органа с нарушением моторно-эвакуаторной функции кишечника по типу поносов диареи (поносов), а также такого типичного клинического признака экзокринной недостаточности железы как стеаторея за счет нейтрального жира. В то же время у пациентов с метаболическим синдромом с вовлеченностью поджелудочной железы вполне объяснимым может являться формирование сахарного диабета панкреатогенного генеза.

Кроме того, нельзя не отметить, что моторно-эвакуаторные расстройства кишечника с нарушением акта дефекации способствуют изменению кишечной

микробиоты. В тоже время биологически активные микробные метаболиты, продуцируемые кишечной микрофлорой, оказывают негативное влияние, как на состояние психологического статуса пациентов данной категории, так и в результате на пищевое поведение. Это замыкает «порочный круг» и возвращает нас к истокам проблемы метаболического синдрома.

Таким образом, представляется актуальным провести научную работу, которая с одной стороны позволит изучить реперные точки (состояние и ритмы работы кишечника, нейрогормоны, микробные маркеры, психологический статус и пищевое поведение), а с другой стороны оценить прогностическое значение моторно-эвакуаторных расстройств кишечника на клиническое течение метаболического синдрома, развитие сердечно-сосудистых осложнений и возникновение новых заболеваний по данным открытого, проспективного, сравнительного исследования в параллельных группах.

С нашей точки зрения данное исследование явилось крайне своевременным, органично встроенным в иерархический процесс изучения проблемы и отвечающим не только научным представлениям, но и нуждам и чаяниям практической медицины. Полученные данные позволят сконцентрировать внимание специалистов различных медицинских направлений на превентивной диагностике и терапии и, тем самым, снизить риск вероятных осложнений, ассоциированных с метаболическим синдромом.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Характеристика обследованных пациентов

Исследование проводилось в соответствии с разрешениями Локального этического комитета при ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова и Локального этического комитета СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», на клинической базе кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» в СПбГБУЗ «Елизаветинская больница» в период с 2013г. по 2018г.

Пациенты отбирались из числа стационарных и амбулаторных больных терапевтического профиля многопрофильного стационара СПбГБУЗ «Елизаветинская больница», амбулаторных пациентов ФКУЗ «МСЧ МВД России по Санкт-Петербургу и Ленинградской области», СПбГБУЗ «Городская поликлиника №86» и СПбГБУЗ «Городская поликлиника №117».

Методология исследования представлена теоретическим и практическим компонентами. Теоретическая составляющая работы представляла собой изучение и обобщение результатов предшествующих исследований в области системы знаний о метаболическом синдроме и его канонических кластеров, влияния синдрома комплекса на органы пищеварения.

Практическая составляющая работы представлена комплексным обследованием 502 больных с абдоминальным ожирением, из которых 377 пациентов с установленным метаболическим синдромом были включены в настоящее исследование. Диагноз метаболический синдром был установлен согласно критериям:

1. ВНОК (2009) [11, 69, 169, 170]:

абдоминальное ожирение ОТ >94см у мужчин и >80см у женщин и два из следующих критериев:

- ✓ АД  $\geq 130/85$  мм.рт.ст.,
- ✓ повышение уровня ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л,
- ✓ снижение уровня ХС-ЛВП  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин;  $< 1,2$  ммоль/л у женщин,
- ✓ повышение уровня ХС-ЛНП  $> 3,0$  ммоль/л,
- ✓ ГН гликемия плазмы крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л;

2. IDF (2005) [346]:

ОТ  $\geq 94$  см для мужчин европейской расы и  $\geq 80$  см для европейских женщин и два из следующих критериев:

- ✓ АД  $\geq 130/85$  мм.рт.ст. или предшествующая антигипертензивная терапия;
- ✓ ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л;
- ✓ ХС-ЛВП  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $1,3$  ммоль/л у женщин или гиполипидемическая терапия;
- ✓ ГН - гликемия  $\geq 5,6$  ммоль/л или наличие СД 2 типа.

Критериями включения в исследование были:

1. Наличие метаболического синдрома;
2. Возраст пациентов с 29 лет до 70 лет включительно;
3. Подписание информированного согласия на участие в данном исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Сахарный диабет 1 типа;
2. Сахарный диабет декомпенсированный (разрегулированный);
3. Сахарный диабет 2 типа на пероральной сахароснижающей терапии;
4. Хроническая сердечная недостаточность;
5. Острое заболевание инфекционной, неинфекционной природы;
6. Органическая патология кишечника (воспалительные заболевания кишечника, новообразования кишечника и т.д.);
7. Острые кишечные инфекции в анамнезе за последний год;

8. Употребление запрещенных препаратов, влияющих на двигательную функцию и микробиоту кишечника;
9. Вирусные гепатиты в анамнезе;
10. Выраженные интеллектуально-мнестические нарушения;
11. Наличие любых заболеваний, затрудняющих оценку и обследование пациента;
12. Наличие зависимости (алкоголь, фармакологические препараты, наркотические средства);
13. Психическое заболевание;
14. Невозможность следовать процедурам исследования, отзыв информированного согласия.

Из первоначально обследованных 502 пациентов с абдоминальным ожирением 125 человек составили больные с отсутствием верификации диагноза метаболического синдрома: с изолированным абдоминальным ожирением и интактными показателями углеводного обмена, липидного профиля, неизменным уровнем артериального давления, а также пациенты с ожирением и не более одним дополнительным компонентом МС (соответствует данным литературы об отсутствии метаболических нарушений у 10-40% больных ожирением - «метаболически здоровое ожирение»), которые ввиду отсутствия критерия включения №1 (Наличие метаболического синдрома) были исключены из настоящего исследования.

В результате под наблюдением находилось 377 пациентов с метаболическим синдромом в возрасте от 29 до 70 лет. Средний возраст больных составил  $48,7 \pm 11,6$  лет. Распределение пациентов с метаболическим синдромом по полу и возрасту представлено в таблице 6.

Таблица 6 - Распределение пациентов с метаболическим синдромом по полу и возрасту

Возраст, лет	Пациенты с метаболическим синдромом		Всего
	женщины	мужчины	
29-39	52 (13,8)	49 (13,0)	101 (26,8)
40-49	44 (11,7)	61 (16,2)	105 (27,9)
50-59	41(10,9)	45 (11,9)	86 (22,8)
60-70	53 (14,1)	32 (8,5)	85 (22,6)
Итого	190 (50,4)	187 (49,6)	377 (100)

Как видно, из таблицы соотношение мужчин и женщин составило 1:1,02 (187: 190 человек соответственно), преобладали мужчины в возрасте 40-49 лет и женщины в возрасте 60-70 лет, что соответствует данным литературы. Согласно классификации возрастов, принятой Всемирной Организацией Здравоохранения (2017), в молодом и среднем возрасте число пациентов равномерно распределено среди мужчин и женщин (21,2% и 19,6%, 19,9% и 16,7% соответственно), в пожилом возрасте отмечается преобладание женщин (14,1% против 8,5% мужчин). При этом с учетом возраста наблюдается следующая закономерность: в 26,8% случаев метаболический синдром выявляется у лиц 29-39 лет, 27,9% - 40-49 лет, 22,8% - 50-59 лет и 22,6% - у лиц 60-70 лет.

Все пациенты по наличию или отсутствию двигательных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации распределялись по возрасту и полу на 3 репрезентативные группы (таблица 7):

1) 136 пациентов с отсутствием отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушений акта дефекации – группа «без моторно-эвакуаторных нарушений» («Без МЭ нарушений»);

2) 115 пациентов с наличием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушением акта дефекации по типу запоров – группа «Констипация»;

3) 126 пациентов с наличием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушением акта дефекации по типу поносов – группа «Диарея».

Таблица 7 - Распределение пациентов с метаболическим синдромом по наличию/отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации

Группа пациентов с метаболическим синдромом	Пол	Возраст, лет				
		29-39	40-49	50-59	60-70	Итого
Без МЭ нарушений	мужчины	15 (4,0)	24 (6,4)	12 (3,2)	12 (3,2)	68 (18,0)
	женщины	15 (4,0)	14 (3,7)	13 (3,5)	10 (2,7)	68 (18,0)
Констипация	мужчины	11 (2,9)	11 (2,9)	13 (3,5)	14 (3,7)	49 (13,0)
	женщины	19 (5,0)	15 (4,0)	13 (3,5)	19 (5,0)	66 (17,5)
Диарея	мужчины	23 (6,1)	26 (6,9)	15 (4,0)	6 (1,6)	70 (18,6)
	женщины	18 (4,8)	12 (3,2)	15 (4,0)	11 (2,9)	56 (14,9)
Всего	мужчины	49 (13,0)	61 (16,2)	45 (11,9)	32 (8,5)	187 (49,6)
	женщины	52 (13,8)	44 (11,7)	41 (10,9)	53 (14,1)	190 (50,4)

На основании полученных нами данных (таблица 7) можно сделать вывод о том, что статистически значимых различий между пациентами с метаболическим синдромом сформированных групп «Без МЭ нарушений», «Констипация» и «Диарея» не обнаружено: группы клинически однородны по половому и возрастному составу.

Согласно данным, представленным в таблице 7, видно, что отсутствие моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушений акта дефекации наиболее часто наблюдалось у мужчин в возрасте 40-49 лет и женщин – 29-39 лет (пациенты группы «Без МЭ нарушений»); мужчины в возрасте 60-70 лет и женщины в возрасте 29-39 лет, а также 60-70 лет чаще страдают от двигательных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации по типу запоров (пациенты группы «Констипация»); в группу «Диарея» максимально часто включались лица мужского пола в возрасте 40-49 лет и женского пола 29-39 лет с наличием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов.

В целом возрастное ранжирование пациентов с метаболическим синдромом свидетельствовало в пользу возможных моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации без четкой привязки к возрасту, т.к. у больных одного и того же пола в аналогичном возрасте могли как отсутствовать, так и наблюдаться различные нарушения двигательной функции кишечника и акта дефекации.

Таким образом, складывается предварительное впечатление, что подразделение пациентов этой категории на группы по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации является обоснованным, а идея научной работы по определению факторов влияния и отягощения, а также оценка прогностического значения двигательных расстройств кишечника на клиническое течение метаболического синдрома, развитие сердечно-сосудистых осложнений и возникновение новых заболеваний по данным открытого, проспективного, сравнительного исследования в параллельных группах крайне значима в рамках общей парадигмы синдрома комплекса.

Дополнительно, в рамках подготовительной работы над диссертационным исследованием, был выполнен ретроспективный анализ 1238 историй болезни с последующим выделением 165 историй болезни пациентов отделений терапевти-

ческого профиля многопрофильного стационара СПбГБУЗ «Елизаветинская больница» (отделения эндокринологии, гастроэнтерологии, кардиологии) за период 2012-2013гг. В анализ вошли данные роста, веса пациентов, ИМТ, окружности талии, артериального давления, показателей биохимического исследования крови (глюкоза), а также липидного спектра крови (холестерин, липопротеиды высокой, липопротеиды низкой плотности, триглицериды).

## 2.2 Диагностическая программа

На кафедре внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова (заведующая кафедрой д.м.н., профессор И.А. Горбачева) была разработана диагностическая программа для обследования пациентов с метаболическим синдромом, которая включает в себя следующие составляющие:

- ✓ Анкетирование (согласно разработанной анкете): социальные, экономические, медицинские факторы, профессиональный, семейный и материально-бытовой анамнез, жалобы, подробный анамнез заболевания; сбор анамнеза жизни: развитие в детстве (рост, вес при рождении, заболевания в детстве), сбор информации о наследственности (по ожирению, сахарному диабету, патологии сердечно-сосудистой системы, кишечника, повышению веса матери, отца, братьев, сестер), сбор анамнеза о перенесенных заболеваниях, операциях, травмах, приеме антибактериальных препаратов за последний год, другой сопутствующей терапии, выяснение особенностей образа жизни: питание, пищевые предпочтения, сон, физическая активность, вредные привычки и привычные интоксикации;
- ✓ физикальное обследование пациента по органам и системам, антропометрия и калиперометрия;

- ✓ традиционное лабораторное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, липидограмма, копрограмма);
- ✓ высокоспециализированное лабораторное исследование (кровь на лептин, серотонин, микробные маркеры, полиненасыщенные жирные кислоты, спектр жизненно важных биоэлементов, витамин Е, малоновый диальдегид, моча на сульфатоксимелатонин, кал на фекальную эластазу, а также кровь на иерсиниозный, псевдотуберкулезный, дизентерийный антигены, возбудителей тифопаратифозной группы для пациентов с нарушением акта дефекации по типу поносов (больные группы «Диарея»);
- ✓ инструментальное обследование (электрокардиография, сонографическое исследование органов брюшной полости, электрогастроэнтерография, фиброколоноскопия для пациентов с наличием расстройств моторно-эвакуаторной функции кишечника с нарушениями акта дефекации по типу запоров или поносов (больные групп «Констипация» и «Диарея»);
- ✓ оценка двигательной функции кишечника с помощью теста «Циркадианные ритмы сна, сердца и стула», теста «Здоровье и кишечник»;
- ✓ оценка пищевого поведения и пищевых предпочтений пациента с помощью голландского опросника пищевого поведения DEBQ, опросника пищевого поведения EAT-26;
- ✓ оценка показателей психологического статуса и качества жизни больных с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, шкалы качества жизни SF-36, опросника качества жизни гастроэнтерологических пациентов GSRS.

### 2.3 Методы исследования

Основная часть обследования пациентов проводилась на клинической базе кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбМУ имени акад. И.П. Павлова – СПбГБУЗ «Елизаветинская больница».

### **2.3.1 Методы клинического обследования**

Клиническое обследование пациентов заключалось в выяснении жалоб, сборе анамнезов заболевания и жизни.

При оценке жалоб и сборе анамнезов заболевания и жизни внимание акцентировалось, прежде всего, на специфических особенностях возникновения заболевания, наличии провоцирующих факторов. Тщательно анализировались характер питания, пищевые предпочтения, перенесенные заболевания, особенности образа жизни до возникновения метаболического синдрома, уровень материальной обеспеченности семьи, социальный статус пациентов, наследственная отягощенность по заболеваниям эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение), сердечно-сосудистой системы. Анализировались основные проявления синдрома-комплекса в рамках диагностических критериев, а также коморбидные проявления со стороны других органов и систем.

### **2.3.2 Методы физикального обследования**

Физикальное обследование пациентов с метаболическим синдромом помимо традиционного последовательного объективного обследования по органам и системам включало выполнение антропометрии, а также калиперометрии с определением окружностей и толщины кожно-жировых складок (ТКС) на различных участках тела.

Антропометрия предусматривала определение роста и массы тела, для чего использовали сертифицированные приборы – весы электронные медицинские ВЭМ-150-«Масса-К» и ростомер медицинский РМ-1-«Диакомс».

Измерение окружностей следующих участков тела проводили в соответствии с рекомендациями [94]:

- живота (на уровне пупочной точки в момент между вдохом и выдохом);
- талии (в области на 5-6см выше гребней подвздошных костей);

– правого бедра (в области под ягодичной складкой).

Калиперометрия включала в себя определение толщины кожно-жировой складки посредством электронного медицинского калипера «КЭЦ-100» на следующих участках тела в соответствии с инструкцией к медицинскому прибору и рекомендациями [94]:

– в области передней поверхности плеча (вертикальная кожно-жировая складка над двуглавой мышцей посередине между акромиальным и локтевидным отростками);

- в области задней поверхности плеча (вертикальная кожно-жировая складка над трёхглавой мышцей посередине между акромиальным и локтевидным отростками);

– в области предплечья (вертикальная кожно-жировая складка на передней поверхности предплечья в наиболее широком месте);

– в подлопаточной области (диагональная кожно-жировая складка (сверху вниз, изнутри кнаружи), расположенная под углом  $45^\circ$ , на расстоянии 2 см вниз от нижнего угла лопатки);

– на передне-верхней поверхности бедра (вертикальная кожная складка над четырёхглавой мышцей на середине бедра правой голени).

### **2.3.3 Методы лабораторных исследований**

Лабораторное исследование было выполнено в клинико-диагностической лаборатории СПбГБУЗ «Елизаветинская больница». Лабораторные исследования выполнялись по общепринятым методикам [140].

Большинство биохимических показателей крови исследовались на приборе «Спектрум» («Abbot», США) и аппарате «Technicon» по стандартным методикам.

Оценка нарушений в копрограмме осуществлялась путем сравнения с нормативными величинами, которые представлены ниже в таблице 8.

Таблица 8 - Нормативные показатели копрограммы человека

Показатель	Величина показателя, баллы
Мышечные волокна	
Неизмененные	0,5
Измененные	1,0
Растительная клетчатка	
Неперевариваемая	2,0
Перевариваемая	2,0
Крахмал	
Внеклеточный	0
Внутриклеточный	0
Жир	
нейтральный жир	0
кристаллы жирных кислот	0
Мыла	1,0
Йодофильная флора	0

Определение концентрации фекальной эластазы (панкреатическая эластаза) выполнялось с помощью иммуноферментного метода ScheVo Pancreatic Elastase 1, Stool Test (ScheVo Biotech, Германия). Данный метод является "золотым стандартом" в неинвазивной лабораторной диагностике и оценке экзокринной функции поджелудочной железы.

### 2.3.4 Оценка состояния микробиоты кишечника

Оценку состояния микробиоты кишечника определяли на газовом хроматографе «Agilent 7890» с масс-селективным детектором «Agilent 5975C» («Agilent Technologies», США). Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой HP-5ms («Agilent Technologies», США) длиной 25м и внутренним диаметром 0,25мм. В 2010г. Рос-

здравнадзором было разрешено данное применение в качестве новой медицинской технологии «Оценка микрoэкологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» на территории Российской Федерации [132]. Объединенные статистические показатели пристеночной микробиоты кишечника (общее количество клеток, полезная микрофлора, условно патогенная микрофлора) базировались на данных публикаций [97, 122].

Анализируемые показатели микробиоты и средние нормативные показатели представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Нормативные показатели микробиоты по данным масс-спектрометрии

Показатель	Средние нормативные показатели, кл/гх10*5
<i>Streptococcus</i> (оральные)	249
<i>Eubacterium lentum</i> (группа А)	196
<i>Bacillus cereus</i>	23
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0
<i>Clostridium hystolyticum</i>	95
<i>Nocardia, 14:1d11</i>	262
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0
<i>Moraxella/Acinetobacter</i>	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0
<i>Propionibacterium</i>	0
<i>Bacillus megaterium</i>	0
<i>Clostridium propionicum</i>	288
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0
<i>Bacteroides hypermegas</i>	0
АКТИНОМИЦЕТЫ	77
<i>Pseudonocardia</i>	70
<i>Streptomyces</i>	62
<i>Clostridium ramosum</i>	2000
<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	0
<i>Alcaligenes</i>	48
Репер	0
<i>Flavobacterium</i>	0
<i>Rhodococcus</i>	423
<i>Staphylococcus intermedius</i>	756
<i>Porphyromonas</i>	0
<i>Corineform CDC-group XX</i>	605
<i>Lactobacillus</i>	6613
<i>Campylobacter mucosalis</i>	99

<i>Mycobacterium/ Candida</i>	549
сем. <i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E. coli</i> и пр.)	0
<i>Eubacterium moniliforme</i> sbsp.	0
<i>Cl. Difficile</i>	385
<i>Actinomadura</i>	110
<i>Prevotella</i>	38
<i>Eubacterium/Cl. Coccoides</i>	6912
<i>Bacteroides fragilis</i>	0
<i>Staphylococcus</i>	120
<i>Bifidobacterium</i>	3117
<i>Helicobacter pylori, h18</i>	14
<i>Clostridium perfringens</i>	12
<i>Enterococcus</i>	290
<i>Eubacterium</i>	59
<i>Propionibacterium/Cl. subterminale</i>	1387
<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	229
<i>Herpes</i>	1648
Микр грибы, кампестерол	842
<i>Nocardia asteroides</i>	448
Цитомегаловирус	483
Микр грибы, ситостерол	384
<i>Propionibacterium acnes</i>	0
<i>Ruminococcus</i>	785
<i>Actinomyces 10Me14</i>	309
<i>Blautia coccoides</i>	0
<i>Butyrivibrio/Cl. fimetarum</i>	0
<i>Actinomyces viscosus</i>	1190
<i>Propionibacterium jensenii</i>	185
<i>Achromobacter</i>	140
Общее количество микробных маркеров	42364-85424
Плазмологен (по 16а)	50
Эндотоксин (сумма)	0,5
Полезная флора	25809-36763
Условно-патогенная флора	19896-24482
Отношение полезной флоры к условно-патогенной	1,15-1,71
Толстый кишечник (анаэробы)	25120-36230
Тонкий кишечник (аэробы)	19435-26116
Отношение анаэробной флоры к аэробной)	1,05-1,66

### 2.3.5 Оценка показателей оксидативного стресса и антиоксидантного статуса

С целью определения проявлений оксидативного стресса проведено исследование малонового диальдегида (МДА). Оценка состояния антиоксидантного статуса включала в себя определение естественных антиоксидантов, содержащихся в пищевых продуктах: витамин Е, ненасыщенные жирные кислоты и биоэлементы [47, 119].

Концентрацию малонового диальдегида и витамина Е в плазме крови определяли на жидкостном хроматографе «Agilent 1200» масс-спектрометром с тройным квадруполом «Agilent 6460» («Agilent Technologies», США) на колонке Zorbax Eclips Plus C18 Rapid Resolution 100мм x 4,6мм x 3,5мкм по разработанным методикам на основе ряда публикаций [186, 212, 384]. Норма для малонового альдегида составила 2,2-3,5мкмоль/л, витамина Е – 5-18мкг/мл.

Уровень ненасыщенных жирных кислот в плазме крови определяли на газовом хроматографе «Agilent 7890» с масс-селективным детектором («Agilent Technologies», США). Хроматографическое разделение пробы осуществляют на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой DB-5ms («Agilent Technologies», США) длиной 30м и внутренним диаметром 0,25мм по разработанной методике на основе следующей публикации [354]. Нормальные уровни для докозагексаеновой кислоты - 16,1–37мкг/мл, линоленовой - 7,68–22,9мкг/мл, линолевой - 441,8–777,8мкг/мл, арахидоновой - 84,8–161мкг/мл.

Для выяснения возможного влияния недостаточного обеспечения организма биоэлементами, активно участвующими в антиоксидантной защите организма, выполнили исследование содержания в сыворотке крови значительного количества биоэлементов, включая железо, медь, селен и цинк на квадрупольном масс-спектрометре с аргоновой плазмой «Agilent 7900» («Agilent Technologies», США) в соответствии с методическими указаниями, утвержденными главным государ-

ственным санитарным врачом Российской Федерации [98]. Нормативные показатели анализируемых биоэлементов представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Нормативные показатели биоэлементов сыворотки

Показатель, единицы измерения	Величина показателя
Натрий, мг/л	1900.00 - 3500.00
Магний, мг/л	10.70 - 42.00
Алюминий, мг/л	0.10 - 12.00
Фосфор, мг/л	80.00 - 150.00
Калий, мг/л	100.00 - 560.00
Кальций, мг/л	50.00 - 140.00
Титан, мг/л	0.005 - 0.400
Ванадий, мг/л	0.00 - 0.20
Хром, мг/л	0.00 - 0.10
Марганец, мг/л	0.00 - 0.20
Железо, мг/л	0.80 - 25.00
Кобальт, мг/л	0.00 - 0.05
Никель, мг/л	0.00 - 0.05
Медь, мг/л	0.75 - 1.80
Цинк, мг/л	0.70 - 2.20
Германий, мг/л	0.00 - 0.10
Мышьяк, мг/л	0.00 - 0.06
Селен, мг/л	0.06 - 0.23
Рубидий, мг/л	0.00 - 0.90
Стронций, мг/л	0.02 - 0.50
Молибден, мг/л	0.000 - 0.005
Йод, мг/л	0.03 - 0.10
Барий, мг/л	0.000 - 0.100
Ртуть, мг/л	0.00 - 0.05
Свинец, мг/л	0.00 - 0.80

### 2.3.6 Оценка гормонального статуса

Исследование гормонального статуса пациентов с метаболическим синдромом включало в себя оценку уровней серотонина, мелатонина и лептина. Иммуноферментным анализом (ИФА) выполняли определение серотонина с использованием набора «Serotonin ELISA» (IBL, Hamburg). До забора крови на серотонин

предварительно пациентам рекомендовали в течение трех дней ограничить такие продукты, как чай, кофе, говядину, курицу, яйца, творог, сыр, бобовые, рис, цитрусовые и шоколад. Методом ИФА с использованием диагностического набора Leptin ELISA DBC (Diagnostic Biochem Canada Inc., Канада) определяли уровень лептина в крови.

Определение концентрации метаболита мелатонина - 6-сульфатоксимелатонина в моче проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы 6-sulfatoxymelatonin ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария). Сбор мочи выполняли в течение суток каждые 3 часа в 8 отдельных емкостей, согласно каждому временному промежутку. В течение ночи, когда пациент продолжал сбор анализа мочи, ему рекомендовали не включать электрический свет с целью исключения подавления продукции мелатонина ярким светом. В итоге рассчитывали среднесуточную концентрацию уринарного метаболита мелатонина.

### **2.3.7 Методы инструментальных исследований**

Всем испытуемым была выполнена электрокардиограмма в 12 отведениях.

Всем пациентам была проведена периферическая электрогастроэнтерография (ЭГЭГ) – метод исследования моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. Метод реализован на медицинском приборе гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 («Гастроскан ГЭМ»), созданном на научно-производственном предприятии «Исток-Система» (г. Фрязино, Россия). Стандартная периферическая ЭГЭГ – проведение исследования двигательной функции у одного пациента выполнялась в два этапа, натощак и после стандартного пищевого завтрака. Для анализа сигнала стандартной периферической ЭГЭГ использовали абсолютные и относительные показатели, а также коэффициенты, которые рассчитываются автоматически после компьютерной обработки сигнала [149, 155]:

Суммарный уровень электрической активности ( $P_s$ ) – характеризующий общий суммарный уровень электрической активности органов ЖКТ за все время исследования;

Электрическая активность по отделам ЖКТ ( $P_i$ ) – отражает электрическую активность отделов пищеварительной системы, которая рассчитывается отдельно для каждого органа: желудок, двенадцатиперстная, тощая, подвздошная и толстая кишка;

Процентный вклад каждого частотного спектра в суммарный спектр ( $P_i/P_s$ ) (%). Показатель определяется в процентах вкладом отдельного органа ЖКТ в общий суммарный уровень электрической активности всего ЖКТ. Также рассчитывается отдельно для каждого отдела ЖКТ;

Коэффициент ритмичности ( $K_{ritm}$ ), представляет собой отношение длины огибающей спектра обследуемого отдела к ширине спектрального участка данного отдела. С помощью коэффициента ритмичности можно оценить наличие и характер пропульсивных сокращений гладкомышечных структур для каждого отдела ЖКТ;

Коэффициент соотношения ( $P_i/P_{(i+1)}$ ) (%), который представляет собой отношение электрической активности вышележащего к нижележащему отделу ЖКТ. Является наиболее значимым показателем при оценке результатов выполненной периферической электрогастроэнтерографии.

В таблице 11 приведены нормальные показатели периферической электрогастроэнтерографии.

Таблица 11 - Нормальные показатели периферической электрогастроэнтерографии [149]

Отдел ЖКТ	$P_i/P_s$ , %	$K_{ritm}$	$P_i/P_{(i+1)}$ , %
Желудок	22,4±11,2	4,85±2,1	10,4±5,7
Двенадцатиперстная кишка	2,1±1,2	0,9±0,5	0,6±0,3
Тощая кишка	3,35±1,65	3,43±1,5	0,4±0,2
Подвздошная кишка	8,08±4,01	4,99±2,5	0,13±0,08

окончание таблицы 11

Толстая кишка	64,04±32,01	22,85±9,8	-
---------------	-------------	-----------	---

Сонографическое исследование органов брюшной полости было выполнено всем исследуемым пациентам. При данном исследовании проводилась оценка размеров, структуры, наличия ультразвуковых симптомов изменений печени, желчного пузыря, билиарного тракта, поджелудочной железы.

Фиброколоноскопия проводилась лицам с метаболическим синдромом с двигательными расстройствами кишечника и нарушениями акта дефекации того или иного типа, т.е. 115 пациентам с запорами и 126 - с поносами (соответственно больные групп «Констипация» и «Диарея»).

Для выполнения данного исследования применялись гибкие фиброколоноскопы фирмы “Olympus”, с помощью которых изучалось состояние слизистой оболочки толстой кишки, косвенно оценивалась моторно-эвакуаторная функция кишечника. Результаты эндоскопического исследования оценивались полукoli-чественно в баллах от 0 до 3 (таблица 12).

Таблица 12- Эндоскопические признаки оценки слизистой оболочки кишечника

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Гиперемия	нет	Слабо выражена	Умеренно выражена	Резко выражена
Отек	нет	Слабо выражен	Умеренно выражен	Резко выражен
Воспаление	нет	Слабо выражено	Умеренно выражено	Резко выражено
Эрозии	нет	Есть в небольшом количестве	Есть в умерен- ном количестве	Есть в значитель- ном количестве
Язвы	нет	Есть в небольшом количестве	Есть в умерен- ном количестве	Есть в значитель- ном количестве
Дивертику- лы	нет	Есть в небольшом количестве	Есть в умерен- ном количестве	Есть в значитель- ном количестве
Полипы	нет	Есть в небольшом количестве	Есть в умерен- ном количестве	Есть в значитель- ном количестве

### **2.3.8 Методы оценки психологического статуса, пищевого поведения и качества жизни**

Психологическое обследование пациентов включало индивидуальную беседу и психологическое тестирование с помощью ряда опросников для количественной оценки изучаемых признаков, представленных ниже.

#### **Госпитальная шкала тревоги и депрессии (опросник HADS)**

Данная шкала позволяет верифицировать наличие у пациента тревоги и/ или депрессии различной степени выраженности. Для интерпретации результатов опросника после его заполнения пациентом необходимо суммировать баллы по каждой части в отдельности.

По результатам подсчета 0-7 баллов считается нормой (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8-10 баллов расценивается как субклинически выраженная тревога / депрессия, 11 баллов и выше - клинически выраженная тревога / депрессия.

#### **Голландский опросник пищевого поведения DEBQ**

Опросник разработан для выявления ограничительного, эмоциогенного и экстерналичного пищевого поведения. В опросник входят 33 вопроса, каждый из которых имеет 5 вариантов ответа: «никогда», «редко», «иногда», «часто» и «очень часто», которые впоследствии оцениваются по шкале от 1 до 5, за исключением 31-го пункта, имеющего обратные значения. Для подсчета баллов по каждой шкале необходимо просуммировать значения ответов по каждому пункту и разделить получившуюся сумму на количество вопросов по данной шкале.

Вопросы 1-10 представляют шкалу ограничительного пищевого поведения, которое характеризуется преднамеренными усилиями, направленными на достижение или поддержание желаемого веса посредством самоограничения в питании. Вопросы 11- 23 – шкала эмоционального пищевого поведения, при котором желание поесть возникает в ответ на негативные эмоциональные состояния. Вопросы 24-33 – шкала экстерналичного пищевого поведения, при котором желание поесть

стимулирует не реальное чувство голода, а внешний вид еды, ее запах, текстура либо вид других людей, принимающих пищу.

Средние показатели ограничительного, эмоциогенного и экстернального пищевого поведения составляют 2,4, 1,8 и 2,7 балла соответственно. Если по какой-либо из шкал набрано баллов больше среднего значения, то можно диагностировать нарушения в пищевом поведении.

### **Опросник пищевого поведения EAT-26**

Этот тест был скрининговым методом, который использовался в Национальной программе нарушений питания 1998г. Опросник EAT-26, вероятно, наиболее широко используемая стандартизированная методика измерения симптомов, которая определяет характеристики нарушения питания. Ответы за каждый пункт оцениваются от нуля до трех: 3 – за ответы дальше всего в "симптоматическом" направлении; 2 - для непосредственно смежного ответа; 1 - для следующего смежного ответа; 0 - за три ответа дальше всего в "бессимптомном" направлении. Критерии опросника, в том числе по шкалам представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Шкалы и критерии опросника EAT-26

Шкалы и ключи	Критерий, баллы
Шкала диеты: 1, 6, 7, 10, 11,12,14,16, 17, 22, 23, 24, 25	10
Шкала булимии и пищевой озабоченности: 3, 4, 9, 18, 21, 26	5
Шкала орального контроля (контроля приема пищи): 2, 5, 8, 13, 15, 19, 20	5
Общее число EAT	20

Если общий счет более 20 (соответственно по шкалам 5 и 10), то наиболее вероятно наличие пищевых нарушений.

### **Шкала для оценки качества жизни SF-36**

Определение уровня качества жизни проводилось с помощью опросника SF-36. Опросник SF-36 включает 36 вопросов, которые представляют 8 шкал: физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли,

общего здоровья, ролевого эмоционального функционирования, жизнеспособности, психологического здоровья и социального функционирования.

Все шкалы опросника объединены в два суммарных измерения – физический компонент здоровья (1 – 4 шкалы) и психический (5 – 8 шкалы) [110, 111].

Физическое функционирование (PF - Physical Functioning) предполагает способность к самообслуживанию и выполнению физических нагрузок различной интенсивности и характера (статической и динамической).

Ролевое физическое функционирование (RP - Role-Physical Functioning) предполагает влияние физического состояния на ролевое функционирование, отражающее степень, с которой физическое здоровье лимитирует физические нагрузки (основную работу, повседневную внерабочую деятельность).

Шкала боли (BP - Bodily pain) исследует интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность заниматься деятельностью.

Шкала общего состояния здоровья (GH - General Health) исследует оценку своего состояния здоровья в настоящий момент, перспективы лечения, устойчивость болезни.

Шкала жизнеспособности (VT - Vitality) подразумевает ощущение себя полным сил, энергии или, напротив, обессиленным.

Социальное функционирование (SF - Social Functioning) подразумевает социальную адаптированность и удовлетворённость уровнем своей социальной активности (общением), отражает степень, с которой физическое или эмоциональное состояние ее ограничивает.

Ролевое эмоциональное функционирование (RE - Role-Emotional Functioning) или влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование предполагает оценку степени, с которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или иной повседневной деятельности, включая затраты времени, уменьшение объёма работы и её качества.

Шкала психического здоровья (MH - Mental Health) характеризует настроение и выраженность отрицательных эмоций.

Результаты по всем шкалам опросника оценивались в баллах и пересчитывались в соответствии с существующей процедурой обработки баллов. Каждая шкала выражалась значением в диапазоне от 0 до 100 баллов. Нормальные показатели качества жизни представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Нормальные показатели шкал качества жизни согласно опроснику SF-36

Показатель	Норма, баллы
Физическое функционирование (PF)	83,4±7,4
Ролевое физическое функционирование (RP)	62,5±15,7
Боль (BP)	71,8±10,5
Общее здоровье (GH)	67,2±9,9
Жизнеспособность (VT)	57,5±9,8
Социальное функционирование (SF)	64,9±9,5
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	58,8±15,8
Психологическое здоровье (MH)	64,5±9,1

### **Опросник для определения качества жизни у гастроэнтерологических пациентов GSRS**

Для специализированного определения качества жизни у пациентов с гастроэнтерологической патологией был использован опросник GSRS.

В данной шкале находится 5 шкал:

1. Абдоминальная боль (1, 4 вопросы).
2. Рефлюкс-синдром (2, 3, 5 вопросы).
3. Диарейный синдром (11, 12, 14 вопросы).
4. Диспептический синдром (6, 7, 8, 9 вопросы).
5. Синдром запоров (10, 13, 15 вопросы).
6. Шкала суммарного измерения (1 – 15 вопросы).

Показатели шкал колеблются от 1 до 7. При этом более высокие значения соответствуют более выраженным клиническим симптомам и более низкому уровню качеству жизни обследованных.

### 2.3.9 Методы статистической обработки данных

Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ».

Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену зависимости, вычислялся коэффициент корреляции рангов Спирмена ( $r$ ). Коэффициент 10 равен +1,0 при прямой связи, -1,0 – при обратной (отрицательной) связи, 0 – в отсутствии связи. Сила корреляционной связи оценивалась качественно: при  $r$  от 0,0 до 0,3 – как отсутствие её или показатели слабой тесноты связи; при  $r$  от 0,4 до 0,7 – как умеренная; при  $r$  более 0,70 – как сильная.

Для определения возможности прогнозирования некоторой целевой количественной переменной на основе нескольких независимых переменных (факторов) применялся метод множественного регрессионного анализа.

Для моделирования некоторых качественных целевых переменных использовались деревья классификации – метод, позволяющий предсказывать принадлежность наблюдений или объектов к тому или иному классу категориальной зависимой переменной в зависимости от соответствующих значений одной или нескольких предикторных (независимых) переменных. В данном случае этот метод удобен, так как позволяет последовательно изучать эффект влияния отдельных переменных, а также дает возможность выполнять одномерное ветвление для анализа вклада отдельных переменных и работать с предикторными переменными различных типов. Для оценки прогнозного качества построенного дерева решений используются такие показатели, как AuROC, чувствительность и специфичность. AuROC – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных

положительных классификаций. Чем выше показатель AuROC, тем качественнее классификатор, при этом значение 0,5 демонстрирует непригодность выбранного метода классификации (соответствует случайному гаданию). Если значение AuROC меньше 0,75, то прогнозные качества дерева на низком уровне, при значениях меньше 0,85 – прогнозные качества на среднем уровне и значения выше 0,85 говорят о высоком прогнозном качестве модели. Чувствительность представляет собой долю истинноположительных результатов среди всех положительных, а специфичность, напротив, долю истинноотрицательных результатов среди всех отрицательных.

Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона.

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

## ГЛАВА 3

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

## МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ГРУППАХ ОБСЛЕДОВАНИЯ

## 3.1 Наследственные особенности обследуемых пациентов

В таблице 15 представлены результаты статистического анализа наследственных факторов пациентов выделенных групп исследования.

Таблица 15 – Характеристика наследственных факторов у исследуемых сформированных групп

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Наследственный сахарный диабет	53 (39,0)	36 (31,3)	46 (36,5)	0,4419
Наследственное ожирение	55 (40,4)	45 (39,1)	56 (44,4)	0,6780
Наследственные сердечно-сосудистые заболевания	84 (61,8)	74 (64,3)	48 (38,1) ***	<0,0001
Вес матери выше нормы	39 (28,7)	37 (32,2)	41 (32,5)	0,7571
Вес отца выше нормы	15 (11,0)	12 (10,4)	21 (16,7)	0,2649

\*\*\* -  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

На основании полученных нами данных (таблица 15) можно сделать вывод о том, что различий по наследственному фактору у пациентов с метаболическим синдромом по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации практически не наблюдается. Различия обнаружены почти на абсолютном уровне только по показателю наследственные сердечно-сосудистые заболевания ( $p < 0,001$ ). Данный фактор существенно ниже в группе «Диарея» (38,1% против 61,8-64,3% в группах «Без МЭ нарушений» и «Констипация»).

По другим наследственным факторам статистически значимых различий не обнаружено. Следует отметить, что такие факторы наследственности, как «Наследственный сахарный диабет» и «Наследственное ожирение» довольно широко представлены в исследуемых группах: сахарный диабет есть у 31,3-39,0% (в среднем 35,6%) респондентов, а случаи ожирения – у 39,1-44,4% (в среднем 41,3%).

Также обращает на себя внимание наличие часто встречающегося повышенного веса у матери исследуемых всего в 28,7-32,5% (в среднем 31,1%) случаев, что лишний раз подтверждает закладку пищевых предпочтений именно в детском возрасте, которые в дальнейшем человек переносит и в свою взрослую жизнь (рисунок 1).

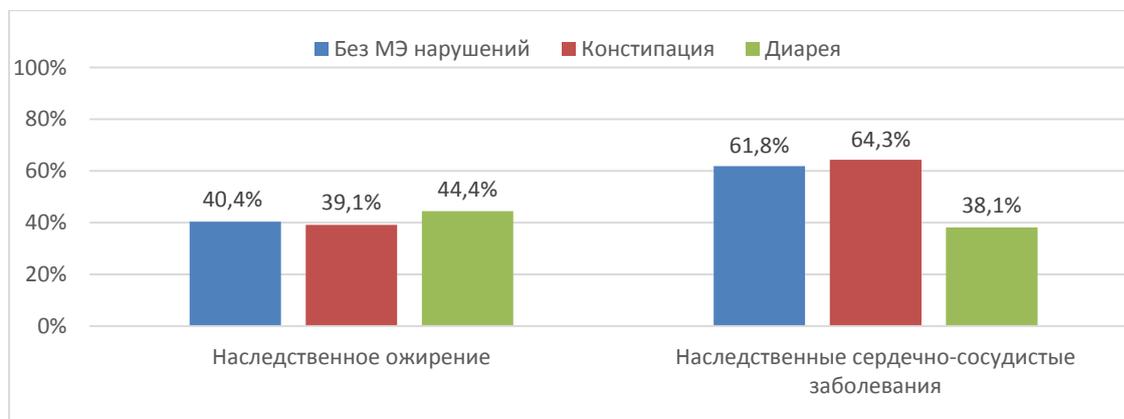


Рисунок 1 - Показатели «Наследственное ожирение», «Наследственные сердечно-сосудистые заболевания» у исследуемых сформированных групп

### 3.2 Социально-экономические особенности пациентов сформированных групп

Анализ основных социально-экономических характеристик обследованных сформированных групп представлен в таблице 16.

Таблица 16 - Социально-экономические характеристики исследуемых пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах

Показатель	Группа			Уровень P
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Возраст, лет	49,8 ± 11,5	49,8 ± 12,2	46,4 ± 10,8 *	0,0295
Образование				
Среднее	65 (47,8)	54 (47,0)	58 (46,0)	0,6346
Средне-специальное	54 (39,7)	50 (43,5)	51 (40,5)	
Высшее	17 (12,5)	11 (9,6)	17 (13,5)	
Характер трудовой деятельности				
Умственная	106 (77,9)	83 (72,2)	97 (77,0)	0,5321
Физическая	30 (22,1)	32 (27,8)	29 (23,0)	
Стаж работы, лет	26,2±11,6	25,9 ± 12,5	22,1 ± 11,0 *	0,0149
Наличие стресса на работе	99 (72,8)	89 (77,4)	109 (86,5) *	0,0230
Удовлетворенность профессиональным положением	83 (61,0)	63 (54,8)	85 (67,5)	0,1302
Доход на 1 члена семьи, руб-ли	23632,4 ± 11305,4	23108,7 ± 13874,4	23904,8 ± 15320,7	0,3640

## окончание таблицы 16

Удовлетворенность материально-бытовым положением	81 (59,6)	76 (66,1)	44 (34,9) ***	<0,0001
Женат/ замужем	77(56,7)	47 (40,9)	59 (46,8)	0,1467
Незарегистрированный брак	1 (0,6)	5 (4,3)	9 (7,2)	0,1835
Холост/ не замужем	25 (18,4)	31 (27,0)	26 (20,6)	0,1272
Разведен/ разведена	22 (16,2)	20 (17,4)	29 (23,0)	0,3285
Вдовец/ вдова	11 (8,1)	12 (10,4)	3 (2,4) *	0,0379
Дети	107 (78,7)	71 (61,7) **	98 (77,8)	0,0038
Удовлетворенность семейным положением	95 (69,9)	76 (66,1)	95 (75,4)	0,2781

\* -  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

\*\* -  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

\*\*\* -  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

На основании полученных нами данных (таблица 16) можно сделать вывод о том, что статистически значимых различий по многим социально-экономическим характеристикам между пациентами групп «Без МЭ нарушений», «Констипация» и «Диарея» не обнаружено. Полученные результаты по преобладанию МС у лиц с более низким уровнем образования и уменьшением заболеваемости по мере градиента полученного образования (пациенты со средним уровнем образования - в среднем 46,9%, с высшим – в среднем 11,9%) совпадают с данными литературы.

В тоже время обращает на себя внимание, что пациенты групп исследования достоверно различаются ( $p < 0,05$ ) по возрасту: респонденты группы «Диарея»

младше пациентов групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация» (в среднем, на 4 года) (рисунок 2) и стажу работы.

Представители группы «Диарея» также достоверно чаще отмечают стресс на работе: 86,5% в группе «Диарея» против 72,8-77,4% в группах «Без МЭ нарушений» и «Констипация». Различий в средних доходах на человека не обнаружено ( $p=0,3640$ ). Респонденты из группы «Диарея» статистически значимо реже удовлетворены своим материально-бытовым положением (34,9% удовлетворенных в группе «Диарея» против 59,6% и 66,1% удовлетворенных соответственно в группах «Без МЭ нарушений» и «Констипация»). Данные различия обнаружены почти на абсолютном уровне ( $p<0,001$ ).

Среди респондентов из группы «Диарея» достоверно меньше вдовцов/ вдов, чем в группах «Без МЭ нарушений» и «Констипация» (2,4% против 8,1-10,4%). Выделенные группы также отличаются по наличию детей: бездетных на высоком уровне статистически значимо больше в группе «Констипация» ( $p<0,01$ ) (рисунки 3-4).

Кроме того, следует отметить, что, несмотря на удовлетворенность семейным положением (66,1-75,4%, в среднем в 70,5% случаев) большинством исследуемых с наличием/ отсутствием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации, менее половины респондентов состоят в браке (40,9-56,7%, в среднем 48,1%), примерно пятая часть холосты/ не замужем (18,4-27,0%, в среднем 22,0%) и пятая часть пациентов с метаболическим синдромом разведена (16,2-23,0%, в среднем 18,9% случаев).

Следует заметить, что, как правило, семейное положение с наличием брака определяет правильность, сбалансированность и регулярность питания, физическую активность, мотивированность на эффективность и успешность в профессиональной деятельности. Напротив, отсутствие семьи способствует разнообразным нарушениям питания, пищевых предпочтений, зачастую – вредным привычкам,

гиподинамии, что в целом не является благоприятным фоном для развития метаболического синдрома.

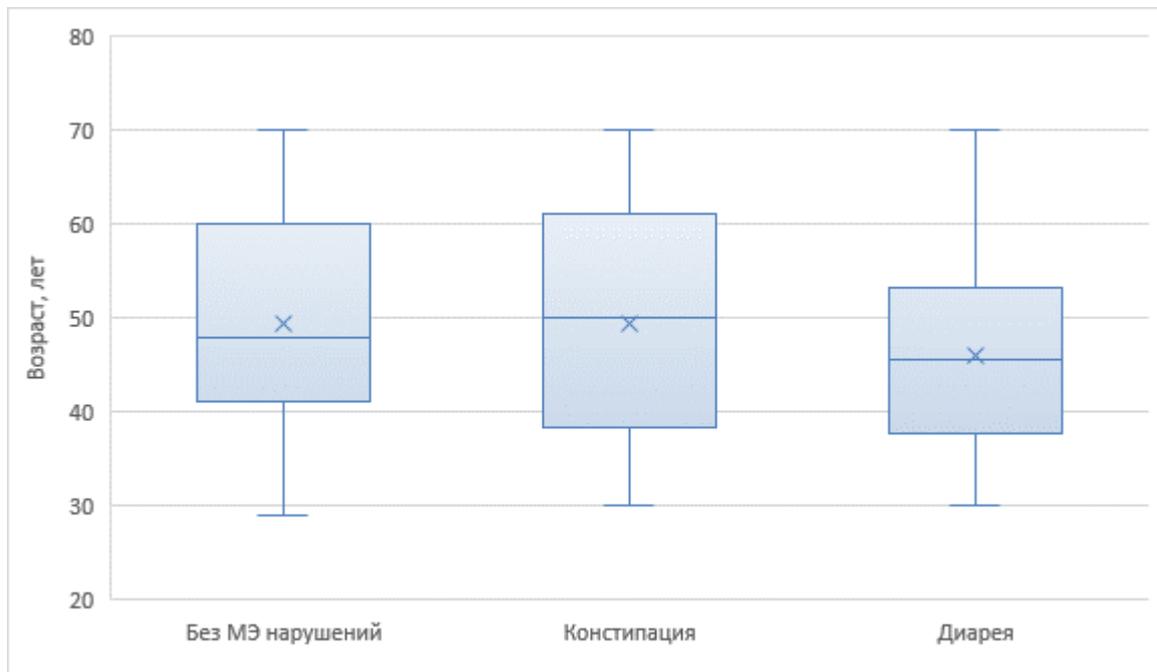


Рисунок 2 – Возраст пациентов сформированных групп

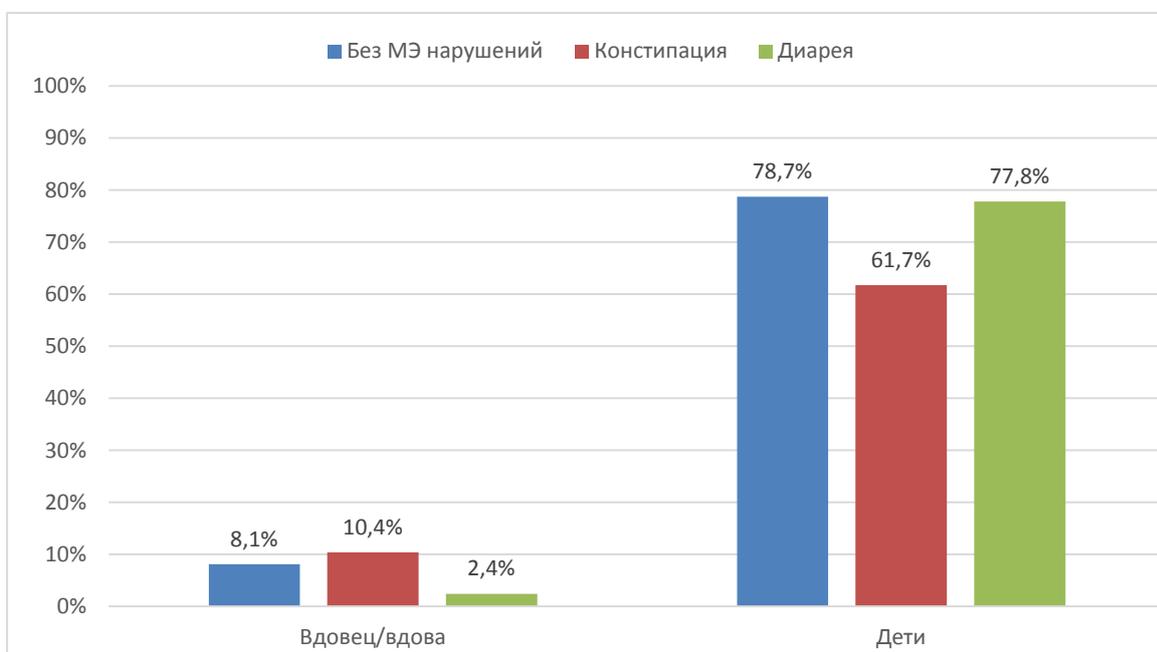


Рисунок 3 - Показатели «Вдовец/ вдова» и «Дети» у пациентов групп исследования

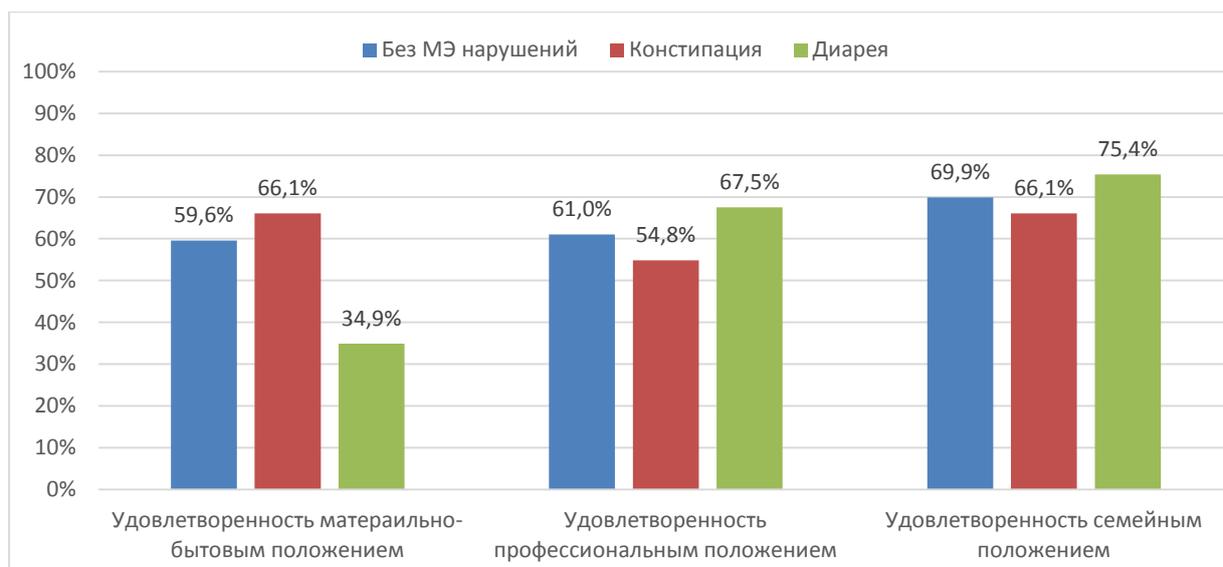


Рисунок 4 - Показатели «Удовлетворенность материально-бытовым положением», «Удовлетворенность профессиональным положением» и «Стресс на работе» у пациентов групп исследования

### 3.3 Медицинские особенности пациентов выделенных групп, связанные с их образом жизни

Оценка вредных привычек и привычных интоксикаций подтвердила предположения в отношении отсутствия «здорового образа жизни» исследуемых пациентов с метаболическим синдромом и нашла отражение в таблице 17.

Таблица 17 - Характеристики исследуемых сформированных групп по вредным привычкам и привычным интоксикациям

Показатель	Группа			Уровень P
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Курение	31 (22,8%)	22 (19,1%)	40 (31,7%)	0,0623

окончание таблицы 17

Стаж курения, лет	5,7 ± 10,2	4,3 ± 8,7	5,7 ± 9,0	0,2487
Сигареты/ день	5,3 ± 9,7	4,6 ± 10,1	6,8 ± 10,6	0,1216
Алкоголь	78 (57,4%)	58 (50,4%)	75 (59,5%)	0,3360
Дринк/ неделю	4,7 ± 7,0	2,9 ± 4,6	3,5 ± 5,0	0,2429
Пиво	27 (19,9%)	18 (15,7%)	15 (11,9%)	0,2127
Вино	28 (20,6%)	23 (20,0%)	21 (16,7%)	0,6914
Крепкий алкогольный напиток	24 (17,6%)	17 (14,8%)	39 (31,0%) **	0,0040
Крепкий кофе/ чай	81 (59,6%)	66 (57,4%)	84 (66,7%)	0,2947
Чашки/ день кофе/ чай	1,7 ± 1,5*	2,3 ± 2,2	2,3 ± 1,5	0,0152

\* -  $p < 0,05$  различие статистически значимо\*\* -  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

Подробный анализ вредных привычек пациентов с метаболическим синдромом по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации позволяет заключить, что, исследуемые группы практически эквивалентны по вредным привычкам.

Образ жизни типичного пациента с МС сложно назвать «здоровым»: 19,1-31,7% (в среднем 24,5%) опрошенных курят, более половины употребляют алкоголь (50,4-59,5%, в среднем 55,8%), из которых 11,9-19,9% (в среднем 15,8%) пьют пиво, 16,7-20,6% (в среднем 19,1%) - вино, более половины употребляют крепкий кофе/ чай (57,4-66,7%, в среднем 61,2%). Представители всех трех групп в среднем выпивают каждую неделю: 3-5 дринок/ неделю (согласно международной классификации единицей измерения принимаемого алкоголя является

один дринк, что эквивалентно 14 граммам чистого алкоголя (этилового спирта) или 0,0296 литра).

Стаж курения у респондентов с метаболическим синдромом составляет от 4 до 6 лет и в среднем пациенты курят по 5-7 сигарет в день.

Достоверные различия между группами по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации обнаружены по показателю «Крепкий алкогольный напиток»: представители группы «Диарея» более склонны к употреблению подобных напитков (31%), чем пациенты групп «Без МЭ нарушений» (18%) и «Констипация» (15%) (рисунок 5). Данные различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости ( $p < 0,01$ ).

Следующее статистически значимое различие, которое характеризует вредные привычки респондентов, – это потребление кофеино- и таниносодержащих продуктов (кофе и чай). По этому показателю группа «Без МЭ нарушений» отличается от остальных: представители этой группы в среднем пьют в день на одну чашку кофеино- и таниносодержащих продуктов меньше.

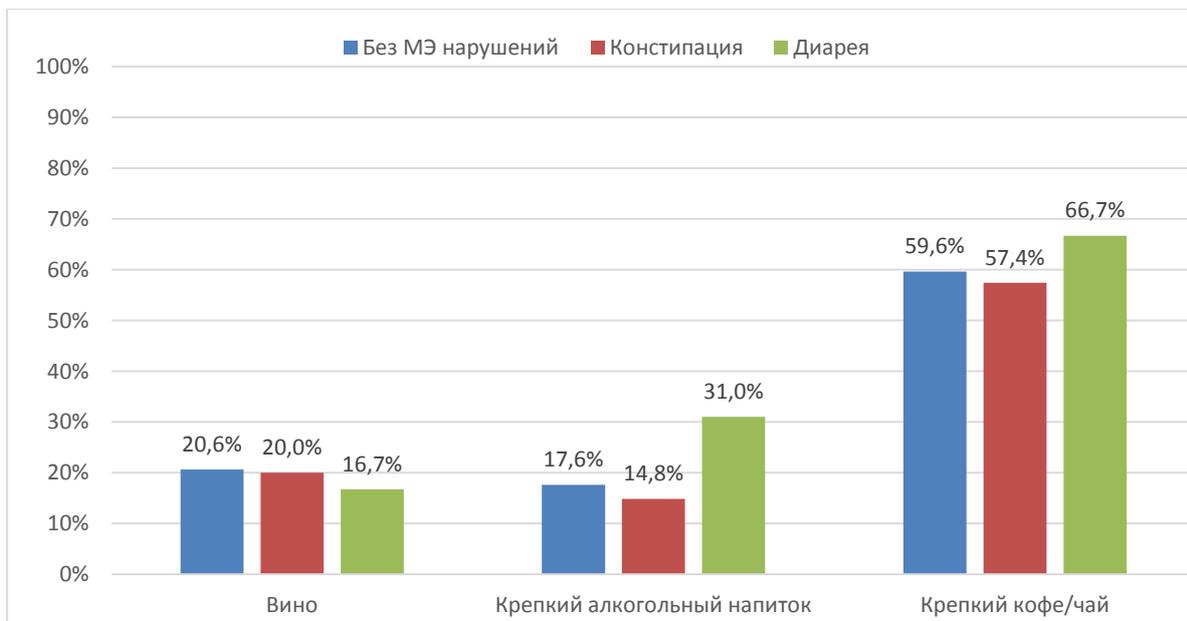


Рисунок 5 - Показатели «Вино», «Крепкий алкогольный напиток», «Крепкий кофе/ чай» у исследуемых пациентов

Данные статистического анализа особенностей образа жизни пациентов с метаболическим синдромом по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации согласно сформированным группам представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Характеристики особенностей образа жизни исследуемых в сформированных группах

Показатель	Группа			Уровень P
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Физическая активность	2,7 ± 0,7	2,6 ± 0,8	2,3 ± 0,7 **	0,0062
Сон				
Отход ко сну по режиму	89 (65,4%)	69 (60,0%)	65 (51,6%)	0,0726
Отход ко сну произвольно	47 (34,6%)	46 (40,0%)	61 (48,4%)	0,0726
Затрудненное засыпание	41 (30,1%)	28 (24,3%)	45 (35,7%)	0,1586
Частые ночные пробуждения	34 (25,0%)	21 (18,3%)	37 (29,4%)	0,1314
Состояние после пробуждения: чувство полноты сил	79 (58,1%)	72 (62,6%)	101 (80,2%) ***	0,0004
Состояние после сна: чувство разбитости	57 (41,9%)	43 (37,4%)	25 (19,8%) ***	0,0004
Качество сна				
Плохое	17 (12,5%) *	5 (4,3%)	5 (4,0%)	0,0443
Удовлетворительное	68 (50,0%)	64 (55,7%)	75 (59,5%)	
Хорошее	51 (37,5%)	46 (40,0%)	46 (36,5%)	

окончание таблицы 18

Продолжительность сна, часы	6,9 ± 1,6	7,1 ± 1,3	7,4 ± 5,4	0,5868
Питание				
Регулярное питание	58 (42,6%)	54 (47,0%)	54 (42,9%)	0,7499
Преимущественный прием пищи утром	22 (16,2%)	19 (16,5%)	15 (11,9%)	0,5201
Преимущественный прием пищи днем	51 (37,5%)	41 (35,7%)	39 (31,0%)	0,5230
Преимущественный прием пищи вечером	63 (46,3%)	55 (47,8%)	72 (57,1%)	0,1737
Еда на ночь	62 (45,6%)	56 (48,7%)	85 (67,5%) ***	0,0008
Пищевые предпочтения: овощи/рыба	61 (44,9%)	66 (57,4%)	43 (34,1%) **	0,0014
Пищевые предпочтения: жирное/жареное	75 (55,1%)	49 (42,6%)	83 (65,9%) **	0,0014
Повышение аппетита в период стресса	41 (30,1%)	62 (53,9%) ***	53 (42,1%)	0,0007
Увеличение веса за последние 6 месяцев	47 (34,6%)	43 (37,4%)	42 (33,3%)	0,7967
Количество приемов пищи в сутки	3,4 ± 1,3	3,5 ± 1,2	3,2 ± 1,1	0,2120
Количество выпитой жидкости в день, литры	1,7 ± 0,4	1,8 ± 0,5	1,8 ± 0,4	0,0710

\* -  $p < 0,05$  различие статистически значимо\*\* -  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости\*\*\* -  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

На основании полученных нами результатов (таблица 18) можно сделать вывод о том, что статистически значимые различия обнаружены по показателю

«Физическая активность», причем она выше (соответствует низкой и средней степени физической активности) у пациентов в группах «Без МЭ нарушений» и «Констипация». Данные различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости ( $p < 0,01$ ). Таким образом, вполне очевидна гиподинамия у всех исследуемых пациентов с метаболическим синдромом.

Полученные данные свидетельствуют, что исследуемые группы не различаются по таким показателям категории «Сон», как «Отход ко сну по режиму» (более половины опрошенных придерживаются режима, 51,6-65,4%, в среднем 59,0%), «Отход ко сну произвольно (34,6-48,4%, в среднем 41,0%), «Затрудненное засыпание» (24,3-35,7%, в среднем 30,0%) и «Частые ночные пробуждения» (18,3-29,4%, в среднем 24,2%).

Обращает на себя внимание, что практически каждый третий респондент группы «Диарея» имеет нарушения сна по типу затрудненного засыпания и частых ночных пробуждений, вероятно взаимосвязанных с изменениями со стороны психоэмоциональной сферы и с наличием повышенной тревожности у пациентов.

Кроме того, между представителями выделенных групп есть статистически достоверные различия в том, как они себя чувствуют после пробуждения. Полноту сил достоверно чаще чувствуют представители группы «Диарея» (80,2% против 58,1-62,6% у представителей групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация»), а чувство разбитости, соответственно, чаще присуще представителям групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация» (37,4-41,9% против 19,8% в группе «Диарея»). Данные различия обнаружены почти на абсолютном уровне ( $p < 0,001$ ). Вероятно, что подобные различия в самочувствии после сна объяснимы более молодым возрастом пациентов группы «Диарея» и как следствие более высоким уровнем толерантности к самочувствию и сну.

О плохом качестве сна сообщают 12,5% представителей группы «Без МЭ нарушений», тогда как в группах «Констипация» и «Диарея» таких людей только

4,0-4,3%, что является статистически значимым ( $p < 0,001$ ) (рисунок 6). Удовлетворены своим сном примерно половина представителей каждой группы (50,0-59,5%, в среднем 55,1%). Состояние сна как «хорошее» оценивают лишь 40% представителей группы «Констипация», 36,5% - «Диарея» и 37,5% - «Без МЭ нарушений». По продолжительности сна исследуемые группы оказались эквивалентны.

Анализ особенностей питания и пищевых предпочтений свидетельствует, что более половины пациентов питается нерегулярно (53,0-57,4%, в среднем в 55,8% случаев), более половины опрошенных (46,3-57,1%, в среднем 50,4%) преимущественно питаются вечером. Важно, что примерно треть опрошенных увеличила свой вес за последние 6 месяцев (33,4-37,5%, в среднем 35,1%).

Сформированные группы оказались эквивалентны по количеству приемов пищи более трех раз в сутки и количеству выпитой жидкости в день около 2 литров, что соответствует физиологическим нормам.

В тоже время оказалось, что исследуемые группы достоверно различаются по пищевым предпочтениям: овощи/ рыбу предпочитает более половины респондентов группы «Констипация» (57,4%), менее половины участников группы «Без МЭ нарушений» (44,9%) и только треть (34,1%) представителей группы «Диарея». Соответственно, жирное/ жареное предпочитают представители группы «Диарея» (65,9%), более половины участников группы «Без МЭ нарушений» (55,1%) и менее половины респондентов группы «Констипация» (42,6%). Вышеуказанные различия по особенностям пищевых предпочтений обнаружены на высоком уровне статистической значимости ( $p < 0,01$ ).

Еда на ночь достоверно значимо более характерна для представителей группы «Диарея» (67,5%), около половины участников групп «Без МЭ нарушений» (48,7%) и «Констипация» (45,6%), что вероятно сопряжено с наличием эмоциогенного типа пищевого поведения.

Повышение аппетита во время стресса наблюдается чаще всего у представителей группы «Констипация» (53,9%), и гораздо реже у участников групп «Без МЭ нарушений» (30,1%) и «Диарея» (37,4%) (рисунки 7-8), что вероятно характеризует депрессивные изменения личности у пациентов с моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника и нарушениями акта дефекации по типу запоров. Данные различия обнаружены почти на абсолютном уровне ( $p < 0,001$ ).

В целом, резюмируя вышеуказанные особенности в питании и пищевых предпочтениях у пациентов с метаболическим синдромом по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации, складывается впечатление о наличии разнообразных изменений пищевого поведения с различными типами и дисбалансу со стороны психоэмоциональной сферы (в первую очередь феномена депрессии).

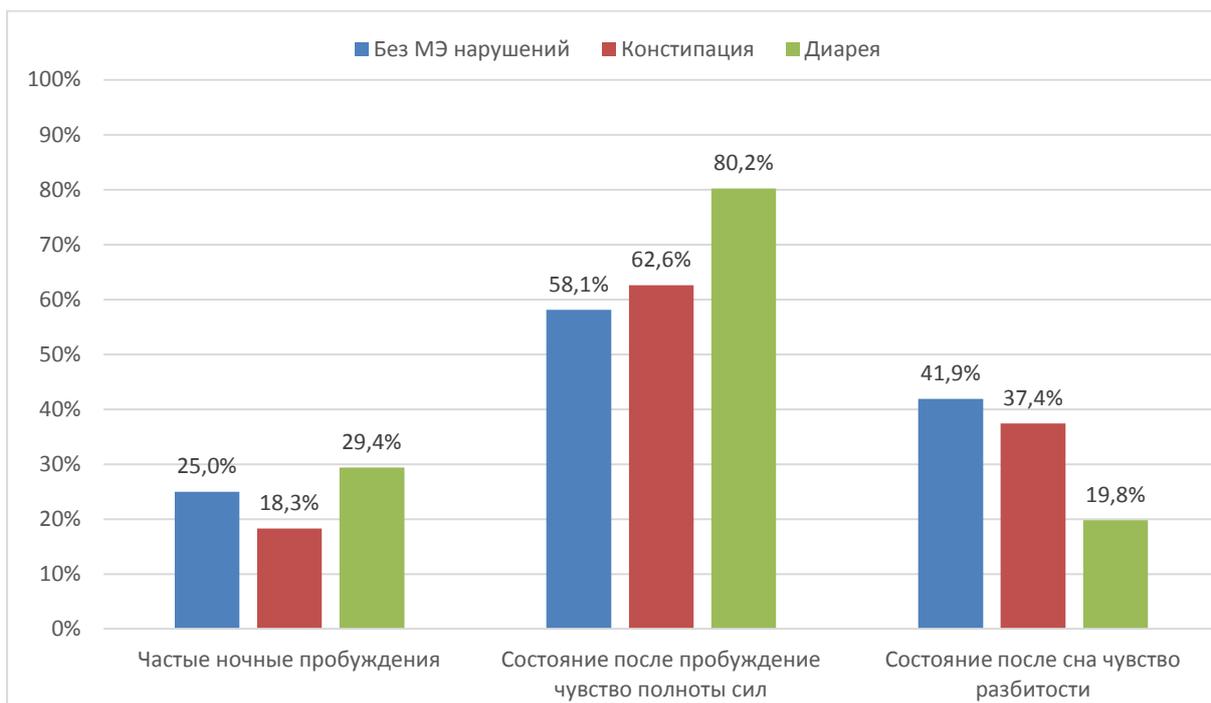


Рисунок 6 - Показатели «Частые ночные пробуждения», «Состояние после пробуждения чувство полноты сил», «Состояние после сна чувство разбитости» у пациентов исследуемых групп

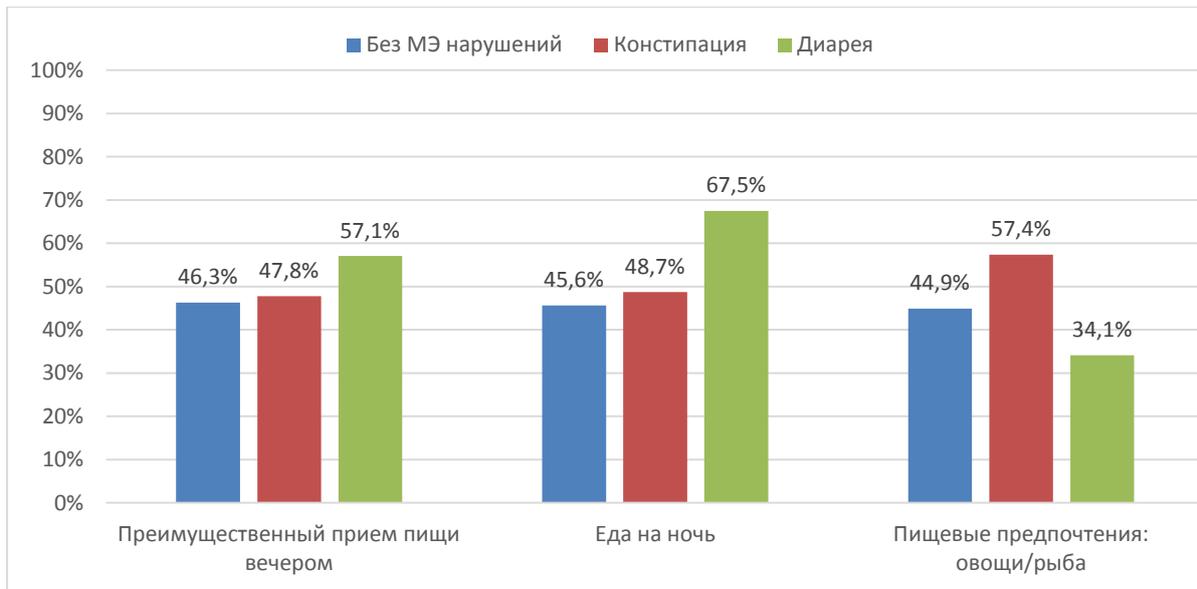


Рисунок 7 - Показатели «Преимущественный прием пищи вечером», «Еда на ночь», «Пищевые предпочтения: овощи/рыба» у пациентов исследуемых групп

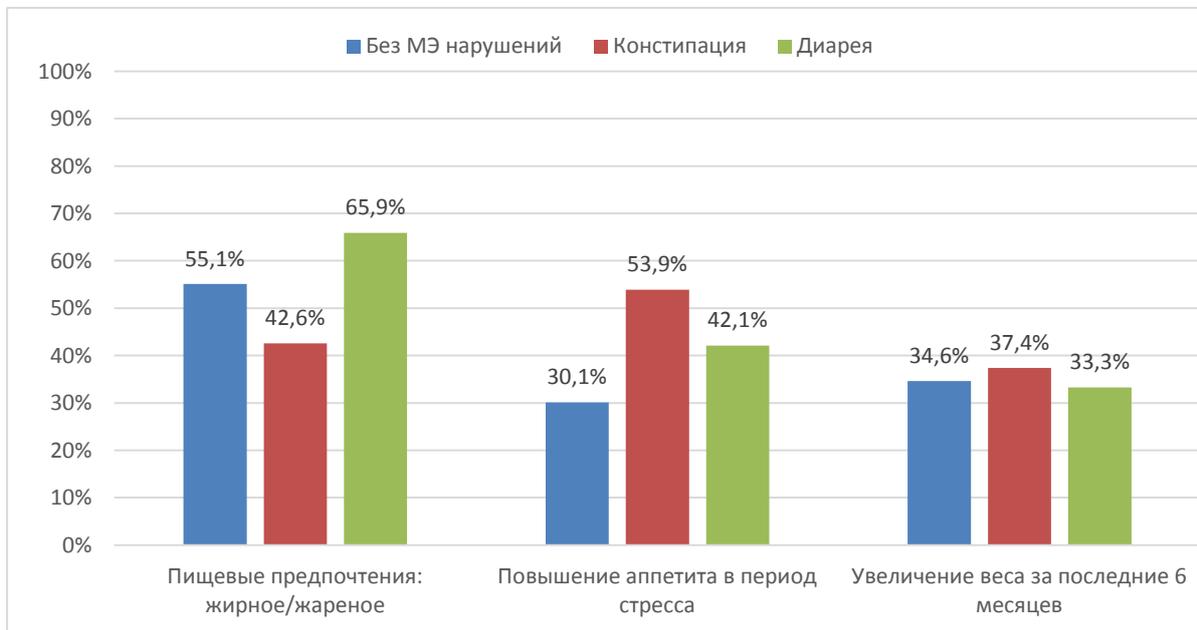


Рисунок 8 - Показатели «Пищевые предпочтения: жирное/ жареное», «Повышение аппетита в период стресса», «Увеличение веса за последние 6 месяцев» у пациентов исследуемых групп

### 3.4 Особенности клинической манифестации метаболического синдрома в выделенных группах

В таблице 19 представлены жалобы пациентов с метаболическим синдромом в группах исследования с учетом подразделения по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации.

Таблица 19 - Жалобы у исследуемых пациентов в выделенных группах

Показатель	Группа			Уровень P
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Головные боли	59 (43,4)	60 (52,2)	57 (45,2)	0,3510
Шум в голове/ ушах	43 (31,6)	31 (27,0)	32 (25,4)	0,5060
Головокружение	52 (38,2)	41 (35,7)	32 (25,4)	0,0696
Боли за грудиной	41 (30,1)	28 (24,3)	34 (27,0)	0,5868
Одышка при физической нагрузке	82 (60,3)	66 (57,4)	70 (55,6)	0,7353
Кашель	32 (23,5)	13 (11,3) *	30 (23,8)	0,0217
Удушье	12 (8,8)	2 (1,7) *	15 (11,9)	0,0104
Нехватка воздуха	32 (23,5)	24 (20,9)	16 (12,7)	0,0706
Слабость	55 (40,4)	36 (31,3)	68 (54,0) **	0,0016
Сердцебиение	50 (36,8)	48 (41,7)	39 (31,0)	0,2186
Перебои в деятельности сердца	42 (30,9)	37 (32,2)	27 (21,4)	0,1200
Быстрая утомляемость	61 (44,9)	37 (32,2)	50 (39,7)	0,1215
Нестабильные цифры АД	95 (69,9)	80 (69,6)	77 (61,1)	0,2456
Боли в верхней части живота	39 (28,7)	34 (29,6)	87 (69,0) ***	<0,0001
Боли по ходу кишечника	29 (21,3) *	44 (38,3)	42 (33,3)	0,0103

## окончание таблицы 19

Понос	0 (0)	0 (0)	136 (100,0) ***	<0,0001
Запор	0 (0)	115 (100,0) ***	0 (0)	<0,0001
Тип стула	3,5 ± 0,7	1,8 ± 0,7	6,4 ± 0,7 ***	<0,0001
Изжога	42 (30,9)	45 (39,1)	39 (31,0)	0,2977
Тошнота	23 (16,9)	17 (14,8)	24 (19,0)	0,6782
Рвота	1 (0,7)	6 (5,2)	2 (1,6)	0,0526
Урчание в животе	80 (58,8)	80 (69,6)	90 (71,4)	0,0660
Вздутие живота	72 (52,9)	91 (79,1) ***	83 (65,9)	<0,0001
Повышение аппетита	16 (11,8)	19 (16,5)	31 (24,6) *	0,0226
Снижение аппетита	7 (5,1)	2 (1,7)	4 (3,2)	0,3302
Неприятный запах изо рта	26 (19,1)	23 (20,0)	18 (14,3)	0,4477
Изменение вкусовых ощущений	7 (5,1)	2 (1,7)	3 (2,4)	0,2537
Сухость кожи	18 (13,2)	21 (18,3)	28 (22,2)	0,1619
Высыпания на коже	20 (14,7)	13 (11,3)	12 (9,5)	0,4203
Кожный зуд	7 (5,1)	7 (6,1)	13 (10,3)	0,2326
Выпадение волос	27 (19,9)	18 (15,7)	26 (20,6)	0,5708
Ломкость ногтей	33 (24,3)	37 (32,2)	34 (27,0)	0,3705
Боли в мышцах	33 (24,3) ***	20 (17,4)	7 (5,6)	0,0002
Боли в костях	35 (25,7)	34 (29,6) *	19 (15,1)	0,0209
Сухость во рту	44 (32,4)	33 (28,7)	40 (31,7)	0,8049
Повышение массы тела	50 (36,8)	49 (42,6)	39 (31,0)	0,1718
Учащенное мочеиспускание	26 (19,1)	14 (12,2)	19 (15,1)	0,3131

\* -  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

\*\* -  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

\*\*\* -  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

На основании полученных нами данных (таблица 19) можно сделать вывод о том, что клинические проявления синдрома комплекса крайне разнообразны, включают манифестацию со стороны различных органов и систем. Большинство клинических проявлений метаболического синдрома закономерно характеризуется кардиологическим профилем.

По многим показателям жалобы пациентов исследуемых групп со стороны сердечно-сосудистой системы не различаются. Превалирующее количество пациентов жалуются на нестабильные цифры АД (61,1-69,9%, в среднем 66,9%) и одышку при физической нагрузке (55,6-60,3%, в среднем 57,8%). Так, примерно половину пациентов беспокоят головные боли (43,4-52,2%, в среднем 46,9%), четверть больных - шум в голове/ ушах (25,4-31,6%, в среднем 28,0%), треть исследуемых – головокружение (25,4-38,2%, в среднем 33,1%) и боли за грудиной (24,3-30,1%, в среднем 27,1%). Более трети опрошенных жалуются на сердцебиение (31,0-41,7%, в среднем 36,5%) и быструю утомляемость (32,2-44,9%, в среднем 38,9%). Примерно одинаковое количество пациентов предъявляет жалобы на перебои в деятельности сердца (21,4-32,2%, в среднем 28,2%).

Статистически значимые различия между группами наблюдаются по следующим жалобам: кашель чаще проявляется у представителей группы «Без МЭ нарушений» и «Диарея» (в 23,5 и 23,8% случаев соответственно), чем у представителей группы «Констипация» (только в 11,3% случаев). Сходные результаты получены и в отношении жалобы «Удушье»: чаще проявляется у представителей группы «Без МЭ нарушений» и «Диарея» (в 8,8 и 11,9% случаев соответственно), чем у представителей группы «Констипация» (1,7% случаев). Слабость чаще всего чувствуют представители группы «Диарея» (54,0% случаев) и гораздо реже – респонденты групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация» (40,4 и 31,3% случаев соответственно). При этом среди пациентов с метаболическим синдромом в выделенных группах по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств с нарушением акта дефекации различия статистически (достоверно) значимы для

жалоб кашель и удушье ( $p < 0,05$ ). В то время как различия у исследуемых в сформированных группах в отношении жалобы «Слабость» обнаружены на высоком уровне статистической значимости ( $p < 0,01$ ).

Различия по жалобам, характеризующим вовлеченность в патологический процесс метаболических нарушений органов пищеварения, между исследуемыми группами были статистически достоверными по многим показателям. Представители группы «Диарея» чаще жалуются на боли в верхней части живота (в 69% случаев), чем больные групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация» (28,7 и 29,6% соответственно) (различия обнаружены почти на абсолютном уровне при  $p < 0,0001$ ). Боли по ходу кишечника чаще встречаются у представителей группы «Констипация» (38,3%) в отличие от опрошенных групп «Без МЭ нарушений» (21,3%) и «Диарея» (33,3%) ( $p < 0,05$ ).

Все представители группы «Диарея» жалуются на понос (в 100,0% случаев), а представители группы «Констипация» - на запор (в 100,0% случаев) (различия обнаружены почти на абсолютном уровне при  $p < 0,001$ ). Кроме того, исследуемые группы статистически значимо различаются по типу стула согласно визуально-аналоговой Бристольской шкале: выше у пациентов группы «Диарея» (соответствует жидкой и кашицеобразной консистенциям стула).

Также достоверными получили различия между группами по жалобам: вздутие живота, повышение аппетита, боли в мышцах и боли в костях. На вздутие живота чаще жалуются представители группы «Констипация» (в 79,1% случаев), чем больные группы «Диарея» (65,9%) и пациенты группы «Без МЭ нарушений» (52,9%) (различия обнаружены почти на абсолютном уровне при  $p < 0,001$ ). На повышение аппетита чаще жалуются представители группы «Диарея» (в 24,6% случаев), чем респонденты групп «Констипация» (16,5%) и «Без МЭ нарушений» (11,8%) ( $p < 0,05$ ). На боли в мышцах чаще жалуются пациенты группы «Без МЭ нарушений» (в 24,3% случаев), чем больные групп «Констипация» (17,4%) и «Диарея» (всего 5,6%) (различия обнаружены почти на абсолютном уровне при

$p < 0,001$ ). На боли в костях чаще жалуются представители групп «Констипация» (в 29,6% случаев) и «Без МЭ нарушений» (25,7%), чем исследуемые группы «Диарея» (15,1%) ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, обращает на себя внимание, что большинство пациентов жалуется на урчание в животе (58,8-71,4%, в среднем 66,6% случаев), около трети всех исследуемых - на изжогу (30,9-39,1%, в среднем 33,7%) и на ломкость ногтей (24,3-32,2%, в среднем 27,8%), примерно пятая часть – на неприятный запах изо рта (14,3-20,0%, в среднем 17,8%) и тошноту (14,8-19,0%, в среднем 16,9%). Сухость кожи и выпадение волос встречаются у пациентов с метаболическим синдромом в 13,2-22,2% (в среднем 17,9%) и 15,7-20,6% (в среднем 18,7%) случаев соответственно. Согласно полученным нами данным, очевидно, что жалобы на рвоту и снижение аппетита наиболее редки у исследуемой категории больных, встречаются у 0,7-5,2% (в среднем 2,5%) и 1,7-5,1% (в среднем 3,3%) опрошенных соответственно.

Выполненный анализ влияния метаболического синдрома на психологический статус пациентов с учетом подразделения на группы исследования представлен в таблице 20.

Таблица 20 - Жалобы исследуемых выделенных групп со стороны психоэмоциональной сферы

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Беспокойство/ тревога	29 (21,3)	27 (23,5)	52 (41,3) ***	0,0006
Раздражительность	47 (34,6)	55 (47,8)	56 (44,4)	0,0819
Трудность сосредоточения внимания	25 (18,4) *	8 (7,0)	12 (9,5)	0,0124
Нарушение памяти	34 (25,0)	26 (22,6)	22 (17,5)	0,3237

окончание таблицы 20

Страх	9 (6,6)	6 (5,2)	20 (15,9) **	0,0071
Нарушение сна	53 (39,0)	34 (29,6)	49 (38,9)	0,2187
Пониженное настроение	29 (21,3)	23 (20,0)	24 (19,0)	0,8989
Слезливость	25 (18,4)	23 (20,0)	17 (13,5)	0,3718
Снижение либидо	19 (14,0)	17 (14,8)	28 (22,2)	0,1553
Бессонница	13 (9,6)	6 (5,2)	16 (12,7)	0,1344
Трудное засыпание	39 (28,7)	29 (25,2)	44 (34,9)	0,2442
Раннее пробуждение	40 (29,4)	22 (19,1)	26 (20,6)	0,1077
Сонливость в течение дня	39 (28,7)	20 (17,4)	27 (21,4)	0,0948
Состояние разбитости	47 (34,6) ***	32 (27,8)	17 (13,5)	0,0004

\* -  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы\*\* -  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости\*\*\* -  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

На основании полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что пациенты с метаболическим синдромом всех групп исследования имеют разнообразные жалобы, характеризующие нарушения со стороны психоэмоциональной сферы. Из всех перечисленных в таблице 20 жалоб исследуемые группы достоверно различаются только по четырем: беспокойство/ тревога, чаще присущие представителям группы «Диарея» (в 41,3% случаев), чем опрошенным групп «Без МЭ нарушений» (21,3%) и «Констипация» (23,5%); трудность сосредоточить внимание, чаще присущее представителям группы «Без МЭ нарушений» (18,4%), чем респондентам групп «Констипация» (7,0%) и «Диарея» (9,5%); страх, чаще присущий представителям группы «Диарея» (15,9%), чем пациентам групп «Без МЭ нарушений» (6,6%) и «Констипация» (5,2%); а также состояние разбитости, чаще присущее представителям группы «Без МЭ нарушений» (34,6%), чем обследованным групп «Констипация» (27,8%) и «Диарея» (13,5%). Причем различия по жалобам на беспокойство/ тревогу и состояние разбитости обнаружены почти на

абсолютном уровне ( $p < 0,001$ ), на страх - на высоком уровне статистической значимости ( $p < 0,01$ ), а на трудность сосредоточения внимания - различия статистически (достоверно) значимы ( $p < 0,05$ ).

Наличие жалоб у пациентов группы «Диарея» на беспокойство/ тревогу и страх, вероятно, свидетельствует в пользу наличия феномена тревожности, требуя для подтверждения/ опровержения использования специальных психодиагностических методик, что и было выполнено в процессе данного исследования.

Нельзя не отметить, что значительное количество пациентов всех групп исследования беспокоят раздражительность (34,6-47,8%, в среднем в 42,3% случаев), пониженное настроение (19,0-21,3%, в среднем 20,1%), слезливость (13,5-20,0%, в среднем 17,3%), раннее пробуждение (19,1-29,4%, в среднем 23,0%), а также снижение либидо (14,0-22,2%, в среднем 17,0%), которые, вероятно, являются клиническими проявлениями депрессии (рисунки 9-10).

Кроме того, многие жалобы пациентов с метаболическим синдромом из представленных в таблице 20 также можно расценить в качестве соматической манифестации синдромокомплекса астенического характера.

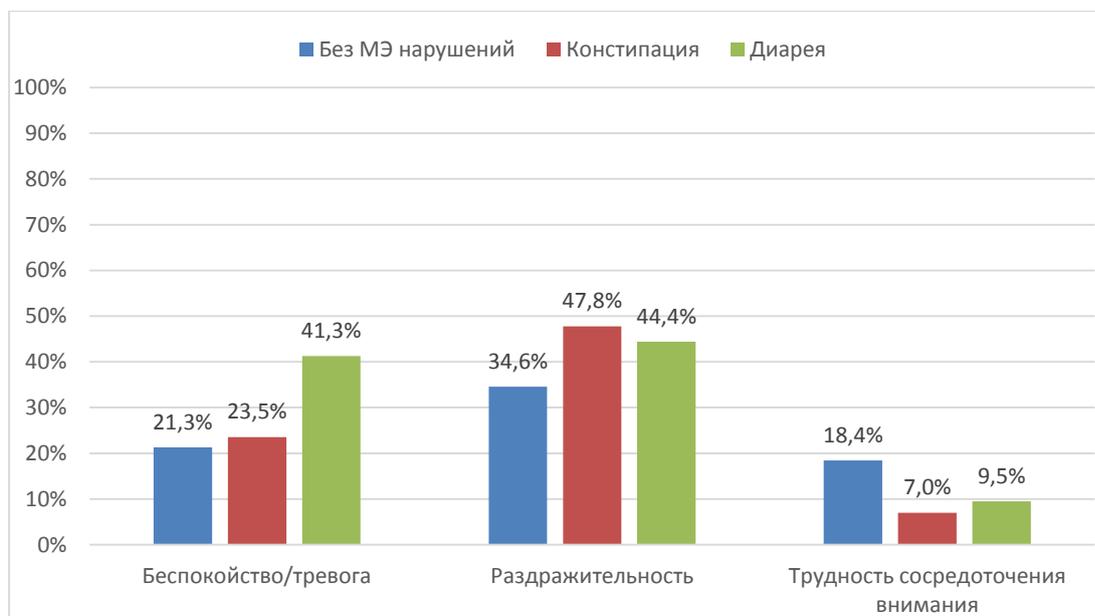


Рисунок 9 – Жалобы на «Беспокойство/ тревога», «Раздражительность», «Трудность сосредоточения внимания» у исследуемых сформированных групп

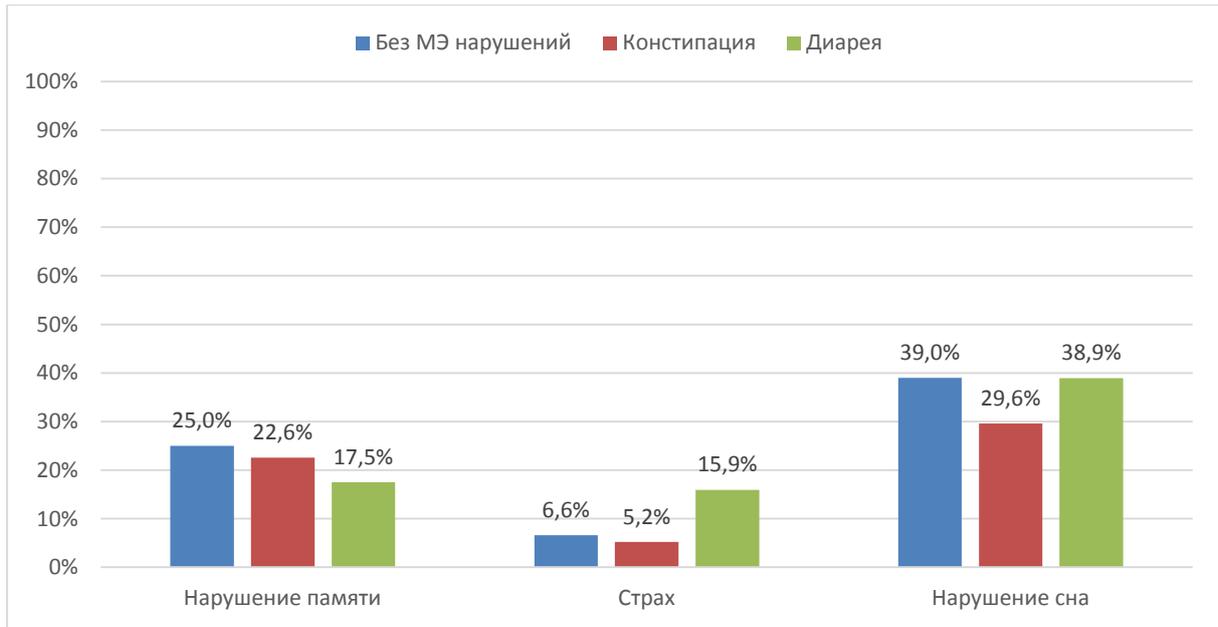


Рисунок 10 – Жалобы на «Нарушение памяти», «Страх», «Нарушение сна» у исследуемых выделенных групп

### 3.5 Особенности физикальных данных пациентов с метаболическим синдромом в выделенных группах

В таблице 21 представлены результаты статистического анализа физикальных данных исследуемых пациентов с метаболическим синдромом в группах исследования с учетом подразделения по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации.

Таблица 21 – Физикальные данные пациентов с метаболическим синдромом в группах исследования

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Рост, см	170,4 ± 9,6	170,0 ± 10,3	170,8 ± 11,7	0,7793

## продолжение таблицы 21

Масса тела, кг	99,8 ± 15,8	101,6 ± 17,4	108,4 ± 19,6 ***	0,0005
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,4 ± 3,8	34,8 ± 4,0	37,2 ± 5,2 ***	<0,0001
Окружность живота, см	110,6 ± 11,3	112,4 ± 12,5	117,4 ± 14,5 ***	0,0006
Окружность талии, см	106,6 ± 10,2	107,4 ± 11,3	112,2 ± 14,1 **	0,0052
Окружность бедер, см	105,8 ± 13,5	109,0 ± 14,4	106,8 ± 18,0	0,0844
Индекс ОТ/ ОБ	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,2 ***	<0,0001
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	133,2 ± 15,3	131,2 ± 24,3	136,8 ± 12,9	0,1166
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	84,6 ± 11,7	87,3 ± 12,2	87,6 ± 8,9	0,0533
Кожно-жировая складка на передней поверхности плеча, мм	24,71±9,15	23,50±9,48	24,46±6,31	0,2029
Кожно-жировая складка на задней поверхности плеча, мм	37,8 ± 8,6	39,0 ± 8,8	39,8 ± 7,9	0,5107
Кожно-жировая складка на предплечье, мм	25,8 ± 7,2	24,7 ± 6,0	24,6 ± 7,8	0,1274
Кожно-жировая складка подлопаточной области, мм	41,8 ± 12,0	44,4 ± 13,0	44,2 ± 13,7	0,2483
Кожно-жировая складка на передне-верхней поверхности правого бедра, мм	46,1 ± 10,0	50,2 ± 9,5 **	46,1 ± 11,8	0,0037
Кожные покровы нормальной влажности	96 (70,6)	76 (66,1)	21 (16,7)	0,6285
Кожные покровы сухие	30 (22,1)	28 (24,3)	90 (71,4) *	0,0463
Кожные покровы влажные	10 (7,4)	11 (9,6)	16 (12,7)	0,0596
Пигментация	10 (7,4)	11 (9,6)	3 (2,4)	0,0622
Следы расчесов	1 (0,7)	11 (9,6)	0 (0)	0,4113
Слизистые влажные	126 (92,6)	104 (90,4)	115 (91,3)	0,8159
Слизистые сухие	10 (7,4)	11 (9,6)	11 (8,7)	0,8159

окончание таблицы 21

Слизистые розового цвета	128 (94,1)	106 (92,2)	123 (97,6)	0,1580
Слизистые бледные	7 (5,1)	9 (7,8)	3 (2,4)	0,1549
Слизистые иктеричные	1 (0,7)	11 (9,6)	0 (0,0)	0,4113
Язык чистый	79 (58,1)	66 (57,4)	89 (70,6)	0,0521
Язык обложен налетом	57 (41,9)	49 (42,6)	37 (29,4)	0,0521
Болезненность при паль- пации верхних отделов живота	10 (7,4)	11 (9,6)	11 (8,7)	0,6732
Болезненность при паль- пации по ходу кишечника	1 (0,7)	44 (38,3)	37 (29,4)	0,2051

\* -  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы\*\* -  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости\*\*\* -  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

На основании полученных нами данных, представленных в таблице 21, можно сделать вывод о том, что представители трех групп достоверно отличаются по таким показателям, как масса тела, ИМТ, окружности живота, окружности талии и индексу соотношения окружности талии к окружности бедер. По всем этим показателям самые высокие значения наблюдаются у пациентов группы «Диарея», а самые низкие у больных группы «Без МЭ нарушений».

Таким образом, складывается впечатление, что моторно-эвакуаторные расстройства с нарушением акта дефекации по типу поносов развиваются у пациентов с более высокой массой тела, а, следовательно, и ИМТ, окружностью талии, окружностью живота, индексом ОТ/ ОБ. Важно подчеркнуть, что вышеуказанные различия у пациентов сформированных групп по типу стула, массе тела, окружности живота, ИМТ, индексу ОТ/ ОБ обнаружены почти на абсолютном уровне ( $p < 0,001$ ) (рисунок 11). Различия в группах исследования по окружности талии обнаружены на высоком уровне статистической значимости ( $p < 0,01$ ).

В то же время представители сформированных групп практически не различаются по полученным данным выполненной калиперометрии - толщине кожно-жировых складок. Исключение составляет показатель «Кожно-жировая складка на передне-верхней поверхности правого бедра», различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости ( $p < 0,01$ ) в среднем на 4мм больше у респондентов группы «Констипация».

Также исследуемые группы при анализе физикальных данных достоверно различаются по показателю «Кожные покровы сухие», что свойственно в большей степени представителям группы «Диарея», встречаясь в три раза чаще, чем у опрошенных групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация» ( $p < 0,05$ ). Данные клинические проявления со стороны кожных покровов, вероятно, связаны с наличием нарушений водно-электролитного баланса и развитием обезвоживания при длительных поносах у пациентов группы «Диарея».

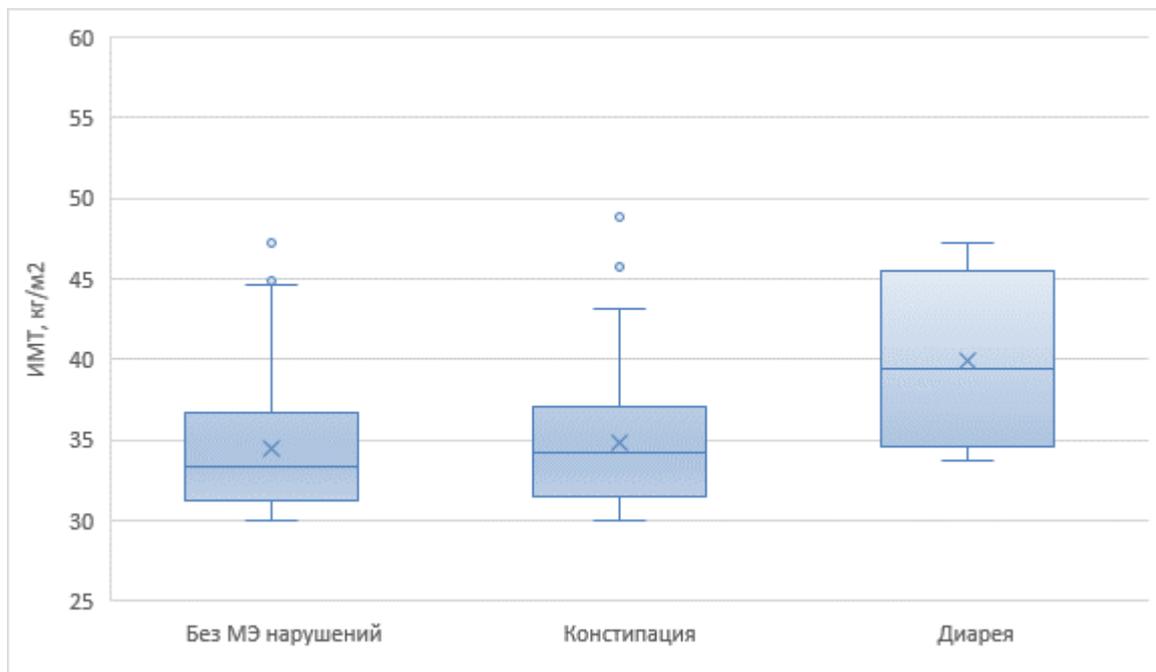


Рисунок 11 – Индекс массы тела у исследуемых пациентов сформированных групп

### 3.6 Особенности показателей клинического и биохимического анализов крови, липидного спектра крови у пациентов групп исследования

Анализ изучаемых показателей клинического и биохимического анализов крови пациентов с метаболическим синдромом в группах исследования с учетом подразделения по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации позволил зафиксировать следующие данные, представленные в таблице 22.

Таблица 22 – Показатели клинического и биохимического анализов крови исследуемых пациентов в сформированных группах

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Эритроциты, $10^{12}$ /л	$4,5 \pm 0,6$	$4,0 \pm 0,3$ *	$4,5 \pm 0,8$	0,0350
Гемоглобин, г/л	$135,1 \pm 15,2$	$127,0 \pm 10,4$ *	$138,0 \pm 11,9$	0,0128
Тромбоциты, $10^9$ /л	$236,3 \pm 54,7$	$251,7 \pm 73,9$	$234,5 \pm 59,8$	0,1338
Лейкоциты, $10^9$ /л	$8,4 \pm 8,9$	$7,8 \pm 2,5$	$7,4 \pm 1,7$	0,5004
Нейтрофилы, $10^9$ /л	$4,8 \pm 1,8$	$5,5 \pm 2,0$	$4,6 \pm 1,4$	0,0559
Лимфоциты, $10^9$ /л	$2,3 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$	$2,2 \pm 0,9$	0,1716
СОЭ, мм/ч	$9,1 \pm 6,5$	$9,0 \pm 7,8$	$7,5 \pm 4,3$	0,3158
Общий белок, г/л	$72,0 \pm 6,4$	$70,6 \pm 6,1$	$71,9 \pm 6,4$	0,2553
АЛТ, ед/л	$27,9 \pm 17,9$	$26,1 \pm 14,5$	$25,7 \pm 10,3$	0,5583
АСТ, ед/л	$25,7 \pm 11,9$	$25,0 \pm 15,3$	$24,6 \pm 13,6$	0,4157
Билирубин общий, мкмоль/л	$16,5 \pm 7,5$	$9,0 \pm 7,7$ *	$13,0 \pm 6,6$	0,0264
Сахар, ммоль/л	$7,0 \pm 1,7$	$7,0 \pm 1,5$	$7,3 \pm 1,8$	0,4050
СРБ, мг/л	$7,2 \pm 3,6$	$6,6 \pm 3,5$	$6,8 \pm 3,9$	0,2364
Холестерин общий, ммоль/л	$5,8 \pm 1,1$	$5,8 \pm 1,2$	$5,2 \pm 1,4$ ***	0,0002

окончание таблицы 22

ЛПНП, ммоль/л	2,8 ± 0,6	2,8 ± 0,6	3,0 ± 0,5 *	0,0305
ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,5	1,0 ± 0,4	0,2532
ТГ, ммоль/л	1,9 ± 0,8	1,8 ± 0,6	2,4 ± 0,7 ***	<0,0001

\* -  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

\*\* -  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

\*\*\* -  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

На основании полученных нами результатов (таблица 22) можно сделать вывод о том, что по показателям клинического анализа крови группы исследования достоверно различаются по количеству эритроцитов и уровню гемоглобина ( $p < 0,05$ ). В группах «Без МЭ нарушений» и «Диарея» количество эритроцитов составляет в среднем  $4,5 \cdot 10^{12}/л$ , а в группе «Констипация» их количество существенно ниже (составляет в среднем  $4,0 \cdot 10^{12}/л$ ).

Самое высокое среднее содержание гемоглобина оказалось в группе «Диарея» (в среднем, 138,0г/л), а самое низкое – в группе «Констипация» (в среднем, 127,0г/л). Важно отметить, что в группе «Констипация» наблюдались максимальные разбросы значений показателя «Гемоглобин» от 87,0 г/л и выше.

Вероятно, что тенденция к пониженным показателям, характеризующим красный росток крови, связана с наличием эндоскопических выявленных изменений в слизистой оболочке кишки (дивертикулы, полипы и т.д.).

По содержанию остальных показателей клинического анализа крови исследуемые группы статистически значимо не различаются, хотя различия по содержанию нейтрофилов у пациентов группы «Констипация» практически достигли уровня статистической значимости ( $p = 0,0559$ ).

Вышеуказанные особенности показателей клинического анализа крови у пациентов группы «Констипация» скорее всего, окажутся взаимосвязаны с дан-

ными эндоскопического обследования (отек, воспаление слизистой оболочки толстой кишки, дивертикулы, полипы).

По показателям биохимического анализа крови наблюдается больше статистически значимых различий между исследуемыми группами «Без МЭ нарушений», «Констипация» и «Диарея».

Уровень общего билирубина гораздо ниже в группе «Констипация» ( $p < 0,05$ ), что вероятно связано с проявлениями синдрома хронической билиарной недостаточности вследствие наличия такого наиболее распространенного гастроэнтерологического кластера метаболического синдрома, как неалкогольная жировая болезнь печени.

По таким показателям биохимического анализа крови, как АЛТ, АСТ, общий белок, сахар и СРБ, статистически значимых различий между выделенными группами не оказалось. Обращало на себя внимание наиболее частое повышение уровней АЛТ и АСТ у пациентов группы «Констипация», достигая соответственно 173ед/л и 257ед/л соответственно, что вероятно объяснимо наличием у пациентов неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатогепатита с наличием цитолитического лабораторного синдрома.

Уровень СРБ был повышенным во всех группах исследования, не превышая значение 18мг/л, что сопоставимо с литературными данными о наличии неблагоприятного кардиометаболического прогноза у пациентов данной категории.

По данным оценки липидного спектра крови общий холестерин был достоверно ниже у пациентов группы «Диарея» ( $p = 0,0002$ ) в сравнении с респондентами групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация».

Такие показатели липидограммы, как ЛПНП и ТГ, были существенно выше в группе «Диарея» ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно) (рисунок 12).

Выявленные изменения в показателях липидного спектра крови у пациентов группы «Диарея», скорее всего, сопряжены с внешнесекреторной недостаточностью

стью поджелудочной железы, как следствие с дефектом выработки липазы. По уровню ЛПВП достоверных различий у исследуемых сформированных групп выявлено не было.

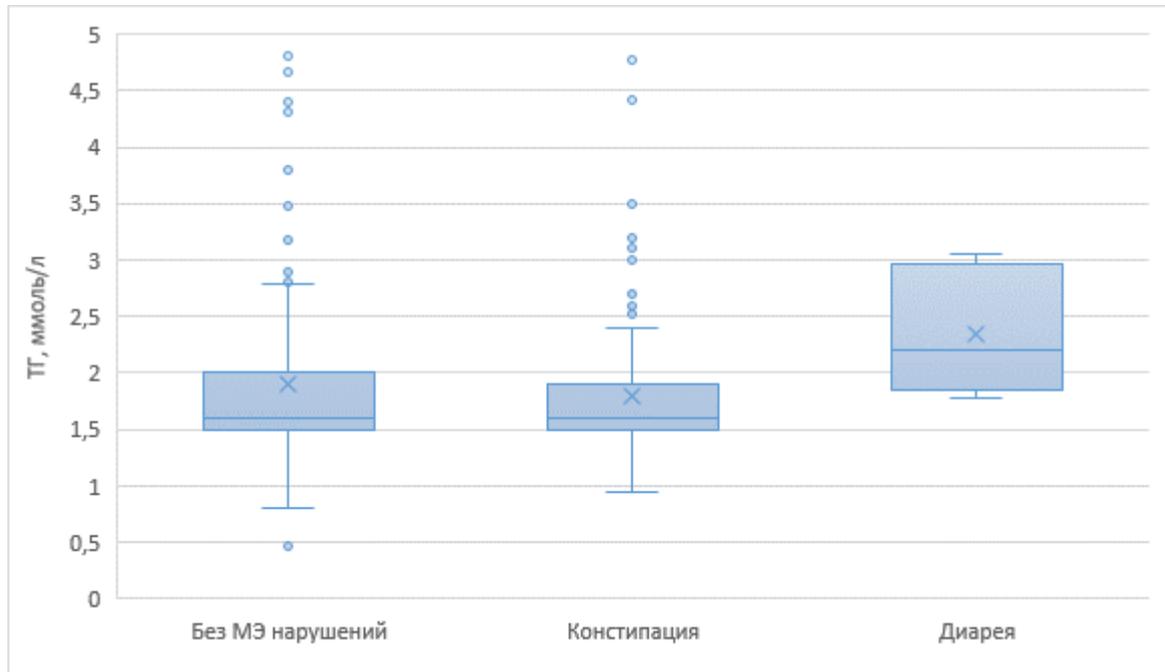


Рисунок 12 - Триглицериды по данным липидного спектра крови у пациентов в сформированных группах исследования

### 3.7 Особенности показателей анализов кала у пациентов

#### с метаболическим синдромом в сформированных группах

В таблице 23 представлены результаты сравнительного анализа показателей кала по данным копрологического исследования и оценки фекальной эластазы у исследуемых пациентов с метаболическим синдромом с учетом подразделения по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации.

Таблица 23 - Результаты копрологического исследования кала и теста на фекальную эластазу у пациентов групп исследования

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Мышечные волокна измененные, баллы	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,3	3,0 ± 0,3 ***	<0,0001
Мышечные волокна неизмененные, баллы	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,3	0,7 ± 0,5 ***	<0,0001
Растительная клетчатка переваренная, баллы	0,0 ± 0,3	0,1 ± 0,3	2,0 ± 0,3 ***	<0,0001
Растительная клетчатка непереваренная, баллы	0,0 ± 0,2	0,2 ± 0,3	2,0 ± 0,3 ***	<0,0001
Крахмал внутриклеточный, баллы	0,1 ± 0,4	0,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2 ***	<0,0001
Крахмал внеклеточный, баллы	0,1 ± 0,5	0,0 ± 0,2	2,8 ± 0,5 ***	<0,0001
Жирные кислоты, баллы	0,1 ± 0,4	0,0 ± 0,2	0,0 ± 0,3	0,2702
Мыла, баллы	0,1 ± 0,3	0,0 ± 0,2	0,0 ± 0,3	0,2726
Нейтральный жир, баллы	0,1 ± 0,5	0,0 ± 0,2	3,0 ± 0,3 ***	<0,0001
Слизь, баллы	0,0 ± 0,2	2,2 ± 0,5 ***	0,1 ± 0,4	<0,0001
Фекальная эластаза, мкг/г	387,2±54,6	362,4±33,7	152,5±29,2 *	0,0350

\* - p<0,05 различия статистически (достоверно) значимы

\*\*\* - p<0,001 различия обнаружены почти на абсолютном уровне

На основании полученных в исследовании данных (таблица 23) можно сделать вывод о том, что исследуемые группы в высшей степени различаются по многим показателям копрограммы (p<0,0001). Такие показатели, как «Мышечные волокна измененные» и «Мышечные волокна неизмененные» значительно выше у

больных в группе «Диарея», в то время как различий между пациентами групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация» не выявлено.

Растительная клетчатка (как переваренная, так и непереваренная) выявляется намного больше у респондентов группы «Диарея», чем у опрошенных группы «Констипация», и, в свою очередь, намного больше в группе «Констипация», чем в группе «Без МЭ нарушений». Вышеуказанные различия обнаружены почти на абсолютном уровне ( $p < 0,001$ ).

Показатели крахмала (как внутриклеточного, так и внеклеточного) определяются намного выше в группе «Диарея». В группе «Констипация» крахмал практически отсутствует, а в группе «Без МЭ нарушений» его показатели крайне низки. Вышеуказанные различия обнаружены почти на абсолютном уровне ( $p < 0,001$ ).

Нейтральный жир существенно выше в группе «Диарея». В группе «Констипация» нейтральный жир практически отсутствует, а в группе «Без МЭ нарушений» его показатели крайне низки. Вышеуказанные различия обнаружены почти на абсолютном уровне ( $p < 0,001$ ).

В тоже время показатель копрограммы «Слизь» был обнаружен закономерно выше в группе «Констипация», в группе «Без МЭ нарушений» он практически отсутствует, а в группе «Диарея» уровень крайне низкий (различия обнаружены почти на абсолютном уровне при  $p < 0,001$ ), что заставляет предположить наличие воспалительно-отечных изменений в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с метаболическим синдромом с наличием нарушений характера дефекации, особенно по типу запоров.

Выявленные особенности в копрологическом исследовании кала у пациентов группы «Диарея» свидетельствуют о наличии проявлений синдрома нарушенного переваривания (мальдигестии), т.к. согласно концепции академика АН СССР, профессора А.М. Уголева у пациентов с нарушениями моторно-эвакуаторной функции кишечника облигатно страдает работа всего пищевари-

тельно-транспортного конвейера. Гармоничный процесс функционирования пищеварительно-транспортного конвейера нарушается из-за обедненного обеспечения различными пищеварительными ферментами желудочно-кишечного тракта, в первую очередь энзимами поджелудочной железы, что неоднократно было отмечено в работах известного физиолога профессора Г.Ф. Коротько. Предполагается, что у пациентов с метаболическим синдромом с двигательными расстройствами кишечника и нарушениями акта дефекации по типу поносов (больные группы «Диарея») имеются явления экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Данные рассуждения возможно опровергнуть или подтвердить результатами обследования кала на панкреатическую эластазу, что и было выполнено в исследовании.

Результаты анализа на фекальную (панкреатическую) эластазу свидетельствуют о более низком уровне показателя у пациентов с моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов (больные группы «Диарея»), чем у больных групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация». Выявленные различия между группами пациентов с наличием/ отсутствием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушениями акта дефекации достоверно значимы (при  $p < 0,05$ ), подтверждая наличие явлений средней степени внешнесекреторной (экзокринной) недостаточности поджелудочной железы у больных группы «Диарея».

### **3.8 Показатели оксидативного стресса, антиоксидантного статуса у пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах исследования**

В таблице 24 представлены полученные результаты статистического сравнительного анализа показателей малонового диальдегида, биоэлементов, витамина Е и полиненасыщенных жирных кислот в сыворотке крови пациентов с мета-

болическим синдромом по данным хромато-масс-спектрометрического исследования в зависимости от наличия/ отсутствия моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации.

Таблица 24 - Результаты малонового диальдегида, биоэлементов, витамина Е и полиненасыщенных жирных кислот сыворотки крови исследуемых сформированных групп

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Малоновый диальдегид, мкмоль/л.	4,66±0,58	4,59±0,38	4,56±0,45	0,1608
Натрий, мг/л	2535,8 ± 437,5	2721,7 ± 413,6	2540,9 ± 635,9	0,0604
Магний, мг/л	19,4 ± 7,1	21,3 ± 7,7	20,8 ± 6,8	0,4035
Алюминий, мг/л	3,4 ± 3,0	3,8 ± 3,2	4,6 ± 3,3	0,9581
Фосфор, мг/л	113,3 ± 45,0	122,3 ± 37,1	122,5 ± 48,6	0,7305
Калий, мг/л	192,7 ± 104,0	181,7 ± 88,5	191,7 ± 101,2	0,9476
Кальций, мг/л	125,0 ± 16,2	128,7 ± 13,4	124,3 ± 17,5	0,5074
Титан, мг/л	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,2	0,3425
Ванадий, мг/л	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,7195
Хром, мг/л	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,0	0,6473
Марганец, мг/л	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,8784
Железо, мг/л	10,5 ± 6,4	9,8 ± 5,5	12,2 ± 5,8	0,3838
Кобальт, мг/л	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,6455
Никель, мг/л	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,0994
Медь, мг/л	0,8 ± 0,4	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,3	0,9333
Цинк, мг/л	0,9 ± 0,5	1,0 ± 0,6	0,7 ± 0,3	0,0525
Германий, мг/л	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,8990
Мышьяк, мг/л	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,1452
Селен, мг/л	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,5317
Рубидий, мг/л	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,6553
Стронций, мг/л	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,6049
Молибден, мг/л	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,2532
Йод, мг/л	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,8751

## окончание таблицы 24

Барий, мг/л	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,2052
Ртуть, мг/л	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,8495
Свинец, мг/л	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,9513
Витамин Е, мкг/мл	3,8 ± 2,1	3,9 ± 1,8	3,6 ± 2,0	0,5191
Докозагексаеновая кислота мкг/мл	22,1 ± 5,0	20,7 ± 3,6	24,8 ± 7,0	0,8551
Линоленовая кислота мкг/мл	14,9 ± 9,2	15,4 ± 8,5	14,8 ± 7,1	0,9606
Линолевая кислота мкг/мл	602,2 ± 107,2	594,9 ± 101,9	652,1 ± 103,5	0,7427
Арахидоновая кислота мкг/мл	106,4 ± 14,0	101,1 ± 16,4	111,9 ± 10,5	0,7133

На основании полученных нами данных можно сделать вывод о том, что по показателям малонового диальдегида, биоэлементов, витамина Е и полиненасыщенных жирных кислот исследуемые пациенты групп «Без МЭ нарушений», «Констипация» и «Диарея» статистически значимо не различаются.

В тоже время повышение уровня малонового диальдегида у пациентов с метаболическим синдромом во всех группах исследования, как конечного продукта окислительного стресса, характеризует наличие дисбаланса между уровнем образования кислородных радикалов и потенциалом антиоксидантной системы организма.

Концентрация всех анализируемых биоэлементов, включая активно участвующие в антиоксидантной защите организма (в первую очередь железо, медь, селен, цинк), у пациентов групп исследования не показала достоверных различий.

Медь и цинк более, чем у половины пациентов (в 50,4% и 51,7% случаев соответственно) определялись пониженными (в среднем  $0,7 \pm 0,4$  мг/л и  $0,9 \pm 0,5$  мг/л

соответственно), причем различия по содержанию цинка немного не достигли уровня статистической значимости ( $p=0,0525$ ). Как известно, помимо участия в антиоксидантно-протективной функции организма, цинк отвечает за резистентность к инфекциям, а также за либидо у мужчин. Таким образом, вполне вероятно, что наличие снижения концентрации цинка у части пациентов с метаболическим синдромом взаимосвязано с такой клинической манифестацией, как пониженное либидо.

Селен практически у четверти пациентов (в 23,3% случаев) оказался пониженным (в среднем  $0,1 \pm 0,1$  мг/л), что опять же подтверждает наличие у пациентов с метаболическим синдромом «бреши» в антиоксидантной защите.

Уровень биоэлемента железо у пациентов с метаболическим синдромом находился в пределах нормальных значений (в среднем  $10,8 \pm 5,9$  мг/л), что можно объяснить достаточным его поступлением в организм с пищей, а также большим интервалом в нормативных показателях биоэлемента.

Концентрация витамина E у большинства исследуемых сформированных групп (в 90,2% случаев) была снижена (в среднем  $3,8 \pm 2,0$  мкг/мл), что вероятнее всего указывает на его повышенный расход для компенсации свободно-радикальных реакций организма при развитии оксидативного стресса при метаболическом синдроме.

Уровень полиненасыщенных жирных кислот в сравниваемых группах оказался нормальным в пределах референсных значений: в среднем докозагексаеновая кислота  $71,5 \pm 96,9$  мкг/мл, линоленовая кислота  $15,0 \pm 8,3$  мкг/мл, линолевая кислота  $616,4 \pm 304,2$  мкг/мл, арахидоновая кислота  $106,5 \pm 13,6$  мкг/мл., что можно объяснить особенностями питания, пищевых предпочтений, а также курсовыми приемами пациентами препаратов, содержащих витамины, биоэлементы и ПНЖК. Эти данные и были подтверждены сбором соответствующей информации о сопутствующей терапии при анкетировании пациентов.

### 3.9 Особенности гормонального статуса пациентов с метаболическим синдромом в группах исследования

В таблице 25 представлены результаты оценки гормонального статуса пациентов с метаболическим синдромом по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации в выделенных группах.

Таблица 25 – Сравнительный анализ показателей гормонального статуса исследуемых пациентов в сформированных группах

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
6-сульфатоксимелатонин, нг/мл	20,2 ± 1,3 *	19,1 ± 1,4	18,8 ± 1,3	0,0144
Серотонин, нг/мл	83,7 ± 10,1 *	72,2 ± 13,6	71,8 ± 13,0	0,0125
Лептин, нг/мл	20,7 ± 2,7	20,5 ± 3,3	19,8 ± 2,8	0,9805

\* -  $p < 0,05$  различие статистически значимо

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что у всех пациентов с метаболическим синдромом вне зависимости от наличия или отсутствия двигательных расстройств кишечника с актом дефекации определяются однонаправленные изменения в содержании нейrogормонов, такие как понижение уровней 6-сульфатоксимелатонина, серотонина и повышение уровня лептина (в среднем 19,4±1,3нг/мл, 75,9±12,2нг/мл и 20,3±2,9нг/мл соответственно).

Кроме того, проявились следующие достоверные различия (при  $p < 0,05$ ) в гормональном статусе исследуемых пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах: 6-сульфатоксимелатонин оказался выше в группе «Без

МЭ нарушений», ниже в группе «Констипация» и еще ниже в группе «Диарея» (рисунок 13).

Как известно, изменение у пациентов с метаболическим синдромом уровня мелатонина негативно влияет на иные показатели гормонального статуса, снижая продукцию серотонина и способствуя развитию лептинорезистентности. Таким образом, выявленные сдвиги в концентрации гормонов по данным иммуноферментного анализа – повышенный уровень лептина и снижение серотонина закономерны и прогнозируемы, являются следствием нарушений пищевого поведения данной категории пациентов.

Важно отметить, что различия в сформированных группах по показателю серотонина были статистически значимыми (при  $p < 0,05$ ): серотонин выше в группе «Без МЭ нарушений», ниже в группах «Констипация» и «Диарея» (рисунок 14).

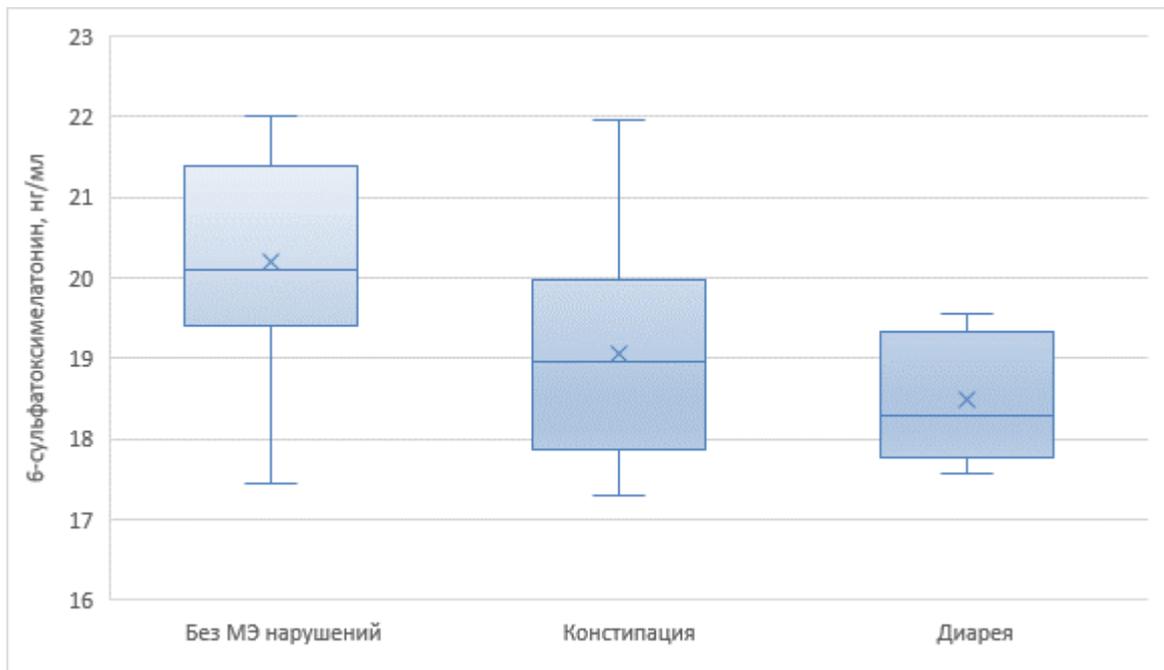


Рисунок 13 - Уровень 6-сульфатоксимелатонина по данным гормонального исследования у исследуемых пациентов в выделенных группах

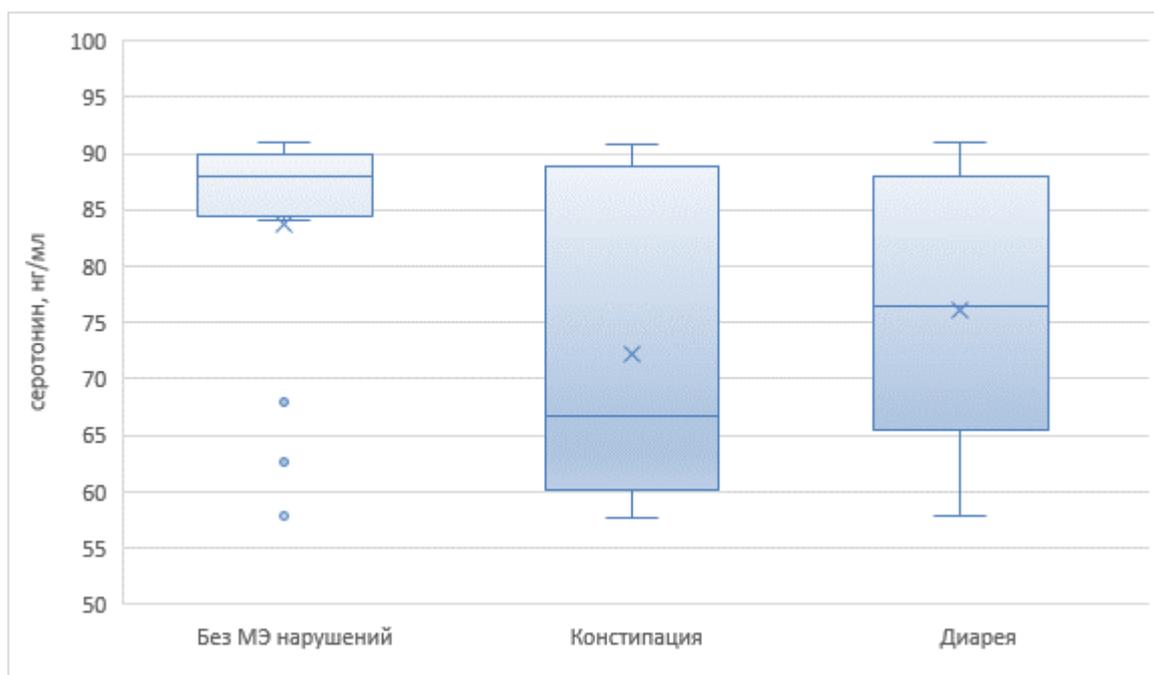


Рисунок 14 – Уровень серотонина по данным гормонального исследования у исследуемых пациентов выделенных групп

### 3.10 Особенности микробиоты у пациентов с метаболическим синдромом в группах исследования

Изучение микробных маркеров у пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах исследования, выполненное с помощью метода хромато-масс-спектрометрии, представлено в таблице 26.

Таблица 26 – Показатели микробных маркеров у исследуемых пациентов в выделенных группах

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
<i>Streptococcus</i> (оральные) кл/гх10*5	686,9±204,6	74,6±28,5	690,2±390,4	0,1341

## продолжение таблицы 26

<i>Eubacterium lentum</i> (группа А) кл/гх10*5	2575,8 ± 2054,4	2397,0 ± 1731,8	2182,2 ± 2013,1	0,7657
<i>Bacillus cereus</i> кл/гх10*5	582,0 ± 470,7	581,3 ± 428,5	533,4 ± 499,3	0,8979
<i>Clostridium hystolyticum</i> кл/гх10*5	910,5 ± 586,8	968,9 ± 585,7	1131,7 ± 552,2	0,1700
<i>Nocardia</i> , 14:1d11 кл/гх10*5	6322,0 ± 2914,1	5578,0 ± 2210,2	5529,9 ± 2591,9	0,4465
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> кл/гх10*5	5,1 ± 2,4	10,0 ± 2,9	15,7 ± 3,3 *	0,0109
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> кл/гх10*5	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	2,1 ± 1,0	0,2998
<i>Propionibacterium</i> кл/гх10*5	67,8± 22,4	12,6± 2,7	9,3± 2,0	0,0594
<i>Bacillus megaterium</i> кл/гх10*5	56,5± 16,6	5,6± 1,7	7,5± 2,3	0,7919
<i>Clostridium propionicum</i> кл/гх10*5	8081,4 ± 6136,1	6754,1 ± 5149,0	7129,0 ± 5334,9	0,5791
<i>Bacteroides hypermegas</i> кл/гх10*5	11,3± 2,3	2,3± 0,5	19,2± 4,1	0,9459
Актиномицеты кл/гх10*5	36,2 ± 18,2	37,8 ± 21,4	35,2 ± 27,6	0,6961
<i>Pseudonocardia</i> кл/гх10*5	85,7± 56,0	49,9 ± 35,2	175,9±128,9	0,2615
<i>Streptomyces</i> кл/гх10*5	148,2± 92,1	189,7± 129,0	102,5± 57,2	0,3858
<i>Clostridium ramosum</i> кл/гх10*5	4633,0 ± 2066,7	4217,9 ± 1838,6	4275,0 ± 1701,8	0,8505
<i>Fusobacterium/ Haemophilus</i> кл/гх10*5	0,6 ± 2,3	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,2373
<i>Alcaligenes</i> кл/гх10*5	5,9±1,7	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,1122
<i>Flavobacterium</i> кл/гх10*5	0,0 ± 0,0	3,7 ± 3,3	18,4 ± 5,2 **	0,0095
<i>Rhodococcus</i> кл/гх10*5	698,7 ± 243,2	619,2 ± 141,1	666,4 ± 151,4	0,6149
<i>Staphylococcus intermedius</i> кл/гх10*5	1545,2 ± 876,2	1650,7 ± 938,1	1362,7 ± 896,9	0,6362
<i>Porphyromonas</i> кл/гх10*5	0,0 ± 0,0	5,0± 1,1	6,0± 1,8	0,2600
<i>Corineform CDC-group XX</i> кл/гх10*5	297,1 ± 183,2	321,4 ± 257,7	345,6 ± 265,3	0,9527
<i>Lactobacillus</i> кл/гх10*5	5559,6 ± 1034,5	5124,5 ± 1055,4	5467,9 ± 1004,9	0,0056

продолжение таблицы 26

<i>Campylobacter mucosalis</i> кл/гх10*5	3,9±2,5	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,4918
<i>Mycobacterium/Candida</i>	292,6 ± 162,1	309,9± 297,7	630,8± 402,7	0,6726
Сем. <i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E.coli</i> и др.) кл/гх10*5	132,6 ± 120,6	103,2 ± 84,8	148,2± 130,6	0,7568
<i>Cl.difficile</i> кл/гх10*5	673,1 ± 194,7	674,7 ± 158,3	616,0 ± 45,2	0,4947
<i>Prevotella</i> кл/гх10*5	212,5 ± 195,2	169,1 ± 156,0	216,6± 190,1	0,9378
<i>Eubacterium/Cl. Coccoides</i>	1380,7± 1176,2	1762,9 ± 1302,1	1509,3± 1344,6	0,3429
<i>Staphylococcus</i> кл/гх10*5	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	98,1± 20,9	0,2998
<i>Bifidobacterium</i> кл/гх10*5	1820,5 ± 1053,3	1958,2 ± 1033,7	1612,3 ± 1092,8	0,5087
<i>Helicobacter pylori h18</i> кл/гх10*5	50,0± 11,9	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0520
<i>Clostridium perfringens</i> кл/гх10*5	11,2± 3,5	11,7± 3,0	29,3± 6,3	0,4476
<i>Eubacterium</i> кл/гх10*5	241,6± 43,4	254,8± 66,5	488,7± 223,1	0,0774
<i>Propionibacterium/ Cl.</i> <i>Subterminale</i>	2093,2 ± 1060,5	2040,0 ± 1067,5	2006,2 ± 1074,8	0,8097
<i>Streptococcus mutans</i> (анаэроб- ные) кл/гх10*5	424,8 ± 220,7	316,6 ± 185,6	489,9± 424,1	0,8074
<i>Herpes</i> кл/гх10*5	5913,1 ± 4003,8	4146,2 ± 2837,3	4257,8 ± 2262,3	0,1560
Микр грибы, кампестерол кл/гх10*5	846,0 ± 633,5	811,9 ± 563,9	649,2 ± 589,9	0,2736
<i>Nocardia asteroides</i> кл/гх10*5	1974,8 ± 830,7	1842,3 ± 567,1	1680,6 ± 703,0	0,3323
Цитомегаловирус кл/гх10*5	261,9 ± 197,8	192,7 ± 114,4	250,3 ± 149,8	0,2323
Микр грибы, ситостерол кл/гх10*5	39,3 ± 31,2	38,7± 30,8	47,3± 30,4	0,1743
<i>Propionibacterium acnes</i> кл/гх10*5	132,1± 63,3	106,3± 35,4	25,2± 10,6	0,8312

## окончание таблицы 26

<i>Ruminicoccus</i> кл/гх10*5	2297,3 ± 1317,7	2262,8 ± 918,4	2070,0 ± 1424,4	0,5365
<i>Actinomycetes 10Me14</i> кл/гх10*5	125,3± 38,0	0,0 ± 0,0	285,2± 60,8	0,3146
<i>Blautia coccoides</i> кл/гх10*5	90,7±63,9	183,5±81,5	118,0±85,0	0,4003
<i>Butyrivibrio/Cl. fimetarium</i>	132,1±63,3	105,1±27,3	768,1±169,8	0,3962
<i>Actinomyces viscosus</i> кл/гх10*5	707,7 ± 295,9	734,9 ± 400,8	717,9 ± 485,6	0,7519
<i>Propionibacterium jensenii</i> кл/гх10*5	428,5±386,8	757,9±489,6	472,6±387,9	0,9379
<i>Achromobacter</i> кл/гх10*5	22,6± 5,7	86,6± 18,5	0,0 ± 0,0	0,5029
Общее количество микробных маркеров кл/гх10*5	68187,7 ± 23272,9	70489,6 ± 18053,5	72386,3 ± 21413,7	0,3034
Плазмодоген (по 16а)	18,3± 10,7	15,1± 8,3	20,6± 14,6	0,3380
Эндотоксин (сумма)	1,7 ± 1,5	1,4 ± 1,2	1,8 ± 1,5	0,6051
Полезная флора кл/гх10*5	16149,5 ± 5312,8	14085,5 ± 6366,8	14931,1 ± 5436,7	0,2251
Условно-патогенная флора кл/гх10*5	33772,2 ± 13987,2	30059,2 ± 10483,9	30784,1 ± 12688,4	0,4263
Отношение полезной флоры к условно-патогенной	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,5451
Толстый кишечник (анаэробы) кл/гх10*5	27889,1 ± 10865,6	26280,5 ± 9263,1	27012,7 ± 10493,1	0,5346
Тонкий кишечник (аэробы) кл/гх10*5	20808,5 ± 8412,7	19697,7 ± 6492,6	19528,4 ± 6464,5	0,1486
Отношение анаэробной флоры к аэробной	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,4	0,4143

\* -  $p < 0,05$  различие статистически значимо

\*\* -  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

По данным, полученным нами в ходе исследования, в пристеночном слое кишечника у всех пациентов с метаболическим синдромом в среднем увеличивается общее количество микробных маркеров (в среднем  $70354,5 \pm 20913,4$  кл/гх10\*<sup>5</sup>), условно-патогенной флоры (в среднем  $31538,5 \pm 12386,5$  кл/гх10\*<sup>5</sup>) за счет уровня анаэробов (в среднем  $27060,8 \pm 10207,3$  кл/гх10\*<sup>5</sup>). При этом количество микробных маркеров полезной

микрофлоры уменьшается. Эти изменения подтверждают выявленный значительно пониженный коэффициент отношения полезной флоры к условно-патогенной и повышенный коэффициент анаэробной флоры к аэробной у исследуемых пациентов.

При более детальном анализе результатов хромато-масс-спектрометрии крови пациентов с метаболическим синдромом определяется снижение количества микробных маркеров нормобиоты, в том числе *Lactobacillus* (в среднем  $5384,0 \pm 1031,6$  кл/гх $10^{*5}$ ), *Bifidobacterium* (в среднем  $1797,0 \pm 1060,0$  кл/гх $10^{*5}$ ), а также выраженное уменьшение соотношения *Eubacterium/ Clostridium Coccoides* (в среднем  $1427,9 \pm 1397,4$ ). Для больных с метаболическим синдромом значимым фактом являются доказанные полезные свойства лактобацилл и бифидобактерий в отношении липидного обмена. *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* уменьшают всасывание холестерина, переводя его в форму нерастворимого копростанола.

Кроме того, у пациентов с метаболическим синдромом отмечается увеличение количества микроорганизмов условно-патогенной флоры, прежде всего *Clostridium difficile* (в среднем  $654,6 \pm 132,7$  кл/гх $10^{*5}$ ), *Rhodococcus* (в среднем  $661,4 \pm 178,6$  кл/гх $10^{*5}$ ) наряду со значительным повышением *Ruminococcus* (в среднем  $2210,0 \pm 1221,4$  кл/гх $10^{*5}$ ). Как описывалось выше, высокий уровень содержания в организме человека бактерий *Ruminococcus* является маркером метаболических нарушений, доказано усиливая всасывание углеводов. Вследствие изменений в составе микробных маркеров условно-патогенной флоры закономерным фактом является повышение количества эндотоксина выше нормального уровня.

На основании полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что среди микробных маркеров есть представитель нормальной микрофлоры *Peptostreptococcus anaerobius*, различия по которому достигли уровня статистической значимости ( $p=0,0109$ ). Его содержание значительно выше у пациентов в группе «Диарея», ниже в группах «Констипация» и «Без МЭ нарушений».

Также среди микробных маркеров выявлен *Flavobacterium*, различия по которому обнаружены на высоком уровне статистической значимости ( $p=0,0095$ ). Его содержание значительно выше у респондентов в группе «Диарея» по сравнению с опрошенными групп «Констипация» и «Без МЭ нарушений».

### 3.11 Особенности инструментального обследования пациентов

#### с метаболическим синдромом в выделенных группах

В таблицах 27 и 28 представлены результаты сравнительного анализа результатов различных методов инструментального обследования пациентов сформированных групп.

Таблица 27 – Данные электрокардиографии, сонографического исследования органов брюшной полости и фиброколоноскопии пациентов групп исследования, количество пациентов

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений	Констипация	Диарея	
Электрокардиография				
Синусовый ритм	131 (96,3)	110 (95,7)	122 (96,8)	0,8904
Несинусовый ритм	5 (3,7)	5 (4,3)	4 (3,2)	0,8904
Экстрасистолы	3 (2,2)	2 (1,7)	35 (27,8) ***	0,0004
Тахикардия	25 (18,4) ***	8 (7,0)	6 (4,8)	0,0005
Брадикардия	3 (2,2)	2 (1,7)	6 (4,8)	0,3135

продолжение таблицы 27

Сонографическое исследование органов брюшной полости				
Дисфункциональные расстройства желчного пузыря/сфинктера Одди	27 (19,9)	26 (22,6)	21 (16,7)	0,0809
Изменения желчи по типу билиарного сладжа	15 (11,0)	12 (10,4)	15 (11,9)	0,3783
Желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит	7 (5,1)	26 (22,6) *	1 (0,8) *	0,0487
Желчнокаменная болезнь. Состояние после холецистэктомии	7 (5,1)	14 (12,2) *	4 (3,2)	0,0430
Неалкогольная жировая болезнь печени	54 (39,7) **	114 (99,2)	105 (83,3)	0,0066
Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы	36 (26,5)	15 (13,0)	126 (100) ***	<0,000 1
Фиброколоноскопия				
Гиперемия слизистой толстой кишки	Не выполнялась	32 (27,8) ***	7 (5,6)	0,0003
Отек слизистой толстой кишки	Не выполнялась	18 (15,7)	21 (16,7)	0,2402
Воспаление слизистой толстой кишки	Не выполнялась	18 (15,7)	21 (16,7)	0,4510
Полипы толстой кишки	Не выполнялась	12 (10,4) **	0 (0)	0,0012
Дивертикулы толстой кишки	Не выполнялась	18 (15,7) *	1 (0,8)	0,0220
Эрозии толстой кишки	Не выполнялась	0 (0)	0 (0)	0,1684

окончание таблицы 27

Язвы толстой кишки	Не выполнялась	0 (0)	0 (0)	0,4113
--------------------	----------------	-------	-------	--------

\* -  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы\*\* -  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости\*\*\* -  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

Таблица 28 – Данные периферической электрогастроэнтерографии пациентов групп исследования, количество пациентов

Показатель	Группа						Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136		Констипация n=115		Диарея n=126		
Отдел желудочно-кишечного тракта	Тощаковая фаза	Пищевая фаза	Тощаковая фаза	Пищевая фаза	Тощаковая фаза	Пищевая фаза	-
Электрическая активность							
желудок	0 (0) понижена	82 (60,3) понижена	0 (0) понижена	78 (67,8) понижена	0 (0) понижена	65 (51,6) понижена	0,8571
	95 (69,9) в норме	54 (39,7) в норме	95 (82,6) в норме	37 (32,2) в норме	70 (55,6) в норме	56 (44,4) в норме	
	41 (30,1) повышена	0 (0) повышена	20 (17,4) повышена	0 (0) повышена	56 (44,4) повышена	5 (4,0) повышена	
Двенадцатиперстная кишка	25 (18,4) понижена	98 (72,1) понижена	25 (21,7) понижена	99 (86,1) понижена	17 (13,5) понижена	28 (22,2) понижена	0,1568
	25 (18,4) в норме	24 (17,6) в норме	20 (17,4) в норме	16 (13,9) в норме	38 (30,2) в норме	66 (52,4) в норме	
	86 (63,2) повышена	14 (10,3) повышена	70 (60,9) повышена	0 (0) повышена	71 (56,3) повышена	32 (25,4) повышена	

## продолжение таблицы 28

Тощая кишка	0 (0) понижена	0 (0) понижена	10 (8,7) понижена	4 (3,5) понижена	0 (0) понижена	0 (0) понижена	0,0845
	55 (40,4) в норме	80 (58,8) в норме	33 (28,7) в норме	68 (59,1) в норме	61 (48,4) в норме	72 (57,1) в норме	
	81 (59,6) повышена	56 (41,2) повышена	72 (62,6) повышена	43 (37,4) повышена	65 (51,6) повышена	54 (42,9) повышена	
Подвздошная кишка	0 (0) понижена	0 (0) понижена	6 (5,2) понижена	11 (9,6) понижена	0 (0) понижена	0 (0) понижена	0,4573
	42 (30,9) в норме	94 (69,1) в норме	43 (37,4) в норме	98 (85,2) в норме	39 (31,0) в норме	77 (61,1) в норме	
	94 (69,1) повышена	42 (30,9) повышена	66 (57,4) повышена	6 (5,2) повышена	87 (69,0) повышена	49 (38,9) повышена	
Толстая кишка	0 (0) понижена	136 (100) * понижена	21 (18,3) понижена	115 (100) * понижена	0 (0) понижена	0 (0) понижена	0,0378
	136 (100) в норме	0 (0) в норме	94 (81,7) в норме	0 (0) в норме	87 (69,0) в норме	49 (38,9) в норме	
	0 (0) повышена	0 (0) повышена	0 (0) повышена	0 (0) повышена	39 (31,0) повышена	77 (61,1) * повышена	

продолжение таблицы 28

Коэффициент ритмичности							
желудок	82 (60,3) понижен	15 (11,0) понижен	78 (67,8) понижен	20 (17,4) понижен	79 (60,0) понижен	15 (11,9) понижен	0,7924
	30 (22,1) в норме	97 (71,3) в норме	25 (21,7) в норме	81 (70,4) в норме	20 (17,4) в норме	66 (52,4) в норме	
	24 (17,6) повышен	24 (17,6) повышен	12 (10,4) повышен	14 (12,2) повышен	27 (22,6) повышен	45 (35,7) повышен	
Двенадцати- перстная кишка	68 (50) понижен	70 (51,5) понижен	59 (51,3) понижен	60 (52,2) понижен	55 (43,7) понижен	35 (27,8) понижен	0,8726
	51 (37,5) в норме	45 (33,1) в норме	42 (36,5) в норме	43 (37,4) в норме	45 (35,7) в норме	71 (56,3) в норме	
	17 (12,5) повышен	21 (15,4) повышен	14 (12,2) повышен	12 (10,4) повышен	26 (20,6) повышен	20 (15,9) повышен	
Тощая кишка	109 (80,1) понижен	100 (73,5) понижен	100 (87,0) понижен	95 (82,6) понижен	55 (45,2) понижен	36 (28,6) понижен	0,6498
	27 (19,9) в норме	25 (18,4) в норме	15 (13,0) в норме	20 (17,4%) в норме	60 (47,8) в норме	70 (55,6) в норме	
	0 (0) по- вышен	11 (8,1) повышен	0 (0) по- вышен	0 (0) повышен	11 (7,0) повышен	20 (15,9) повышен	

продолжение таблицы 28

Подвздошная кишка	122 (89,7) понижен	109 (80,1) понижен	110 (95,7) понижен	90 (78,3) понижен	55 (43,7) понижен	38 (30,2) понижен	0,2780
	14 (11,1) в норме	27 (19,9) в норме	5 (4,3) в норме	25 (21,7) в норме	56 (44,4) в норме	63 (50,0) в норме	
	0 (0) по- вышен	0 (0) по- вышен	0 (0) по- вышен	0 (0) по- вышен	15 (11,9) повышен	25 (19,8) повышен	
Толстая кишка	110 (80,9) понижен	121 (89,0) понижен	110 (95,7) понижен	115 (100) понижен	25 (19,8) понижен	20 (15,9) понижен	0,3769
	26 (19,1) в норме	15 (11,0) в норме	5 (4,3) в норме	0 (0,0) в норме	56 (44,4) в норме	63 (50,0) в норме	
	0 (0) по- вышен	0 (0) по- вышен	0 (0) по- вышен	0 (0) по- вышен	45 (35,7) повышен	43 (34,1) повышен	
Коэффициент соотношения $P_i/P_i \pm 1$							
Желудок/ двенадцатиперстная кишка	0 (0) по- нижен	14 (10,3) понижен	10 (8,7) по- нижен	25 (21,7) понижен	0 (0) по- нижен	0 (0) понижен	0,7572
	129 (94,9) в норме	97 (71,3) в норме	105 (91,3) в норме	75 (65,2) в норме	110 (87,3) в норме	100 (79,4) в норме	
	7 (5,1) повышен	25 (18,4) повышен	0 (0) по- вышен	15 (13,0) повышен	16 (12,7) повышен	26 (20,6) повышен	

## окончание таблицы 28

Двенадцати-перстная кишка/ тощая кишка	27 (19,9) понижен	80 (58,8) понижен	50 (43,5) понижен	35 (30,4) понижен	0 (0) по- нижен	0 (0) понижен	0,7794
	84 (61,8) в норме	40 (29,4) в норме	65 (56,5) в норме	75 (65,2) в норме	70 (55,6) в норме	90 (71,4) в норме	
	25 (18,4) повышен	16 (11,8) повышен	0 (0) по- вышен	5 (4,3) повышен	56 (44,4) повышен	36 (28,6) повышен	
Тощая кишка/ подвздошная кишка	0 (0) по- нижен	0 (0) понижен	25 (21,7) понижен	16 (13,9) понижен	0 (0) по- нижен	0 (0) понижен	0,0618
	81 (59,6) в норме	100 (73,5) в норме	90 (78,3) в норме	99 (86,1) в норме	75 (59,5) в норме	86 (68,3) в норме	
	55 (40,4) повышен	0 (0) повышен	0 (0) по- вышен	0 (0) повышен	51 (40,5) повышен	40 (31,7) повышен	
Подвздошная кишка/ толстая кишка	0 (0) по- нижен	0 (0) понижен	25 (21,7) понижен	50 (43,5) * понижен	0 (0) по- нижен	0 (0) по- нижен	0,0473
	42 (30,9) в норме	16 (11,8) в норме	50 (43,5) в норме	40 (34,8) в нор- ме	20 (15,9) в норме	0 (0) в норме	
	94 (69,1) повышен	120 (88,2) повышен	40 (34,8) повышен	25 (21,7) повышен	106 (84,1) повышен	126 (100) повышен	

\* -  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

\*\* -  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

\*\*\* -  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

На основании полученных нами данных (таблица 27) можно сделать вывод о том, что по данным электрокардиографии были выявлены различия по двум показателям: экстрасистолы и тахикардия. Экстрасистолы статистически значимо чаще встречаются у пациентов группы «Диарея» (в 27,8% случаев) в сравнении с респондентами групп «Констипация» и «Без МЭ нарушений» (1,7% и 2,2% соответственно), что вероятно объяснимо пролонгированными нарушениями водно-электролитного баланса вследствие моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушениями акта дефекации по типу поносов. Тахикардия наблюдалась существенно чаще у опрошенных группы «Без МЭ нарушений» (в 18,4% случаев) в сравнении с исследуемыми групп «Констипация» и «Диарея» (7,0% и 4,8% соответственно). Данные различия обнаружены почти на абсолютном уровне при  $p < 0,001$ .

Результаты сонографического исследования органов брюшной полости (таблица 27) продемонстрировали достоверные различия по наличию таких гастроэнтерологических проявлений метаболического синдрома, как желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы.

Практически у каждого пятого пациента с метаболическим синдромом (в среднем в 19,7% случаев) определяются функциональные расстройства билиарного тракта. Динамика камнеобразования у данной категории пациентов находится на различных стадиях, начиная с билиарного сладжа (в среднем у 11,1% пациентов), через стадию хронического холецистита и заканчивая состоянием после холецистэктомии. Причем, желчнокаменная болезнь с хроническим калькулезным холециститом и желчнокаменная болезнь с состоянием после холецистэктомии достоверно различаются, наблюдаясь чаще у пациентов группы «Констипация» в 22,6% и 12,2% случаев соответственно, что подтверждает рассуждения о нарушении циркадианных ритмов работы кишечника, правильного регулярного опорожнения с физиологическим выведением холестерина с калом. В дальнейшем у па-

циентов с метаболическим синдромом, способствуя усугублению нарушений липидного обмена и камнеобразованию в билиарном тракте.

Неалкогольная жировая болезнь печени была выявлена у пациентов всех групп исследования (в среднем в 74,1% случаев), достоверно реже в группе «Без МЭ нарушений» у 39,7% пациентов, чем в группах «Констипация» и «Без МЭ нарушений» (99,2% и 83,3% соответственно) (при  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости). В свою очередь неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы также встречается у пациентов всех сформированных групп (в среднем в 46,5% случаев), облигатно в 100,0% случаев присутствует у исследуемых группы «Диарея» (при  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне).

По данным фиброколоноскопии (таблица 27) исследуемые группы существенно различаются. В группе «Констипация» статистически чаще в сравнении с группой «Диарея» встречаются такие эндоскопические показатели, как «Гиперемия слизистой толстой кишки» (в 27,8% случаев), «Полипы толстой кишки» (в 10,4% случаев), «Дивертикулы толстой кишки» (в 15,7% случаев). Эндоскопические показатели «Отек слизистой толстой кишки» и «Воспаление слизистой толстой кишки» определяются у пациентов группы «Констипация» в 15,7% случаев и больных группы «Диарея» в 16,7% случаев, что составляет в среднем 16,2% лиц с метаболическим синдромом с двигательными расстройствами кишечника с нарушениями акта дефекации. У обследованных пациентов эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки выявлено не было.

Полученные результаты после проведенной периферической электрогастроэнтерографии (таблица 28) свидетельствуют, что у большинства больных вне зависимости от подразделения по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушениям акта дефекации электрическая активность желудка в тощактовую фазу не изменена (в среднем в 69,4% случаев), в то время как в пищевую фазу исследования в среднем у 59,9% пациентов ниже нормы. Элек-

трическая активность всех отделов тонкой кишки (двенадцатиперстной, тощей и подвздошной) у большей части пациентов всех групп исследования натошак повышена (в среднем в 60,1, 57,9 и 65,2% случаев соответственно). В пищевую фазу электрическая активность двенадцатиперстной кишки у подавляющего числа пациентов групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация» пониженная (в среднем в 79,1% случаев), а более чем у половины (52,4%) больных группы «Диарея» в пределах нормы. В ответ на пищевую стимуляцию электрическая активность тощей и подвздошной кишок у большинства пациентов всех выделенных групп нормальная (в среднем в 58,3 и 71,8% случаев соответственно). Электрическая активность толстой кишки у преобладающего количества пациентов в сформированных группах (в среднем в 83,6% случаев) в тощаковую фазу соответствует норме, после пищевой нагрузки у 100% больных групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация» статистически достоверно ( $p=0,0378$ ) снижена (в среднем  $37,5\pm 4,9$ ), в то время как более чем у половины (61,1%) респондентов группы «Диарея» статистически значимо ( $p=0,0378$ ) повышена ( $70,1\pm 5,5$ ).

Коэффициент ритмичности желудка в тощаковую фазу понижен у большей части пациентов всех групп исследования и нормальный после пищевой стимуляции (в среднем в 62,7 и 64,7% случаев соответственно). Ритмичность двенадцатиперстной кишки натошак понижена практически у половины (в среднем в 48,3% случаев) пациентов всех выделенных групп, в пищевую фазу у половины (в среднем в 51,9% случаев) пациентов групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация» остается пониженной, а у большинства больных группы «Диарея» (56,3%) становится нормальной. Снижение ритмичности в тощаковую и пищевую фазу наблюдается по результатам исследования тощей, подвздошной и толстой кишок у преобладающего количества больных групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация» (в среднем в 83,6, 92,7 и 88,3% случаев натошак; в среднем у 78,1, 79,2 и 94,5% пациентов после пищевой стимуляции соответственно). У пациентов группы «Диарея» коэффициент ритмичности тощей, подвздошной и толстой кишок чаще всего находится в пределах нормальных значений натошак и после пищевой сти-

муляции (в тощаковую фазу у 47,8, 44,4 и 44,4%; в пищевую фазу у 55,6, 50,0 и 50,0% больных соответственно).

Согласно полученным данным коэффициент соотношения желудок/ двенадцатиперстная кишка у большинства пациентов всех групп исследования в тощаковую фазу нормальный и повышается после пищевой стимуляции (в среднем в 91,2 и 72,0% случаев соответственно). Коэффициент соотношения двенадцатиперстная кишка/ тощая кишка у большинства (58,8%) больных группы «Без МЭ нарушений» натощак находится в норме и снижается в пищевую фазу (в 58,0% случаев). У подавляющего числа больных в сформированных группах «Констипация» и «Диарея» коэффициент соотношения двенадцатиперстная кишка/ тощая кишка находится в пределах нормальных значений, как натощак, так и после пищевой стимуляции (в среднем у 56,1% и 68,3% пациентов соответственно). У большей части пациентов выделенных групп в тощаковую и пищевую фазы коэффициент соотношения тощая кишка/ подвздошная кишка нормальный (в среднем в 65,8 и 76,0% случаев соответственно). Коэффициент соотношения подвздошная кишка/ толстая кишка повышен натощак и после пищевой стимуляции у пациентов групп «Без МЭ нарушений» и «Диарея» (в 76,6% и 94,1% случаев соответственно), в то время как у больных группы «Констипация» - нормальный натощак и статистически достоверно ( $p=0,0473$ ) пониженный ( $0,05 \pm 0,02$ ) после пищевой стимуляции (в 43,5 и 43,5% случаев соответственно).

### **3.12 Диагностические критерии метаболического синдрома у пациентов в сформированных группах исследования**

В таблице 29 представлены результаты статистического сравнительного анализа диагностических кластеров (компонентов) метаболического синдрома у

исследуемых пациентов по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации.

Таблица 29 – Диагностические кластеры метаболического синдрома у пациентов в выделенных группах

Показатель	Группа			Уровень P
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Абдоминальное ожирение	136 (100,0)	115 (100,0)	126 (100,0)	0,1652
Артериальная гипертензия	113 (83,1)	92 (80,0)	119 (94,4) **	0,0027
Повышение липопротеидов низкой плотности	35 (25,7)	27 (23,5)	44 (34,9)	0,1058
Понижение липопротеидов высокой плотности	39 (28,7)	40 (34,8)	35 (27,8)	0,4394
Повышение триглицеридов	54 (39,7)	40 (34,8)	100 (79,4) ***	<0,0001
Нарушение толерантности к глюкозе	56 (41,2)	54 (47,0)	66 (52,4)	0,1917
Сахарный диабет	52 (38,2)	41 (35,7)	41 (32,5)	0,6291

\*\* -  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

\*\*\* -  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

На основании полученных нами данных (таблица 29) можно сделать вывод о том, что все пациенты групп исследования имели в качестве основного диагностического критерия метаболического синдрома абдоминальное ожирение. В тоже время исследуемые группы по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации различаются по двум дополнительным диагностическим компонентам метаболического синдрома: артериальной гипертензии ( $p=0,0027$ ) и повышению триглицеридов ( $p < 0,0001$ ). Случаев артериальной гипертензии значительно больше в группе «Диарея» (94,4%

против 80,0-83,1% в группах «Констипация» и «Без МЭ нарушений») (различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости при  $p < 0,01$ ). Преобладание встречаемости артериальной гипертензии у лиц с метаболическим синдромом соответствует данным литературы. Случаев повышения уровня триглицеридов статистически значимо больше в группе «Диарея» (практически в два раза: 79,4% против 34,8-39,7% в группах «Констипация» и «Без МЭ нарушений») (различия обнаружены почти на абсолютном уровне при  $p < 0,001$ ).

Случаев повышения ЛПНП в исследуемых группах примерно треть (у 23,5-34,9%, в среднем у 28,0% пациентов), столько же случаев и понижения ЛПВП (у 27,8-34,8%, в среднем у 30,4% больных). Примерно половина респондентов всех групп исследования имеет нарушение толерантности к глюкозе (у 41,2-52,4%, в среднем у 46,9% пациентов) и около трети всех обследуемых – сахарный диабет (у 32,5-38,2%, в среднем у 35,5% опрошенных) (рисунки 15-16).

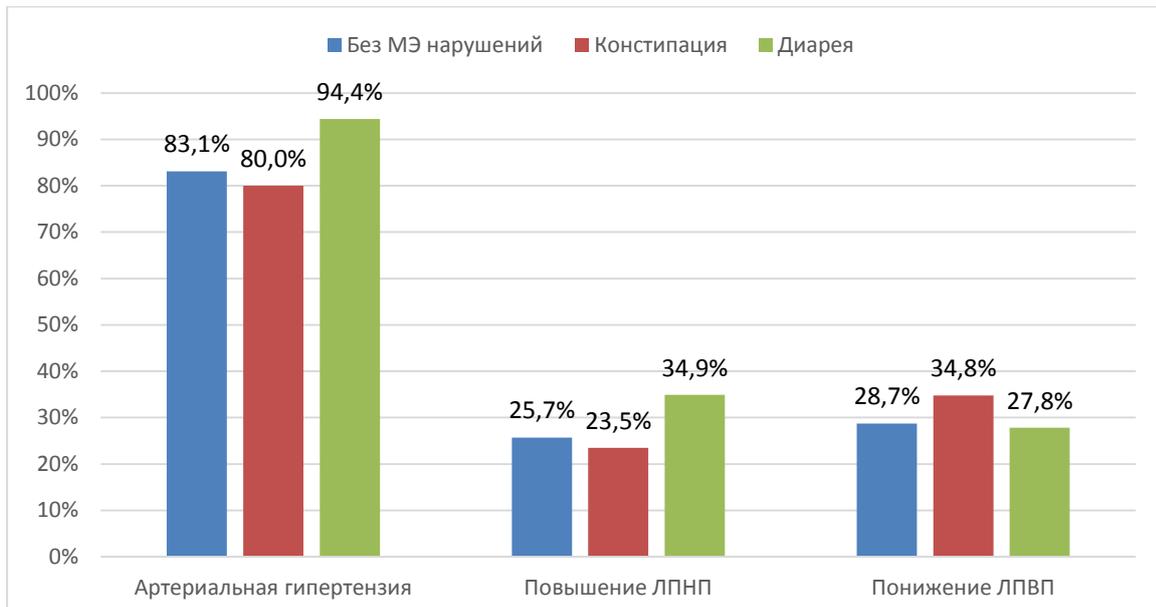


Рисунок 15 – Диагностические компоненты метаболического синдрома «Артериальная гипертензия», «Повышение липопротеидов низкой плотности», «Понижение липопротеидов высокой плотности» у исследуемых сформированных групп

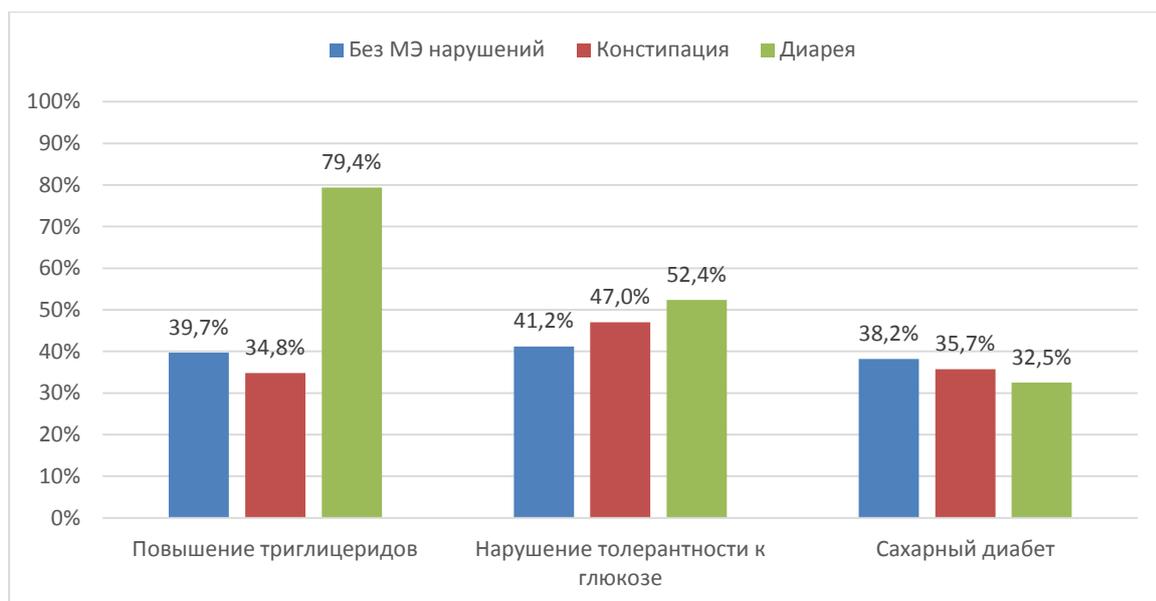


Рисунок 16 - Диагностические компоненты метаболического синдрома «Повышение триглицеридов», «Нарушение толерантности к глюкозе», «Сахарный диабет» у исследуемых сформированных групп

### 3.13 Коморбидная патология органов пищеварения у пациентов с метаболическим синдромом в группах исследования

Коморбидная патология метаболического синдрома с вовлеченностью органов пищеварения у пациентов по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации представлена в таблице 30.

Таблица 30 – Коморбидная гастроэнтерологическая патология при метаболическом синдроме у пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа			Уровень P
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Продолжительность метаболического синдрома, годы	3,8±2,8	3,5±2,6	7,4±1,8 ***	<0,0001

окончание таблицы 30

Неалкогольная жировая болезнь печени	54 (39,7) **	114 (99,2)	105 (83,3)	0,0023
Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы	36 (26,5)	15 (13,0)	126 (100,0) ***	<0,0001
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	25 (18,4)	31 (27,0) **	14 (11,1)	0,0068
Язвенная болезнь	31 (22,8)	26 (22,6)	12 (9,5) **	0,0076
Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (желчного пузыря/сфинктера Одди)	27 (19,9)	26 (22,6)	21 (16,7)	0,0809
Билиарный сладж	15 (11,0)	12 (10,4)	15 (11,9)	0,9352
Желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит	7 (5,1)	26 (22,6) *	1 (0,8)	0,0487
Желчнокаменная болезнь. Состояние после холецистэктомии	7 (5,1)	14 (12,2) *	4 (3,2)	0,0430
Дивертикулы толстой кишки	1 (0,7)	18 (15,7) *	1 (0,8)	0,0220
Полипы толстой кишки	2 (1,5)	12 (10,4) **	0 (0,0)	0,0012

\* -  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы\*\* -  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости\*\*\* -  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

При анализе полученных нами данных видно, что продолжительность метаболического синдрома в группе «Диарея» статистически значимо отличается (в среднем, на 3 года длительнее, чем в группах «Без МЭ нарушений» и «Констипация»), причем различия обнаружены почти на абсолютном уровне ( $p < 0,001$ ).

Выделенные группы различаются на высоком уровне статистической значимости по случаям неалкогольной жировой болезни печени. Неалкогольная жировая болезнь печени гораздо реже встречается в группе «Без МЭ нарушений» (в 39,7% случаев), чем в группах «Диарея» (в 83,3% случаев) и «Констипация» (почти у всех респондентов, 99,2% пациентов).

Существенные различия также обнаружены в отношении неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы: она зафиксирована у всех представителей группы «Диарея» (в 100% случаев), только у четверти представителей группы «Без МЭ нарушений» (26,5%) и практически отсутствует в группе «Констипация» (только 13,0%) (различия обнаружены почти на абсолютном уровне при  $p < 0,001$ ).

Пациенты группы «Без МЭ нарушений», «Констипация» и «Диарея» различаются на высоком уровне статистической значимости по таким диагнозам, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и язвенная болезнь. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь чаще всего встречается в группе «Констипация» (в 27,0% случаев), а реже всего – в группе «Диарея» (в 11,1% случаев), в среднем у 18,8% обследованных. Язвенная болезнь чаще встречается у респондентов в группах «Без МЭ нарушений» и «Констипация» (22,6-22,8% случаев, в среднем в 22,7% случаев) и значительно реже у обследованных в группе «Диарея» (более чем в два раза, в 9,5% случаев), в среднем у 18,3% пациентов (рисунок 17).

Дисфункциональные расстройства билиарного тракта встречаются в среднем у 19,7% пациентов с метаболическим синдромом (16,7-22,6% случаев).

Билиарный сладж наблюдается с одинаковой частотой во всех трех группах исследования (в 10,4-11,9% случаев, в среднем у 11,1% пациентов).

Желчнокаменная болезнь с хроническим калькулезным холециститом встречается существенно чаще в группе «Констипация» (у 22,6% пациентов), чем в группах «Диарея» (у 0,8% больных) и «Без МЭ нарушений» (у 5,1% обследованных), в среднем в 9,5% случаев при  $p < 0,05$ . Кроме того, и состояние после хо-

лецистэктомии в течении ЖКБ у пациентов с метаболическим синдромом также встречается достоверно чаще в группе «Констипация» (у 12,2% респондентов), чем в группах «Диарея» и «Без МЭ нарушений» и (в 3,2% и 5,1% случаев соответственно), в среднем 6,8% при  $p < 0,05$ .

Дивертикулы толстой кишки и полипы толстой кишки статистически значимо чаще выявляются у пациентов группы «Констипация» (в 15,7% и 10,4% случаев соответственно). Причем различия у пациентов с моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника с нарушением акта дефекации по типу запоров по полипам толстой кишки обнаружены на высоком уровне статистической значимости ( $p = 0,0012$ ).

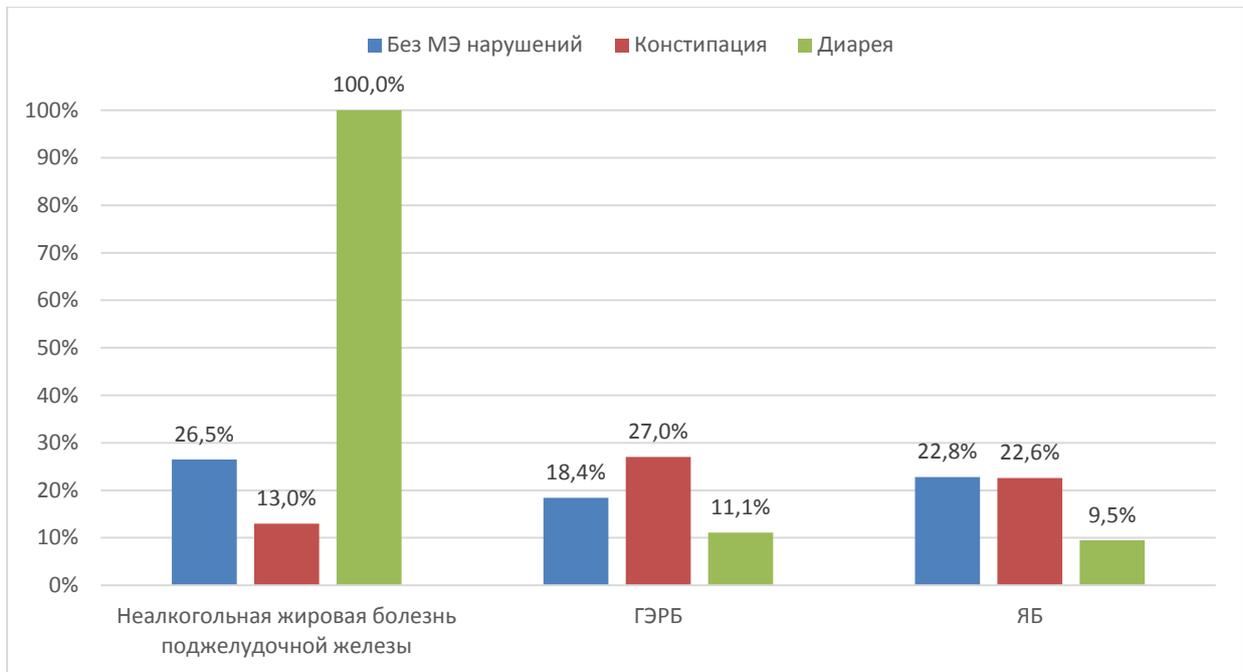


Рисунок 17 – Диагнозы «Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы», «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь», «Язвенная болезнь» у исследуемых сформированных групп

## ГЛАВА 4

**ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ У ПАЦИЕНТОВ  
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В СФОРМИРОВАННЫХ  
ГРУППАХ**

В таблице 31 представлены результаты статистического анализа сравнения показателей опросников «Циркадианные ритмы» у пациентов с метаболическим синдромом по отсутствию/ наличию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации.

Таблица 31 - Показатели опросника «Циркадианные ритмы» у исследуемых сформированных групп, n (%), M±S

Показатель	Группа			Уровень P
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Время пробуждения, часы	7,1 ± 1,5	7,0 ± 1,2	6,9 ± 1,6	0,4990
Время отхода ко сну, часы	23,3 ± 3,3	22,9 ± 2,8	22,8 ± 2,6	0,2359
Частота сердечных сокращений после пробуждения, в мин	77,2 ± 13,4 *	73,6 ± 12,5	73,1 ± 11,1	0,0161
Частота сердечных сокращений перед отходом ко сну, в мин	80,6 ± 16,3 *	77,1 ± 16,5	75,2 ± 12,1	0,0192
Частота дыхания после пробуждения, в мин	16,8 ± 1,3	17,0 ± 1,5	16,8 ± 1,4	0,6006
Частота дыхания перед отходом ко сну, в мин	17,4 ± 1,8	17,5 ± 1,7	17,4 ± 1,7	0,9726
Оценка здоровья, баллы	3,3 ± 0,7 *	3,0 ± 0,7	3,1 ± 0,6	0,0202

## окончание таблицы 31

Оценка настроения, баллы	3,6 ± 1,0	3,6 ± 0,8	3,6 ± 0,6	0,9723
Оценка удовлетворенности питанием, баллы	3,9 ± 0,8	3,8 ± 0,8	3,8 ± 0,7	0,5335
Частота дефекаций в сутки	1,1 ± 0,4	0,4 ± 0,4 ***	4,2 ± 0,8	<0,0001
Частота дефекаций в неделю	6,9 ± 2,1	2,8 ± 0,5	25,1 ± 6,8 ***	<0,0001
Дефекация утром	80 (58,8) ***	49 (42,6)	33 (26,2)	<0,0001
Дефекация днем	18 (13,2)	17 (14,8)	10 (7,9)	0,2207
Дефекация вечером	5 (3,7)	7 (6,1)	8 (6,3)	0,5680
Дефекация в разное время суток	33 (24,3)	42 (36,5)	75 (59,5) ***	<0,0001
Отсутствие приема слабительных средств	122 (89,7)	0 (0) ***	123 (97,6)	<0,0001
Прием слабительных средств иногда	8 (5,9)	9 (7,8)	2 (1,6)	0,0741
Частота приема слабительных средств 1-2 раза в год	4 (2,9)	13 (11,3) ***	1 (0,8)	0,0003
Частота приема слабительных средств 1-2 раза в месяц	1 (0,7)	22 (19,1) ***	0 (0)	<0,0001
Частота приема слабительных средств 1-2 раза в неделю	0 (0)	47 (40,9) ***	0 (0)	<0,0001
Частота приема слабительных средств ежедневно	0 (0)	24 (20,9) ***	0 (0)	<0,0001

\* -  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

\*\* -  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

\*\*\* -  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

При анализе данных согласно опроснику «Циркадианные ритмы» у пациентов с метаболическим синдромом оказалось, что выделенные группы не различаются по времени отхода ко сну и времени пробуждения ( $p=0,2359$  и  $p=0,4990$  соответственно), частоте дыхания перед отходом ко сну и частоте дыхания после пробуждения ( $p=0,9726$  и  $p=0,6006$  соответственно), оценке настроения ( $p=0,9723$ ) и оценке удовлетворенности питанием ( $p=0,5335$ ).

Статистически значимые различия наблюдаются по показателям частота сердечных сокращений, как перед отходом ко сну ( $p=0,0161$ ), так и после пробуждения ( $p=0,0192$ ). В среднем, ЧСС оказалась выше всего у пациентов группы «Без МЭ нарушений».

Исследуемые группы также различаются по оценке здоровья. У пациентов в группе «Без МЭ нарушений» данные оценки самые высокие (соответствуют удовлетворительному и хорошему уровням здоровья), в группе «Диарея» ниже, а самые низкие показатели были отмечены респондентами группы «Констипация» (при  $p<0,05$ ).

Частота дефекаций у больных группы «Без МЭ нарушений» составляет приблизительно одну дефекацию в сутки и 7 дефекаций в неделю, в группе «Констипация» – одну дефекацию раз в двое суток и 3 дефекации в неделю, в группе «Диарея» – 4 дефекации в день и 25 дефекаций в неделю. Вышеуказанные различия обнаружены почти на абсолютном уровне при  $p<0,001$ .

Анализ показателей «Циркадианные ритмы» показывает, что группы статистически значимо различаются по показателю «Дефекация утром», правильный регулярный ритм с опорожнением кишечника в утренние часы (до 12ч пополудни) характерен для исследуемых группы «Без МЭ нарушений» (рисунок 18). Показатель «Дефекация в разное время суток» различается между группами исследования, максимально часто встречаясь у пациентов группы «Диарея» (вышеуказанные различия обнаружены почти на абсолютном уровне при  $p<0,001$ ).

Также достоверные различия ( $p < 0,001$ ) обнаружены по всем показателям частоты приема слабительных средств, что закономерно характерно для исследуемых группы «Констипация».

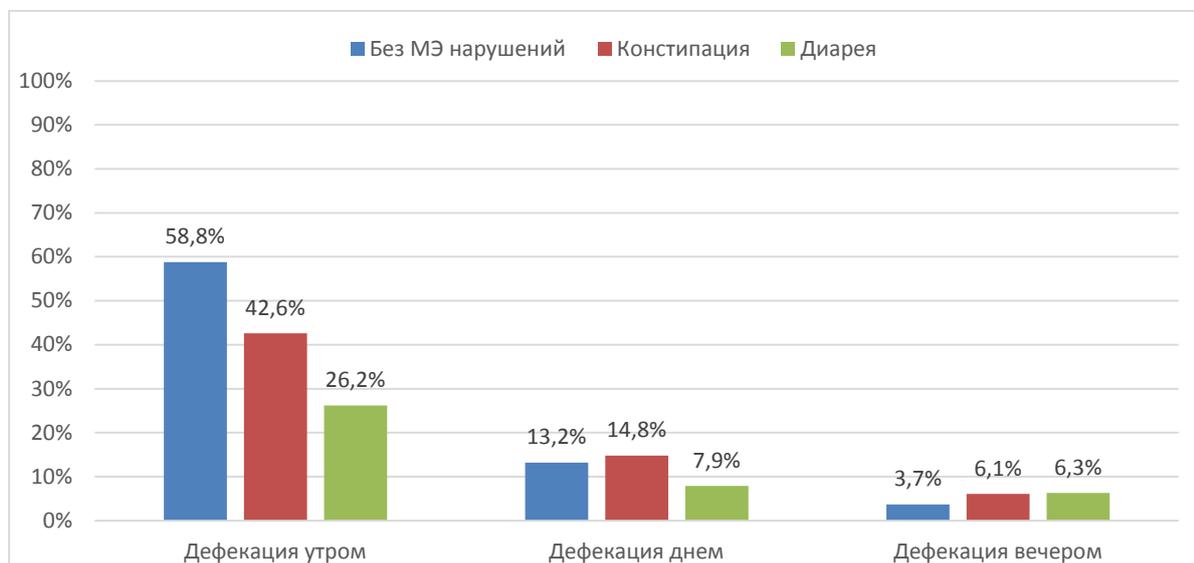


Рисунок 18 – Показатели «Дефекация утром», «Дефекация днем», «Дефекация вечером» по данным опросника «Циркадианные ритмы» у исследуемых сформированных групп

## ГЛАВА 5

**ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ,  
ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ  
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУППАХ**

**5.1 Типы пищевого поведения и особенности психологического статуса  
пациентов с метаболическим синдромом в группах обследования**

В таблице 32 представлены результаты анализа сравнения показателей пищевого поведения и психоэмоциональной сферы пациентов с метаболическим синдромом, подразделенных по отсутствию/ наличию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации.

Таблица 32 – Сравнительный анализ показателей пищевого поведения и психологического статуса пациентов в группах исследования,  $M \pm S$

Показатель, единицы измерения	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Шкала диеты, баллы	5,5 ± 5,3	5,1 ± 5,0	5,1 ± 4,8	0,9216
Шкала булимии и пищевой озабоченности, баллы	1,8 ± 1,7	1,8 ± 1,6	2,2 ± 2,0	0,0643
Шкала орального контроля, баллы	2,3 ± 1,8	1,9 ± 1,7	2,1 ± 1,6	0,1811
Общее число, баллы	9,0 ± 7,6	8,7 ± 6,5	8,9 ± 5,8	0,6065
Ограничительное пищевое поведение, баллы	1,5 ± 1,0	1,6 ± 0,9	1,7 ± 1,0	0,0845
Эмоциогенное пищевое поведение, баллы	1,5 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,9 ± 0,9 ***	0,0003

окончание таблицы 32

Экстернальное пищевое поведение, баллы	2,0 ± 0,8	1,9 ± 0,9	2,0 ± 0,9	0,1184
Тревожность, баллы	4,4 ± 3,6	4,0 ± 3,4	4,6 ± 4,2	0,5381
Депрессия, баллы	3,8 ± 3,3	4,6 ± 3,5	3,6 ± 2,8	0,1101

\*\*\* -  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

По данным оценки пищевого поведения с помощью опросника EAT-26 шкала диеты оказалась повышенной у 55 пациентов с метаболическим синдромом, из которых 23 респондента из группы «Без МЭ нарушений», 14 - «Констипация» и 18 - «Диарея». Результат по шкале булимии и пищевой озабоченности была выше нормы у 23 исследуемых, среди которых 8 пациентов были из группы «Без МЭ нарушений», 8 - «Констипация» и 7 - «Диарея». Показатель по шкале орального контроля (контроля приема пищи) оказался повышенным у 33 пациентов с метаболическим синдромом, из них 14 исследуемых из группы «Без МЭ нарушений», 10 - «Констипация» и 9 - «Диарея». Общее число EAT превышало нормальное значение у 20 больных: среди них 13 обследуемых из группы «Без МЭ нарушений», 5 - «Констипация» и 2 - «Диарея». Таким образом, согласно результатам опросника EAT-26 нарушения пищевого поведения по всем шкалам, включая общее число EAT, преобладают среди пациентов группы «Без МЭ нарушений», т.е. по сути, у больных в начале формирования метаболических нарушений и становления синдромокомплекса метаболического синдрома в целом.

Анализ пищевого поведения с помощью опросника DEBQ позволил выявить нарушения пищевого поведения у преобладающей части (89,4%) пациентов, из которых 42 пациента (11,1% обследованных) с ограничительным типом пищевого поведения, среди них 13 исследуемых из группы «Без МЭ нарушений», 13 - «Констипация» и 16 - «Диарея»; 171 лиц с эмоциогенным типом (45,4%), среди них 53 исследуемых из группы «Без МЭ нарушений», 49 - «Констипация» и 69 -

«Диарея». Также у 124 пациентов с метаболическим синдромом (32,9% исследуемых) был диагностирован экстернальный тип пищевого поведения, среди которых 31 респондент из группы «Без МЭ нарушений», 31 - «Констипация» и 62 - «Диарея» соответственно. Таким образом, среди нарушений пищевого поведения у пациентов данной категории вне зависимости от наличия или отсутствия расстройств двигательной функции кишечника и нарушений акта дефекации преобладает эмоциогенный тип пищевого поведения.

У пациентов с метаболическим синдромом и двигательными расстройствами кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов (группа «Диарея») также чаще всего наблюдается эмоциогенный тип пищевого поведения, причем уровень по этому показателю статистически достоверно выше ( $1,9 \pm 0,9$  баллов, при  $p < 0,001$ ), чем в группах «Без МЭ нарушений» и «Констипация».

На основании полученных нами данных (таблица 32) можно сделать вывод о том, что группы исследуемых значимо не различаются по показателям психологического статуса: тревожности ( $p = 0,5381$ ) и депрессии ( $p = 0,1101$ ). При этом субклинически выраженная тревога (8-10 баллов) наблюдалась у 77 пациентов (20,4% обследованных): 13 (3,4%) – из группы исследования «Без МЭ нарушений», 26 – «Констипация» (6,9%), 38 (10,1%) – «Диарея». В то время как клинически выраженная тревога (11 и более) определялась у 30 пациентов из выше указанных (у 7,9% исследуемых): 1 (0,3%) – из группы исследования «Без МЭ нарушений», 5 (1,3%) – «Констипация», 24 (6,4%) – «Диарея».

Анализ распространенности депрессии среди лиц с метаболическим синдромом продемонстрировал следующие данные: субклинически выраженная депрессия (8-10 баллов) наблюдалась у 66 пациентов (у 17,5% обследованных): 13 (3,4%) – из группы исследования «Без МЭ нарушений», 39 (10,3%) – «Констипация», 14 (3,7%) – «Диарея»; среди них клинически выраженная депрессия (11 и более) была выявлена у 14 исследуемых (в 3,7% случаев), среди которых 1 (0,3%)

- из группы «Без МЭ нарушений», 12 (3,2%) - «Констипация» и 1 (0,3%) - «Диарея».

Следовательно, ранее высказанные предположения в отношении нарушений со стороны психоэмоциональной сферы при метаболическом синдроме подтвердились: у пациентов с двигательными расстройствами кишечника с нарушением акта дефекации по типу запоров (группа «Констипация») наблюдается депрессия. Напротив, у лиц с моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов (группа «Диарея») наиболее часто определяется тревога. Причем в ряде случаев вышеуказанные изменения психологического статуса носят клинически выраженный характер.

## 5.2 Качество жизни пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах исследования

В таблице 33 представлены результаты сравнительного анализа качества жизни у исследуемых пациентов с метаболическим синдромом в выделенных группах согласно подразделению по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации.

Таблица 33 – Качество жизни пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах,  $M \pm S$

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Физическое функционирование, баллы	51,5 ± 14,1	58,7 ± 12,3	53,7 ± 11,2	0,1681
Ролевое (физическое) функциони- рование, баллы	54,8 ± 12,8	55,3 ± 16,7	68,3 ± 14,6 *	0,0198

## окончание таблицы 33

Боль, баллы	55,6 ± 19,5	54,9 ± 15,1	61,3 ± 17,4	0,1480
Общее здоровье, баллы	55,6 ± 9,8	53,6 ± 10,1	56,9 ± 10,7	0,4123
Жизнеспособность, баллы	68,2 ± 11,3	66,7 ± 10,4	60,1 ± 9,6	0,4936
Социальное функционирование, баллы	67,4 ± 14,5	67,3 ± 15,7	72,7 ± 11,8	0,2231
Ролевое эмоциональное функционирование, баллы	63,0 ± 11,7	66,8 ± 15,4	70,8 ± 13,1	0,5982
Психологическое здоровье, баллы	66,0 ± 10,3	63,9 ± 10,4	66,2 ± 10,8	0,5734
Абдоминальная боль, баллы	3,9 ± 2,2 *	4,9 ± 2,1	4,7 ± 2,1	0,0243
Рефлюкс-синдром, баллы	4,3 ± 1,9	4,5 ± 2,4	4,3 ± 2,5	0,3638
Диарейный синдром, баллы	3,5 ± 1,3	3,4 ± 1,3	7,6 ± 4,6 ***	<0,0001
Диспептический синдром, баллы	6,4 ± 4,1	6,9 ± 4,5	7,8 ± 5,2	0,2350
Синдром запоров, баллы	3,7 ± 1,9	7,5 ± 5,0 ***	3,4 ± 1,2	<0,0001
Шкала суммарного измерения, баллы	21,7 ± 8,5 ***	26,4 ± 10,7	27,3 ± 11,1	<0,0001

\* -  $p < 0,05$  различие статистически значимо

\*\*\* -  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

На основании полученных результатов (таблица 33) можно сделать вывод о том, что по данным опросника SF-36 у пациентов всех групп исследования страдает качество жизни, причем особенностью является снижение за счет показателей физического компонента: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье (в среднем  $54,6 \pm 12,5$ ,  $59,5 \pm 14,7$ ,  $57,3 \pm 17,3$ ,  $55,4 \pm 10,2$  баллов соответственно). Интересно, что показатели психологического компонента (жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психологическое здоровье) качества жизни у лиц с метаболическим синдромом не были изменены у пациентов ни в одной из сформированных групп исследования. Статистически значимых различий по таким показателям, как физическое функционирование, боль, общее здоровье,

жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное функционирование, психологическое здоровье, не обнаружено.

Оказалось, что различия между группами не очень велики: исследуемые группы различаются только по такому показателю шкалы качества жизни SF-36, как ролевое (физическое) функционирование. Ролевое (физическое) функционирование статистически значимо выше (при  $p < 0,05$ ) в группе «Диарея» по сравнению с группами «Без МЭ нарушений» и «Констипация» (в среднем, 68,3 балла против 54,8-55,3 балла) (рисунок 19).

Согласно оценке качества жизни с помощью шкалы GSRS показатель абдоминальная боль достоверно ниже в группе «Без МЭ нарушений» по сравнению с группами «Диарея» и «Констипация», что соответствует более высокому уровню качества жизни у исследуемых с отсутствием двигательных расстройств кишечника и нарушений акта дефекации. Вполне закономерно, что группа «Диарея» набрала достоверно большее число баллов по шкале «Диарейный синдром» (практически в два раза больше, чем в группах «Без МЭ нарушений» и «Констипация» – в среднем, 7,6 баллов против 3,4-3,5 баллов), а группа «Констипация» – наибольшее число баллов по шкале «Синдром запоров» (практически в два раза больше, чем в группах «Без МЭ нарушений» и «Констипация» – в среднем, 7,5 баллов против 3,4-3,7 балла), что соответствует более низкому качеству жизни пациентов моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника с нарушениями акта дефекации. Эти различия, а также некоторые статистически незначимые различия, суммировались в различиях по шкале суммарного измерения: самые низкие баллы были зарегистрированы у пациентов группы «Без МЭ нарушений», в то время как группы «Диарея» и «Констипация» существенно превосходят ее (в среднем, 21,7 баллов против 26,4-27,3 балла), подтверждая более низкое качество жизни у лиц с метаболическим синдромом с двигательными расстройствами кишечника и нарушениями акта дефекации. Следует отметить, что по итоговому по-

казателю «Шкала суммарного измерения» группы оказались практически одинаковы по однородности.

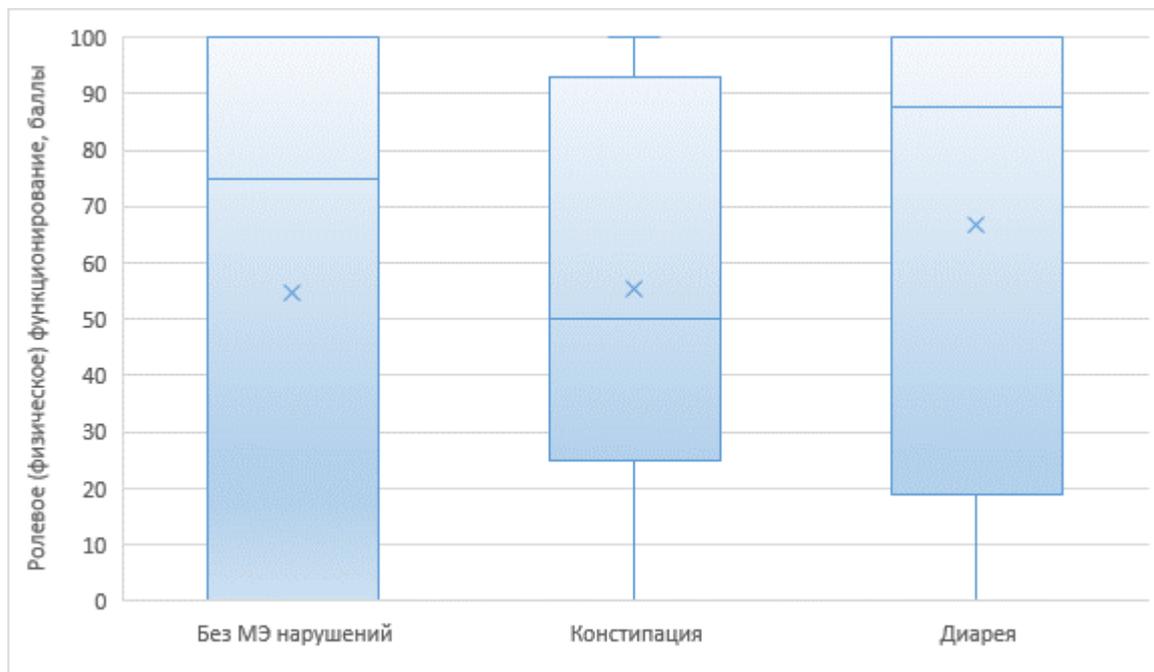


Рисунок 19 - Ролевое (физическое) функционирование согласно шкале качества жизни SF-36 у исследуемых сформированных групп

## ГЛАВА 6

### МНОГОМЕРНЫЙ СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

#### ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

#### 6.1 Корреляционные взаимосвязи целевых переменных и различных диагностически значимых факторов у пациентов с метаболическим синдромом

В данном разделе представлены результаты корреляционного анализа для установления характера взаимосвязей между целевыми переменными и другими факторами у исследуемых пациентов с метаболическим синдромом (таблица 34). В качестве ведущих показателей среди целевых переменных исследования были взяты тип стула, индекс массы тела, частота дефекаций в сутки, частота дефекаций в неделю, тревожность и депрессия.

Таблица 34 - Показатели взаимосвязи целевых переменных с различными исследуемыми факторами у лиц с метаболическим синдромом

Показатель	Тип стула	Индекс массы тела	Частота дефекаций в сутки	Частота дефекаций в неделю	Тревожность	Депрессия
Социальный фактор						
Удовлетворенность материально-бытовым положением	-0,23**	-0,07	-0,32**	-0,26**	0,08	0,09
Наследственный фактор						
Рост при рождении	-0,01	-0,07	0,02	-0,09	-0,11*	-0,23**
Наследственные сердечно-сосудистые заболевания	-0,22**	-0,01	-0,21**	-0,23**	0,12*	0,15**

продолжение таблицы 34

Вредные привычки						
Крепкий алкогольный напиток	0,18**	0,12*	0,14**	0,20**	0,06	0,07
Сопутствующая терапия						
Регулярный прием гипотензивных препаратов	-0,03	0,09	-0,04	-0,01	0,01	0,28**
Сон						
Затруднено засыпание	0,10	0,12*	0,08	0,13*	0,30**	0,19**
Частые ночные пробуждения	0,12*	0,09	0,06	0,16**	0,23**	0,15**
Чувство полноты сил после пробуждения	0,17**	0,03	0,18**	0,14**	-0,21**	-0,21**
Чувство разбитости после сна	-0,17**	-0,03	-0,18**	-0,14**	0,21**	0,21**
Питание						
Количество приемов пищи в сутки	-0,10	-0,03	-0,10	-0,05	0,21**	0,19**
Еда на ночь	0,14**	0,22**	0,12*	0,16**	-0,05	0,00
Жалобы						
Шум в голове/ушах	-0,03	0,06	-0,06	-0,01	0,09	0,20**
Боли за грудиной	-0,01	0,04	-0,02	0,05	0,10	0,21**
Нехватка воздуха	-0,09	0,15**	-0,15**	-0,04	0,13**	0,24**
Слабость	0,18**	0,16**	0,10	0,14**	0,22**	0,25**
Сердцебиение	-0,11*	0,08	-0,12*	-0,06	0,08	0,29**
Боли в верхней части живота	0,30**	0,13**	0,33**	0,36**	0,19**	0,06
Понос	0,81**	0,22**	0,85**	0,78**	0,02	-0,06
Запор	-0,77**	-0,09	-0,68**	-0,75**	-0,05	0,10

продолжение таблицы 34

Беспокойство/тревога	0,12*	0,11*	0,12*	0,18**	0,37**	0,25**
Нарушение памяти	-0,07	0,08	-0,09	-0,04	0,15**	0,26**
Страх	0,11*	0,08	0,14**	0,17**	0,35**	0,06
Нарушение сна	0,07	0,12*	0,00	0,05	0,28**	0,23**
Пониженное настроение	0,01	0,03	-0,04	0,02	0,30**	0,32**
Слезливость	-0,09	-0,01	-0,08	-0,05	0,21**	0,15**
Бессонница	0,08	0,00	0,06	0,1*	0,22**	0,15**
Трудное засыпание	0,10	0,09	0,09	0,11*	0,27**	0,16**
Состояние разбитости	-0,13*	0,03	-0,20**	-0,14**	0,19**	0,17**
Физикальные данные						
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,17**	1	0,17**	0,20**	0,04	0,05
Индекс ОТ/ОБ	0,23**	0,15**	0,26**	0,23**	-0,13*	-0,15**
Кожно-жировая складка на задней поверхности плеча, мм	0,06	0,32**	-0,07	0,07	0,24**	0,21**
Кожно-жировая складка в области спины, мм.	0,02	0,25**	-0,09	0,05	0,26**	0,19**
Биохимический анализ крови						
СРБ, мг/л	-0,01	0,04	-0,08	0,05	0,15**	0,26**
Липидный спектр крови						
Холестерин общий, ммоль/л	-0,18**	-0,04	-0,16**	-0,20**	0,05	0,03
ТГ, ммоль/л	0,35**	0,06	0,41**	0,35**	0,03	-0,07
Копрограмма						
Мышечные волокна измененные	0,81**	0,20**	0,84**	0,76**	0,02	-0,07
Мышечные волокна неизмененные	0,36**	0,09	0,26**	0,28**	-0,03	0,14**

продолжение таблицы 34

Крахмал внутриклеточный	0,81**	0,20**	0,84**	0,75**	0,05	-0,05
Крахмал внеклеточный	0,81**	0,21**	0,84**	0,76**	0,00	-0,05
Нейтральный жир	0,82**	0,21**	0,85**	0,78**	0,04	-0,05
Слизь	-0,72**	-0,08	-0,67**	-0,77**	-0,02	0,13**
Биоэлементы сыворотки крови						
Натрий, мг/л	-0,40**	-0,08	-0,30*	-0,30*	0,09	0,16
Титан, мг/л	0,21	-0,22	0,20	0,17	-0,08	-0,31*
Марганец, мг/л	-0,13	-0,06	-0,03	-0,03	0,36**	0,19
Селен, мг/л	-0,23	0,06	-0,13	-0,13	0,10	0,40**
Микробные маркеры						
<i>Streptococcus</i> (оральные) кл/гх10*5	0,31**	0,04	0,25*	0,26*	-0,04	-0,13
<i>Flavobacterium</i> кл/гх10*5	0,26*	0,11	0,29*	0,31**	0,10	-0,28*
<i>Clostridium difficile</i> кл/гх10*5	0,01	-0,32**	-0,11	-0,10	-0,15	0,04
<i>Propionibacterium/ Clos- tridium Subterminale</i>	0,03	0,38**	0,09	0,11	0,26*	-0,07
Электрокардиограмма						
Экстрасистолы	-0,21**	-0,03	-0,11*	-0,18**	-0,04	-0,11*
Фиброколоноскопия						
Полипы толстой кишки	-0,21**	-0,13**	-0,08	-0,15**	-0,11*	-0,06
Циркадианные ритмы						
Оценка настроения, баллы	0,03	0,00	-0,03	-0,03	-0,29**	-0,23**
Дефекация днем	-0,10	-0,20**	-0,03	-0,04	-0,08	-0,07
Дефекация в разное время суток	0,18**	0,11*	0,19**	0,23**	0,01	0,00
Частота дефекаций в сутки	0,85**	0,17**	1	0,86**	0,01	-0,18**
Частота дефекаций в неде- лю	0,83**	0,20**	0,86**	1	0,07	-0,09

продолжение таблицы 34

Отсутствие приема слабительных средств	0,71**	0,11*	0,67**	0,8**	0,06	-0,09
Прием слабительных средств иногда	-0,07	-0,02	-0,15**	-0,26**	0,04	0,04
Частота приема слабительных средств 1-2 раза в год	-0,20**	-0,04	-0,26**	-0,19**	-0,04	0,20**
Частота приема слабительных средств 1-2 раза в месяц	-0,28**	-0,03	-0,23**	-0,27**	-0,02	-0,03
Частота приема слабительных средств 1-2 раза в неделю	-0,44**	-0,04	-0,39**	-0,42**	0,02	0,05
Частота приема слабительных средств ежедневно	-0,29**	-0,07	-0,19**	-0,34**	-0,09	-0,07
Пищевое поведение						
Шкала булимии и пищевой озабоченности, баллы	0,12*	0,14**	0,05	0,13*	0,30**	0,19**
Общее число, баллы	0,06	0,05	0,06	0,08	0,21**	-0,01
Эмоциогенное пищевое поведение, баллы	0,14**	0,22**	0,15**	0,17**	0,26**	0,19**
Экстернальное пищевое поведение, баллы	0,07	0,25**	0,01	0,10	0,36**	0,18**
Психологический фактор						
Тревожность, баллы	0,02	0,04	0,01	0,07	1	0,39**
Депрессия, баллы	-0,13*	0,05	-0,18**	-0,09	0,39**	1
Качество жизни						
Социальное функционирование, баллы	0,09	0,04	0,11*	0,10	-0,20**	-0,25**

## окончание таблицы 34

Психологическое здоровье, баллы	0,08	-0,01	0,07	0,04	-0,26**	-0,25**
Диарейный синдром, баллы	0,60**	0,13*	0,58**	0,57**	0,30**	0,15**
Диспептический синдром, баллы	0,04	0,09	-0,06	0,09	0,31**	0,27**
Синдром запоров, баллы	-0,57**	-0,02	-0,57**	-0,54**	0,15**	0,34**
Шкала суммарного измерения, баллы	0,02	0,08	0,02	0,09	0,37**	0,31**
Диагноз						
Артериальная гипертензия	0,19**	0,08	0,08	0,18**	0,13*	0,23**
Сахарный диабет	-0,03	-0,05	-0,06	0,01	-0,01	0,20**
Продолжительность метаболического синдрома, лет	0,53**	0,09	0,51**	0,49**	0,09	0,13**
Неалкогольная жировая болезнь печени	-0,16**	0,07	-0,26**	-0,20**	0,10	0,14**
Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы	0,65**	0,11*	0,68**	0,64**	0,09	0,09
Осложнение						
Стенокардия напряжения	-0,06	0,07	-0,15**	-0,1*	0,08	0,26**
Хроническая сердечная недостаточность	-0,06	0,1*	-0,16**	-0,11*	0,12*	0,29**

\* - корреляционная связь статистически значима  $p \leq 0,05$

\*\* - корреляционная связь высоко значима  $p \leq 0,01$

Корреляционный статистический анализ еще раз подтверждает полученные и описанные выше результаты о различиях в группах исследования согласно подразделению пациентов с метаболическим синдромом по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации, а

также позволяет сделать вывод о наличии значительного количества взаимосвязей между целевыми переменными и различными исследуемыми факторами у лиц данной категории.

Более высокий тип стула сочетается с отсутствием удовлетворенности материально-бытовым положением ( $r=-0,23$ ,  $p\leq 0,01$ ). Жалобы на боли в верхней части живота и понос сопряжены с повышением типа стула ( $r=0,30$  и  $r=0,81$  соответственно,  $p\leq 0,01$ ). Напротив, клиническое проявление в виде запора понижает тип стула ( $r=-0,77$ ,  $p\leq 0,01$ ). Повышение индекса ОТ/ ОБ взаимосвязано с более высоким типом стула ( $r=0,23$ ,  $p\leq 0,01$ ). Чем выше уровень триглицеридов в липидном спектре крови, тем выше тип стула ( $r=0,35$ ,  $p\leq 0,01$ ). Более высокий тип стула сочетается с такими показателями копрограммы (при  $p\leq 0,01$ ), как мышечные волокна измененные ( $r=0,81$ ), мышечные волокна неизмененные ( $r=0,36$ ), крахмал внутриклеточный ( $r=0,81$ ), крахмал внеклеточный ( $r=0,81$ ), нейтральный жир ( $r=0,82$ ). В тоже время повышение слизи при копрологическом исследовании кала соотносится с более низким типом стула ( $r=-0,72$ ,  $p\leq 0,01$ ). Чем ниже уровень натрия в сыворотке крови, тем выше тип стула ( $r=-0,40$ ,  $p\leq 0,01$ ). А повышение микробного маркера *Streptococcus* (оральные) коррелирует с более высоким типом стула ( $r=0,31$ ,  $p\leq 0,01$ ). Чем чаще встречается неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, тем больше балл, отражающий тип стула ( $r=0,65$ ,  $p\leq 0,01$ ). Наличие полипов толстой кишки при фиброколоноскопии сочетается с более низким типом стула ( $r=0,21$ ,  $p\leq 0,01$ ). Согласно опроснику качества жизни GSRS диарейный синдром положительно коррелирует с типом стула ( $r=0,60$ ,  $p\leq 0,01$ ), а синдром запоров – отрицательно ( $r=-0,57$ ,  $p\leq 0,01$ ). Чем больше продолжительность метаболического синдрома, тем больше балл, отражающий тип стула ( $r=0,53$ ,  $p\leq 0,01$ ).

Индекс массы тела взаимосвязан с такими исследуемыми факторами, как еда на ночь ( $r=0,22$ ,  $p\leq 0,01$ ) и понос ( $r=0,22$ ,  $p\leq 0,01$ ). Более высокий индекс массы тела сочетается с некоторыми показателями копрограммы (при  $p\leq 0,01$ ): мышеч-

ные волокна измененные ( $r=0,20$ ), крахмал внутриклеточный ( $r=0,20$ ), крахмал внеклеточный ( $r=0,22$ ) и нейтральный жир ( $r=0,21$ ). Повышение соотношения микробных маркеров *Propionibacterium /Clostridium Subterminale* сопряжено с более высоким индексом массы тела ( $r=0,38$ ,  $p\leq 0,01$ ). В то время как микробный маркер *Clostridium difficile* соотносится с индексом массы тела обратно ( $r=-0,32$ ,  $p\leq 0,01$ ). Чем выше индекс массы тела, тем выше частота дефекаций в сутки ( $r=0,20$ ,  $p\leq 0,01$ ). Чем выше баллы по шкалам эмоционального и экстернального пищевого поведения согласно опроснику DEBQ, тем более высокий индекс массы тела ( $r=0,22$  и  $r=0,25$  соответственно,  $p\leq 0,01$ ).

Более высокая частота дефекаций в сутки сочетается с отсутствием удовлетворенности материально-бытовым положением и неалкогольной жировой болезни печени ( $r=-0,32$ , и  $r=-0,26$  соответственно,  $p\leq 0,01$ ). Жалобы на боли в верхней части живота и понос сопряжены с повышением частоты дефекаций в сутки ( $r=0,33$  и  $r=0,85$  соответственно,  $p\leq 0,01$ ). Напротив, клиническое проявление в виде запора и состояния разбитости уменьшает частоту стула в сутки ( $r=-0,68$  и  $r=-0,20$  соответственно,  $p\leq 0,01$ ). Повышение индекса ОТ/ ОБ взаимосвязано с более высоким типом стула ( $r=0,26$ ,  $p\leq 0,01$ ). Чем выше уровень триглицеридов, тем больше частота дефекаций в сутки ( $r=0,41$ ,  $p\leq 0,01$ ). Также высокая частота дефекаций в сутки сочетается с такими показателями копрограммы (при  $p\leq 0,01$ ), как мышечные волокна измененные ( $r=0,84$ ), мышечные волокна неизмененные ( $r=0,26$ ), крахмал внутриклеточный ( $r=0,84$ ), крахмал внеклеточный ( $r=0,85$ ), нейтральный жир ( $r=0,85$ ). При этом повышение слизи при копрологическом исследовании кала соотносится с меньшей частотой дефекаций в сутки ( $r=-0,67$ ,  $p\leq 0,01$ ). Чем ниже уровень натрия в сыворотке крови, тем больше частота дефекаций в сутки ( $r=-0,30$ ,  $p\leq 0,01$ ). Повышение микробных маркеров *Streptococcus* (оральные) и *Flavobacterium* коррелирует с более высокой частотой дефекаций в сутки ( $r=0,25$  и  $r=0,29$  соответственно,  $p\leq 0,05$ ). Чем больше продолжительность метаболического синдрома, тем больше частота дефекаций в сутки ( $r=0,51$ ,

$p \leq 0,01$ ). Чем чаще встречается неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, тем больше частота дефекаций в сутки ( $r=0,68$ ,  $p \leq 0,01$ ).

Более высокая частота дефекаций в неделю сочетается с отсутствием удовлетворенности материально-бытовым положением ( $r=-0,26$ ,  $p \leq 0,01$ ) и употреблением крепких алкогольных напитков ( $r=0,20$ ,  $p \leq 0,01$ ). Жалобы на боли в верхней части живота и понос сопряжены с повышением частоты дефекаций в неделю ( $r=0,36$  и  $r=0,78$  соответственно,  $p \leq 0,01$ ). Напротив, наличие запора уменьшает частоту стула в неделю ( $r=-0,75$ ,  $p \leq 0,01$ ). Повышение индекса ОТ/ ОБ взаимосвязано с большей частотой дефекаций в неделю ( $r=0,23$ ,  $p \leq 0,01$ ). Чем чаще встречается повышение триглицеридов, тем больше частота дефекаций в неделю ( $r=0,35$ ,  $p \leq 0,01$ ). Большая частота дефекаций в неделю сочетается с такими показателями копрограммы (при  $p \leq 0,01$ ), как мышечные волокна измененные ( $r=0,76$ ), мышечные волокна неизмененные ( $r=0,28$ ), крахмал внутриклеточный ( $r=0,75$ ), крахмал внеклеточный ( $r=0,76$ ), нейтральный жир ( $r=0,78$ ). В то время как повышение слизи соотносится с меньшей частотой дефекаций в неделю ( $r=-0,77$ ,  $p \leq 0,01$ ). Чем ниже уровень натрия в сыворотке крови, тем больше частота дефекаций в неделю ( $r=-0,30$ ,  $p \leq 0,01$ ). Повышение микробных маркеров *Streptococcus* (оральные) и *Flavobacterium* коррелирует с более высокой частотой дефекаций в неделю ( $r=0,26$  и  $r=0,31$  соответственно,  $p \leq 0,05$ ). Чем больше продолжительность метаболического синдрома, тем больше частота дефекаций в неделю ( $r=0,49$ ,  $p \leq 0,01$ ). Чем чаще встречается неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, тем больше частота дефекаций в неделю ( $r=0,64$ ,  $p \leq 0,01$ ). И, наоборот, чем чаще наблюдается неалкогольная жировая болезнь печени, тем меньше частота дефекаций в неделю ( $r=-0,20$ ,  $p \leq 0,01$ ).

Тревожность коррелирует с такими особенностями сна, как затрудненное засыпание, частые ночные пробуждения и чувство разбитости после сна ( $r=0,30$ ,  $r=0,23$  и  $r=0,21$  соответственно,  $p \leq 0,01$ ). Чем выше тревожность, тем больше количество приемов пищи в сутки ( $r=0,21$ ,  $p \leq 0,01$ ). Чем больше кожно-жировая

складка на задней поверхности плеча и в области спины, тем выше тревожность ( $r=0,24$  и  $r=0,26$  соответственно,  $p\leq 0,01$ ). Чем больше марганца, тем выше тревожность ( $r=0,36$ ,  $p\leq 0,01$ ). Повышение соотношения микробных маркеров *Propionibacterium/ Clostridium Subterminale* сопряжено с более высоким баллом тревожности ( $r=0,26$ ,  $p\leq 0,05$ ). Результаты анализа показывают, что показатели тревожности и депрессии соотносятся между собой ( $r=0,39$ ,  $p\leq 0,01$ ). Уровень тревожности положительно коррелирует со шкалами булимии и пищевой озабоченности, общим числом пищевого поведения согласно опроснику EAT-26, эмоциональным и экстернальным типами пищевого поведения по шкале DEBQ ( $r=0,30$ ,  $r=0,21$ ,  $r=0,26$  и  $r=0,36$  соответственно,  $p\leq 0,01$ ).

Чем больше кожно-жировая складка на задней поверхности плеча, тем выше уровень депрессии ( $r=0,21$ ,  $p\leq 0,01$ ). Более высокая концентрация СРБ взаимосвязана с повышенным уровнем депрессии ( $r=0,26$ ,  $p\leq 0,01$ ). Чем меньше титана и больше селена, тем выраженнее депрессия ( $r=-0,31$ ,  $p\leq 0,05$  и  $r=0,40$ ,  $p\leq 0,01$  соответственно). Повышение микробного маркера *Flavobacterium* коррелирует с более низким уровнем депрессии ( $r=-0,28$ ,  $p\leq 0,05$ ). Частота встречаемости сахарного диабета и артериальной гипертензии взаимосвязана с наличием депрессии ( $r=0,20$  и  $r=0,23$  соответственно,  $p\leq 0,01$ ). Чем чаще наблюдаются стенокардия напряжения и хроническая сердечная недостаточность, тем выше вероятность депрессии ( $r=0,26$  и  $r=0,27$  соответственно,  $p\leq 0,01$ ).

## **6.2 Формирование ключевых факторов с оценкой риска развития основных событий у пациентов с метаболическим синдромом**

Для оценки диагностической точности целевых показателей, которыми, исходя из проводимого исследования, были взяты «Синдром диареи», «Синдром констипации», была произведена оценка абсолютных и относительных рисков с

расчетом значимости каждого фактора с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Все факторы сортировались по убыванию значимости (статистика  $\chi^2$ ), и таким образом были отобраны ключевые факторы развития рисков событий.

Относительный риск представляет собой отношение риска наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к контрольной группе (группе без воздействия фактора). Относительный риск 1 значит, что нет разницы в риске между двумя группами. Относительный риск  $<1$  значит, что в экспериментальной группе событие развивается реже, чем в контрольной. Относительный риск  $>1$  значит, что в экспериментальной группе событие развивается чаще, чем в контрольной.

В соответствии с полученными нами данными (таблица 35) можно заключить, что наиболее важной переменной для диагностики синдрома диареи являются показатели «Продолжительность метаболического синдрома  $\geq 5$  лет», т.к. относительный риск=59,7, что значит, что пациенты с продолжительностью метаболического синдрома  $\geq 5$  лет почти в 60 раз чаще страдают синдромом диареи, чем те, у кого метаболический синдром продолжается менее 5 лет. Кроме того, для синдрома диареи у пациентов с метаболическим синдромом важны такие переменные, как «Повышение триглицеридов» (относительный риск=3,6, что значит, что те, у кого повышены триглицериды, в 3,6 раз чаще страдают синдромом диареи, чем те, у кого повышения нет), «триглицериды, ммоль/л  $\geq 1,7$ » (относительный риск=3,2, что означает, что у тех лиц, у кого есть повышение уровня триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л, в 3,2 раза чаще развивается синдром диареи, чем те, у кого триглицериды в норме). Наличие уровня микробного маркера *Clostridium hystolyticum*  $\geq 1200$  кл/гх $10^5$  в 2,6 раз увеличивает риск формирования синдрома диареи у пациентов с метаболическим синдромом, чем у тех лиц, у которых данный маркер менее 1200 кл/гх $10^5$ . Относительные риск для переменной «окружность талии  $\geq 96$  см» равен 2,5, означая, что для пациентов с такой окружностью талии риск формирования синдрома диареи в 2,5 раза чаще, чем у больных с ме-

табolicеским синдромом и окружностью талии менее 96см. У пациентов с уровнем эмоциогенного поведения  $\geq 1,8$  баллов в 2 раза чаще развивается синдром диареи, чем у лиц с эмоциогенным поведением в пределах нормы (относительный риск=2). Относительный риск для каждой из таких переменных, как «беспокойство/ тревога», «еда на ночь», «страх» равен 1,8, свидетельствуя, что пациенты с наличием «беспокойства/ тревоги», «еды на ночь», «страха» в 1,8 раз чаще страдают синдромом диареи, чем те, у кого подобные жалобы отсутствуют. В то же время для таких переменных, как «Индекс ОТ/ ОБ  $\geq 1,0$ », «ИМТ  $\geq 35\text{кг/м}^2$ », «Пищевые предпочтения: жирное/ жареное» относительный риск равен 1,6, что подразумевает, что у пациентов с метаболическим синдромом и соотношением окружности талии к окружности бедер  $\geq 1,0$ , индексом массы тела  $\geq 35\text{кг/м}^2$ , пищевыми предпочтениями в виде употребления жирного/ жареного в 1,6 раз чаще развивается синдром диареи, чем у лиц, у которых индекс ОТ/ ОБ менее 1,0, ИМТ менее  $35\text{кг/м}^2$ , отсутствуют пищевые предпочтения на жирное/ жареное. Относительный риск для переменной «Билирубин общий  $\geq 17\text{мкмоль/л}$ » равен 1,5, свидетельствуя, что при наличии у пациентов с метаболическим синдромом уровня билирубина  $\geq 17\text{мкмоль/л}$  в 1,5 раза чаще наблюдается синдром диареи в отличии от больных с билирубином менее  $17\text{мкмоль/л}$  (рисунки 20-22).

Таблица 35 - Оценка абсолютных и относительных рисков развития синдрома диареи по ключевым факторам

Фактор	Фактор: Нет Частота (абс.риск)	Фактор: Есть Частота (абс.риск)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень Р
Продолжительность метаболического синдрома, лет $\geq 5,0$	2 (1,1%)	124 (64,6%)	59,7 (15 – 238)	<0,0001
Повышение триглицеридов	26 (14,2%)	100 (51,5%)	3,6 (2,5 – 5,3)	<0,0001
ТГ, ммоль/л $\geq 1,7$	27 (15,3%)	99 (49,3%)	3,2 (2,2 – 4,7)	<0,0001

## окончание таблицы 35

<i>Clostridium hystolyticum</i> кл/гх10*5 ≥1200	10 (19,6%)	12 (50,0%)	2,6 (1,3 – 5,1)	0,0070
Окружность талии, см ≥96	6 (14,3%)	120 (35,8%)	2,5 (1,2 – 5,3)	0,0053
Эмоциогенное пищевое по- ведение, баллы ≥1,8	64 (25,3%)	62 (50,0%)	2 (1,5 – 2,6)	<0,0001
Беспокойство/ тревога	74 (27,5%)	52 (48,1%)	1,8 (1,3 – 2,3)	0,0001
Еда на ночь	41 (23,6%)	85 (41,9%)	1,8 (1,3 – 2,4)	0,0002
Страх	106 (31,0%)	20 (57,1%)	1,8 (1,3 – 2,6)	0,0018
Индекс ОТ/ ОБ ≥1,0	44 (25,6%)	82 (40,0%)	1,6 (1,2 – 2,1)	0,0031
ИМТ, кг/м2 ≥35	56 (26,5%)	70 (42,2%)	1,6 (1,2 – 2,1)	0,0014
Пищевые предпочтения: жирное/ жареное	43 (25,3%)	83 (40,1%)	1,6 (1,2 – 2,2)	0,0024
Билирубин общий, мкмоль/л ≥17	88 (30,2%)	38 (44,2%)	1,5 (1,1 – 2)	0,0160

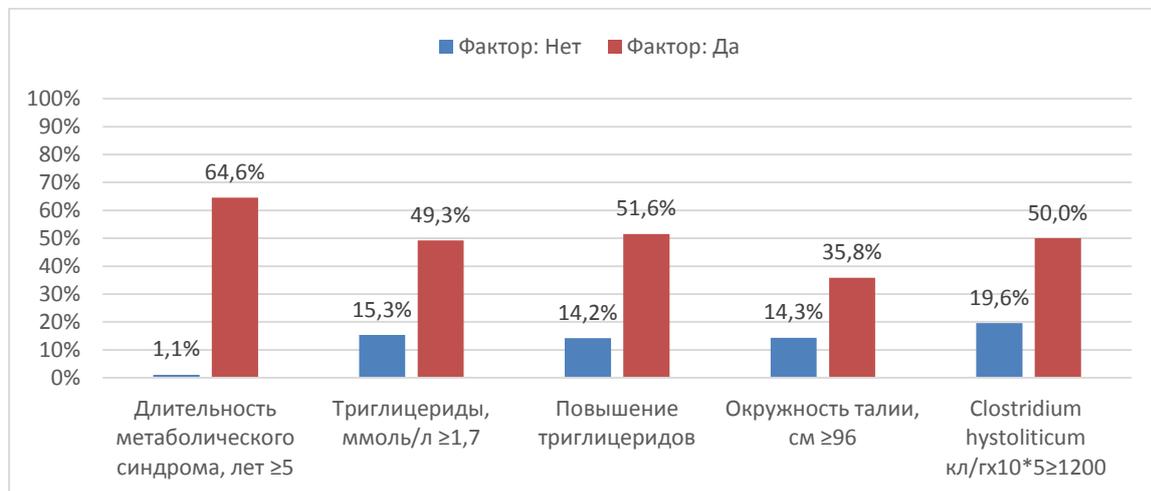


Рисунок 20 - Оценка рисков развития синдрома диареи по ключевым факторам

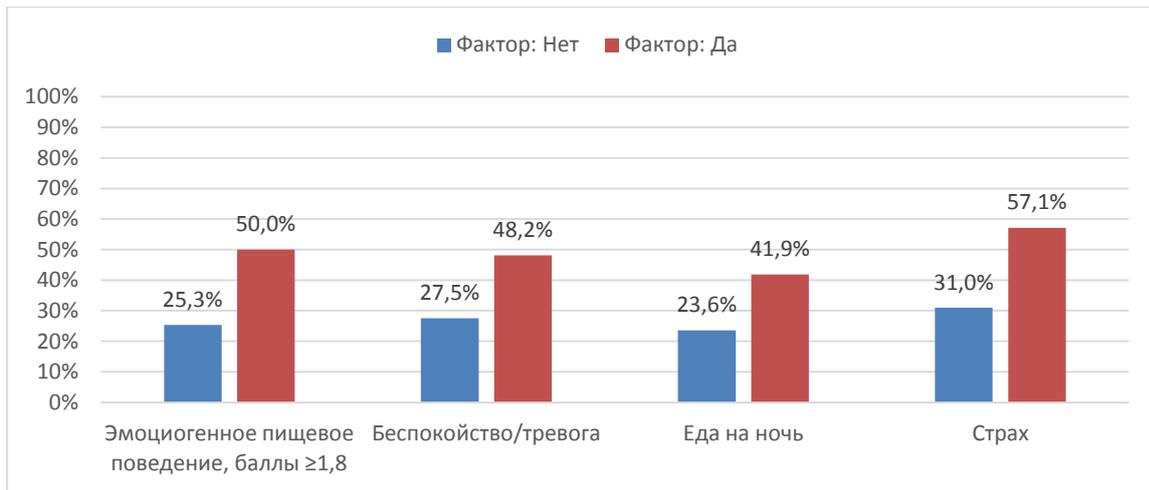


Рисунок 21 - Оценка рисков развития синдрома диареи по ключевым факторам (продолжение 1)

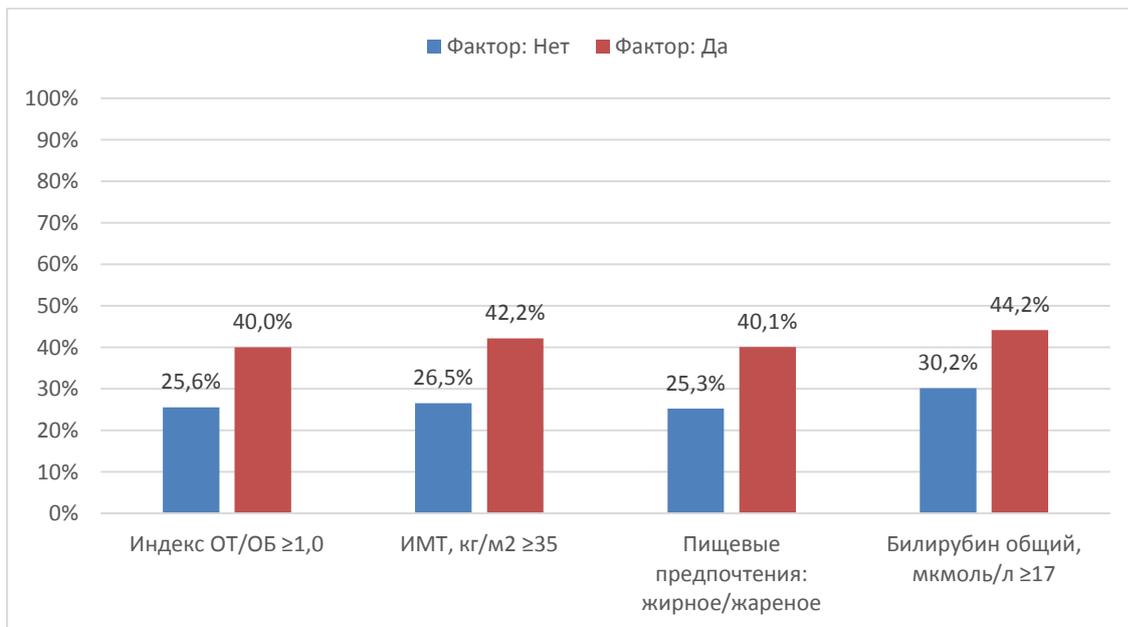


Рисунок 22 - Оценка рисков развития синдрома диареи по ключевым факторам (продолжение 2)

В соответствии с полученными данными, представленными в таблице 36, можно заключить, что наиболее важными переменными для диагностики синдрома констипации являются показатели «Дивертикулы толстой кишки» (относительный риск=2,5, означая, что пациенты с дивертикулами толстой кишки в 2,5

раза чаще страдают синдромом констипации, чем те, у кого дивертикулы толстой кишки отсутствуют), «Депрессия, баллы  $\geq 8$ », при наличии которой у пациентов с метаболическим синдромом в 1,6 раз чаще развивается синдром констипации. При наличии неалкогольной жировой болезни печени риск возникновения синдрома констипации равен 1,6. Наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни характеризуется относительным риском 1,6, что означает, что пациенты с ГЭРБ в 1,6 раз чаще страдают синдромом констипации, чем те, у кого данного заболевания нет. Пациенты с метаболическим синдромом и уровнем холестерина  $\geq 6$  ммоль/л в 1,4 раз чаще страдают синдромом констипации, чем больные с уровнем холестерина менее 6 ммоль/л (рисунок 23).

Таблица 36 - Оценка абсолютных и относительных рисков развития синдрома констипации по ключевым факторам

Фактор	Фактор: Нет Частота (абс.риск)	Фактор: Есть Частота (абс.риск)	Относитель- ный риск (95% ДИ)	Уровень Р
Дивертикулы толстой кишки	109 (29,5%)	6 (75,0%)	2,5 (1,7 – 3,9)	0,0057
Депрессия, баллы $\geq 8$	86 (27,7%)	29 (43,9%)	1,6 (1,1 – 2,2)	0,0091
Неалкогольная жировая бо- лезнь печени	58 (25,1%)	57 (39,0%)	1,6 (1,2 – 2,1)	0,0042
Гастроэзофагеальная рефлюк- сная болезнь	84 (27,4%)	31 (44,3%)	1,6 (1,2 – 2,2)	0,0055
Холестерин общий, ммоль/л $\geq 6$	57 (25,8%)	58 (37,2%)	1,4 (1,1 – 2)	0,0180

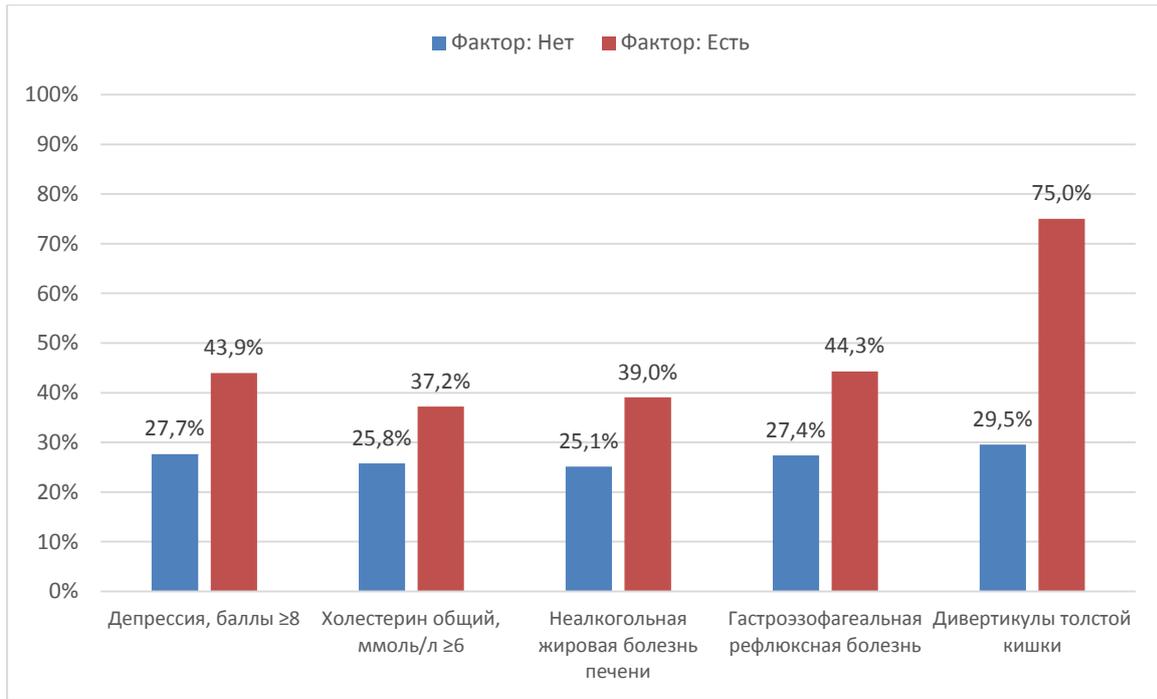


Рисунок 23 - Оценка рисков развития синдрома констипации по ключевым факторам

### 6.3 Построение моделей деревьев классификации прогноза целевых переменных у пациентов с метаболическим синдромом

Для оценки роли метаболического синдрома для прогноза заболевания и экспресс диагностики новых пациентов методом классификационных деревьев построены модели вероятности развития «Синдрома диареи» и «Синдрома констипации»

Для показателя «Синдром диареи» дерево решений смоделировано из анализа данных 377 пациентов с метаболическим синдромом. Причины, которые влияют на результат, представлены на рисунке 24 и в таблице 37.

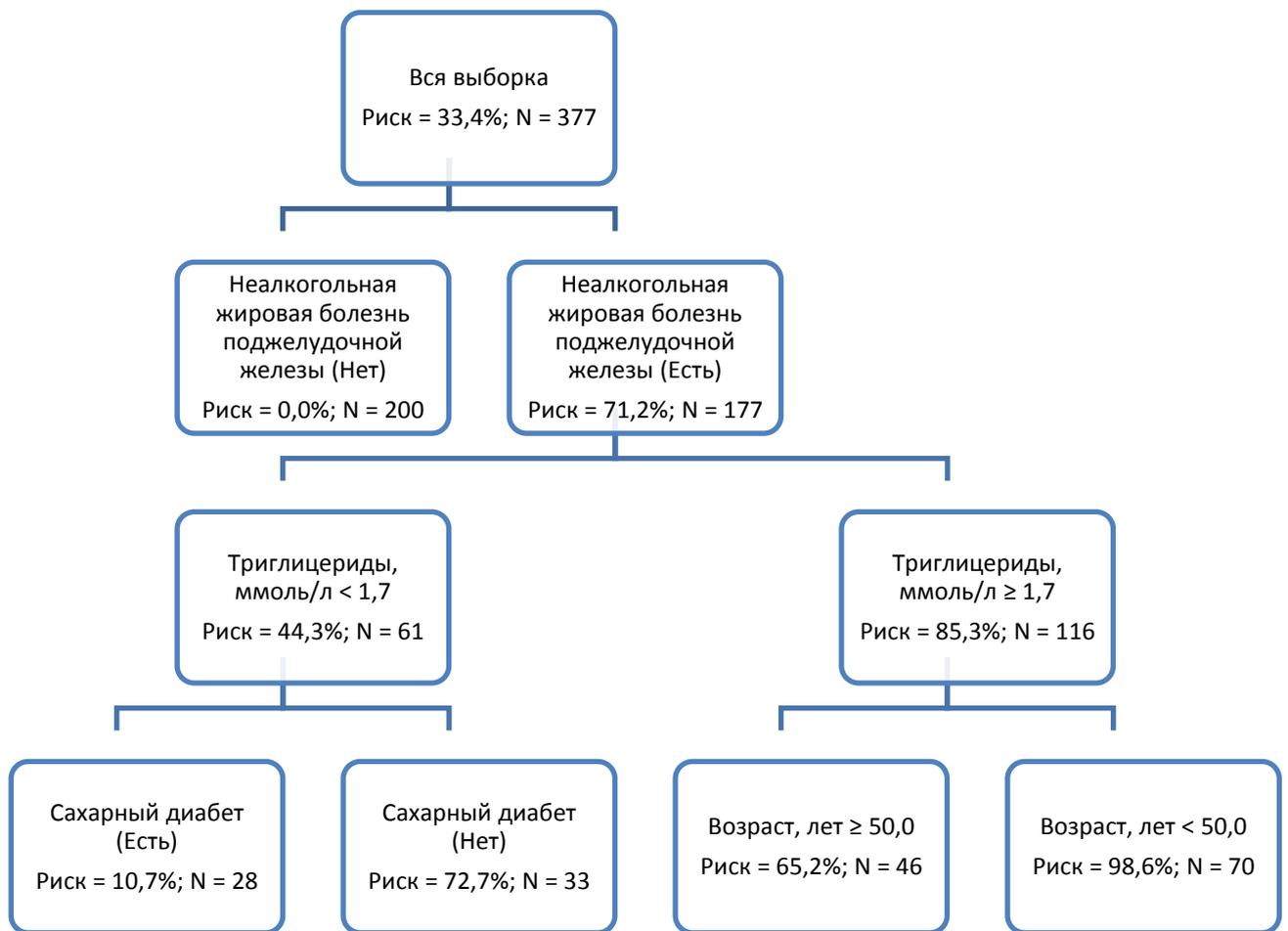


Рисунок 24 - Дерево классификации для показателя «Синдром диареи»

Таблица 37 - Результаты построения дерева решений для принятия результата по показателю «Синдром диареи»

№	Определение класса	Объем группы	Доля класса, %	Риск, %
1	Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Есть) и ТГ, ммоль/л $\geq 1,7$ и Возраст, лет $< 50,0$	70	18,6%	98,6%
2	Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Есть) и ТГ, ммоль/л $< 1,7$ и Сахарный диабет (Нет)	33	8,8%	72,7%
3	Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Есть) и ТГ, ммоль/л $\geq 1,7$ и Возраст, лет $\geq 50,0$	46	12,2%	65,2%
4	Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Есть) и ТГ, ммоль/л $< 1,7$ и Сахарный диабет (Есть)	28	7,4%	10,7%

окончание таблицы 37

5	Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Нет)	200	53,1%	0,0%
---	--	-----	-------	------

На основе метода дерева решений для целевого показателя «Синдром диареи» было выделено 5 рискованных классов с уровнями риска от 0,0% до 98,6% с помощью следующих четырех влияющих факторов: «Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы», «ТГ, ммоль/л», «Сахарный диабет» и «Возраст, лет» (таблица 37).

Статистический анализ полученных данных показывает, что большое значение имеет неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: при отсутствии у пациента с метаболическим синдромом неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы вероятность развития синдрома диареи равна 0,0%. Самым крупным классом с объемом группы в 200 наблюдений и наименьшим уровнем риска в 0,0% является фактор «Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Нет)».

Наличие неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы и уровня триглицеридов менее 1,7ммоль/л, а также сахарного диабета повышает риск развития синдрома диареи до 10,7%. В тоже время наличие неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы и уровня триглицеридов менее 1,7ммоль/л при отсутствии сахарного диабета повышает риск развития синдрома диареи до 72,7%. Важное значение для риска возникновения синдрома диареи играет возраст пациентов: наличие неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы и уровня триглицеридов  $\geq 1,7$ ммоль/л при возрасте больных  $\geq 50$  лет увеличивает риск развития до 65,2%. Высоко рискованный класс с уровнем риска 98,6% определяется на основе комбинации факторов «Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Есть)», «ТГ, ммоль/л  $\geq 1,7$ » и «Возраст, лет  $< 50,0$ ».

Прогнозное качество построенной модели имеет высокий уровень. На рисунке 25 представлен ROC-анализ и прогнозные показатели качества построенно-

го дерева-решений для целевого показателя «Синдром диареи». Предложенная модель ( $AuROC=0.97$ ) обладает достаточными чувствительностью (97,6%), эффективностью (93,6%) и специфичностью (89,6%) для рекомендации ее практического применения. Значение  $AuROC$  равной 0,98 говорит о высоком прогножном качестве смоделированного дерева-решений. Если оценка риска  $\geq 62,8\%$ , то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае – отрицательный. При таком подходе, в 97,6% случаях мы будем правильно идентифицировать положительный результат и в 89,6% случаях – правильно идентифицировать отрицательный результат.

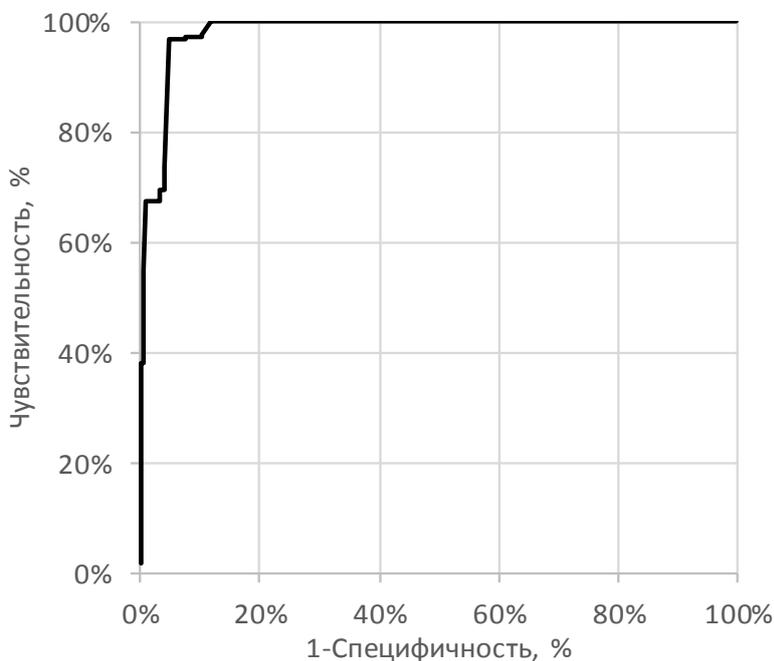


Рисунок 25 - ROC-кривая для целевого показателя «Синдром диареи»

Для показателя «Синдром констипации» дерево решений смоделировано из анализа данных 377 пациентов с метаболическим синдромом. Причины, которые влияют на результат, представлены на рисунке 26 и в таблице 38.

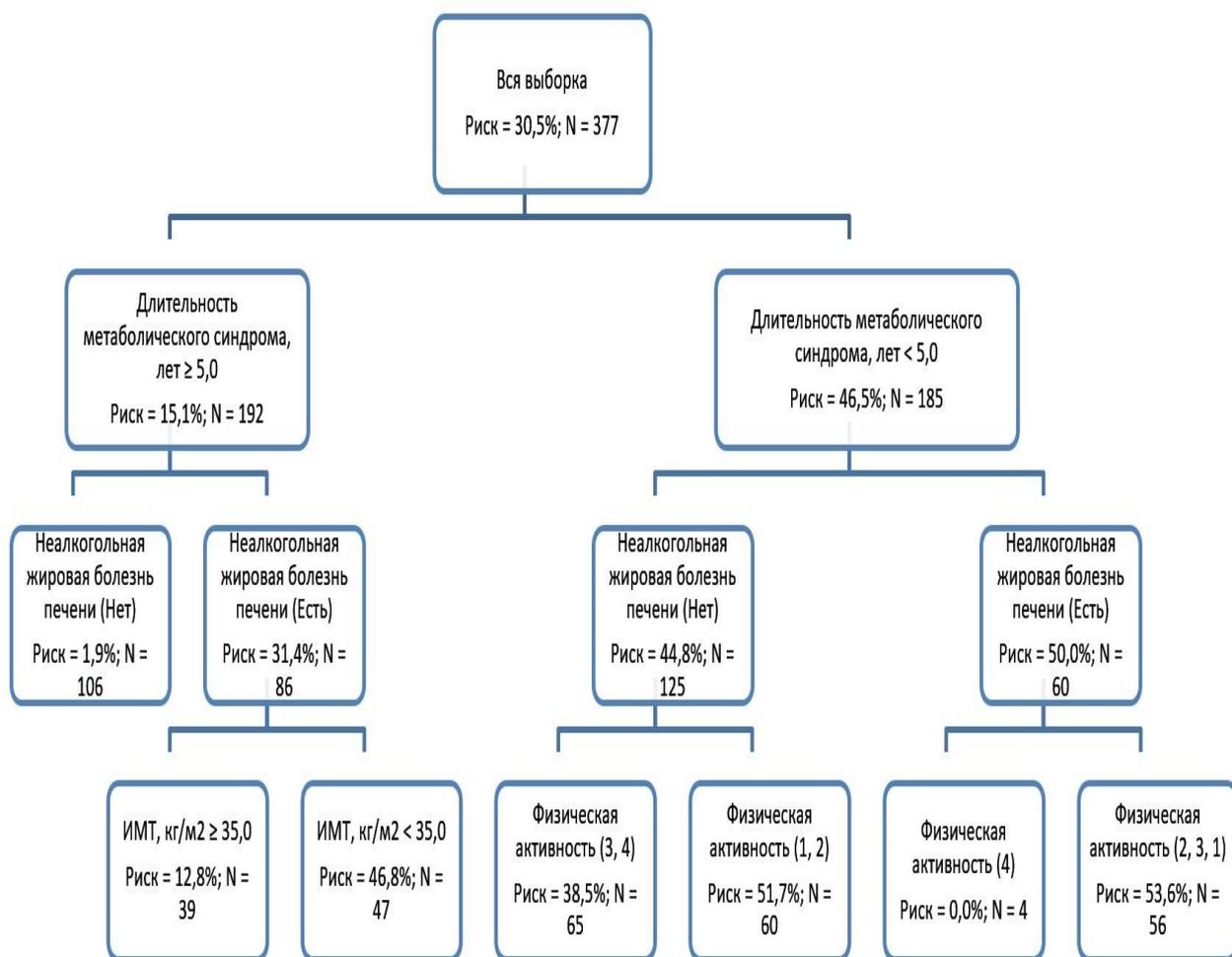


Рисунок 26 - Дерево классификации для показателя

«Синдром констипации»

Таблица 38 - Результаты построения дерева решений для принятия результата по показателю «Синдром констипации»

№	Определение класса	Объем группы	Доля класса, %	Риск, %
1	Длительность метаболического синдрома, лет < 5,0 и Неалкогольная жировая болезнь печени (Есть) и Физическая активность (2, 3, 1)	56	14,9%	53,6%
2	Длительность метаболического синдрома, лет < 5,0 и Неалкогольная жировая болезнь печени (Нет) и Физическая активность (1, 2)	60	15,9%	51,7%

окончание таблицы 38

3	Длительность метаболического синдрома, лет $\geq 5,0$ и Неалкогольная жировая болезнь печени (Есть) и ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2 < 35,0$	47	12,5%	46,8%
4	Длительность метаболического синдрома, лет $< 5,0$ и Неалкогольная жировая болезнь печени (Нет) и Физическая активность (3, 4)	65	17,2%	38,5%
5	Длительность метаболического синдрома, лет $\geq 5,0$ и Неалкогольная жировая болезнь печени (Есть) и ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2 \geq 35,0$	39	10,3%	12,8%
6	Длительность метаболического синдрома, лет $\geq 5,0$ и Неалкогольная жировая болезнь печени (Нет)	106	28,1%	1,9%
7	Длительность метаболического синдрома, лет $< 5,0$ и Неалкогольная жировая болезнь печени (Есть) и Физическая активность (4)	4	1,1%	0,0%

На основе метода дерева решений для целевого показателя «Синдром констипации» было выделено 7 рискованных классов с уровнями риска от 0,0% до 53,6% с помощью следующих влияющих факторов: «Длительность метаболического синдрома, лет», «Неалкогольная жировая болезнь печени», «ИМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ », «Неалкогольная жировая болезнь печени», «Физическая активность» (Таблица 38).

Наименьший уровень риска (Риск = 0,0%, Объем группы = 4) развития показателя «Синдром констипации» наблюдается для следующей комбинации факторов: «Длительность метаболического синдрома, лет  $< 5,0$ », «Неалкогольная жировая болезнь печени (Есть)», при этом у пациентов должен быть высокий уровень «Физической активности (4 степень)». Самым крупным классом с объемом группы в 106 наблюдений и уровнем риска в 1,9% является следующая комбинация факторов: «Длительность метаболического синдрома, лет  $\geq 5,0$ » и «Неалкогольная жировая болезнь печени (Нет)». Риск развития синдрома констипации повышается до 12,8% в случае длительности метаболического синдрома более 5 лет, наличия неалкогольной жировой болезни печени и ИМТ  $\geq 35,0\text{кг}/\text{м}^2$ . Важное значение для развития «синдрома констипации» помимо наличия неалкогольной

жировой болезни печени имеет продолжительность метаболического синдрома, так при продолжительности  $\geq 5,0$  лет, наличии НАЖБП и ИМТ  $< 35,0$  кг/м<sup>2</sup> риск развития синдрома констипации составляет 46,8% случаев. Высоко рисковый класс с уровнем риска 53,6% определяется на основе комбинации факторов «Длительность метаболического синдрома, лет  $< 5,0$ », «Неалкогольная жировая болезнь печени (Есть)» и «Физическая активность от минимальной до средней степени активности (2, 3, 1)».

Прогнозное качество построенной модели имеет средний уровень. На рисунке 27 представлен ROC-анализ и прогнозные показатели качества построенного дерева-решений для целевого показателя «Синдром констипации». Предложенная модель (AuROC=0.79) обладает достаточными чувствительностью (93,9%), эффективностью (73,3%) и специфичностью (52,7%) для рекомендации ее практического применения. Значение AuROC равной 0,79 говорит о среднем прогножном качестве смоделированного дерева-решений. Если оценка риска  $\geq 38,5\%$ , то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае – отрицательный. При таком подходе, в 93,9% случаях мы будем правильно идентифицировать положительный результат и в 54,2% случаях – правильно идентифицировать отрицательный результат.

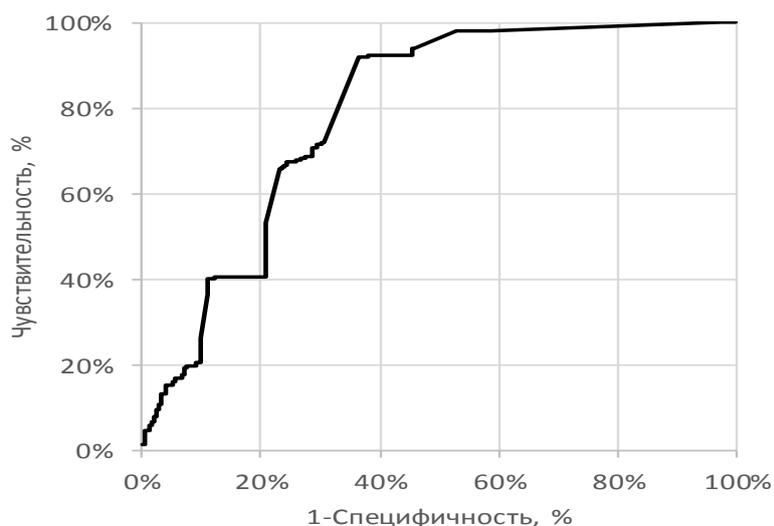


Рисунок 27 - ROC-кривая для целевого показателя «Синдром констипации»

## 6.4 Регрессионный анализ данных пациентов с метаболическим синдромом

Проведенный корреляционный анализ, однако, не позволяет оценить вклад всех измеренных переменных одновременно, поэтому для решения этой задачи был выполнен множественный регрессионный анализ, в котором независимыми переменными (предикторами) являлись некоторые количественные показатели.

В качестве зависимых переменных были взяты «Тип стула», «Тревожность» и «Депрессия». Результаты регрессионного анализа для каждого показателя в отдельности приведены ниже в соответствующих таблицах и рисунках.

Результаты анализа, проведенного для показателя «Тип стула» (таблица 39), показывают, что коэффициент детерминации  $r^2=0,93$  чрезвычайно высок, что свидетельствует об адекватности модели. Самым важным предиктором типа стула является показатель «Нейтральный жир», так как его стандартизированный регрессионный коэффициент бета наибольший (бета=0,72). Существенный вклад также вносит показатель «Слизь» (бета=-0,34).

Таблица 39 - Результаты множественной линейной регрессии для типа стула (стандартизированные регрессионные коэффициенты БЕТА, регрессионные коэффициенты В и уровень статистической значимости для каждой независимой переменной)

Показатель (предиктор)	БЕТА	В	р-знач.
$r^2=0,93$ ; $F(3,373)=762,70$ ; $p<0,0001$			
Свободный член		3,31	<0,0001
Удовлетворенность семейным положением	0,02	0,09	0,3137
Нейтральный жир	0,72	1,02	<0,0001
Слизь	-0,34	-0,64	<0,0001

Регрессионная модель может быть представлена следующим образом (рисунок 28):

$$\text{Тип стула} = 0,09 \cdot \text{Удовлетворенность семейным положением} + \\ + 1,02 \cdot \text{Нейтральный жир} - 0,64 \cdot \text{Слизь} + 3,31$$

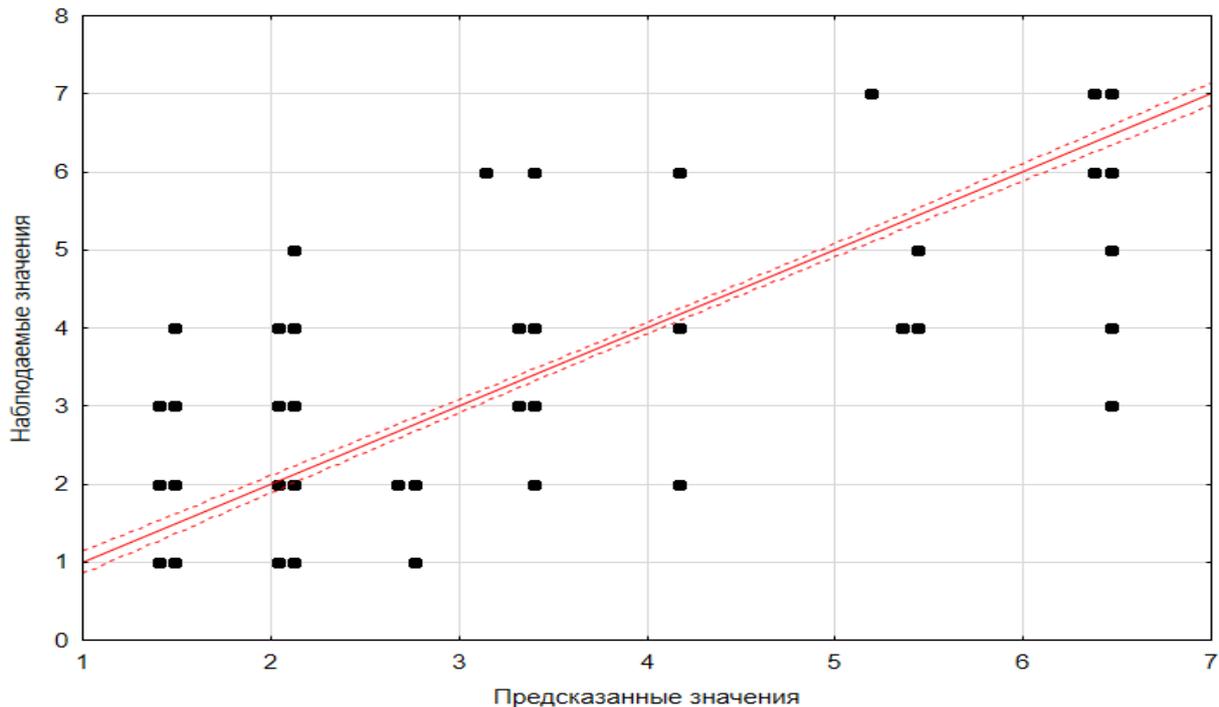


Рисунок 28 - Наблюдаемые (реальные) и предсказанные с помощью регрессионной модели значения для показателя «Тип стула»

Результаты анализа, проведенного для показателя «Тревожность» (таблица 40), показывают, что коэффициент детерминации  $r^2=0,69$  очень высок, что свидетельствует об адекватности модели. Самыми важными предикторами тревожности являются показатели «Страх» и «Психологическое здоровье», так как их стандартизированные регрессионные коэффициенты бета наибольшие (бета=0,40 и бета=-0,38 соответственно). Существенный вклад также вносит показатель «Трудность сосредоточения внимания» (бета=0,29).

Таблица 40 - Результаты множественной линейной регрессии для тревожности (стандартизированные регрессионные коэффициенты БЕТА, регрессионные коэффициенты В и уровень статистической значимости для каждой независимой переменной)

Показатель (предиктор)	БЕТА	В	р-знач.
$r^2=0,69$ ; $F(6,43)=15,68$ ; $p<0,0001$			
Свободный член		7,90	<0,0001
Трудность сосредоточения внимания	0,29	3,26	0,0026
Страх	0,40	4,31	<0,0001
Эмоциональное пищевое поведение, баллы	0,26	1,23	0,0055
Психологическое здоровье, баллы	-0,38	-0,08	0,0002
Алюминий, мг/л	0,22	0,25	0,0159
Никель, мг/л	-0,25	-33,80	0,0074

Регрессионная модель может быть представлена следующим образом (рисунок 29):

$$\begin{aligned} \text{Тревожность} = & 3,26 \cdot \text{Трудность сосредоточения внимания} + 4,31 \cdot \text{Страх} + \\ & + 1,23 \cdot \text{Эмоциональное пищевое поведение} - 0,08 \cdot \text{Психологическое здоровье} + \\ & 0,25 \cdot \text{Алюминий} - 33,8 \cdot \text{Никель} + 7,90 \end{aligned}$$

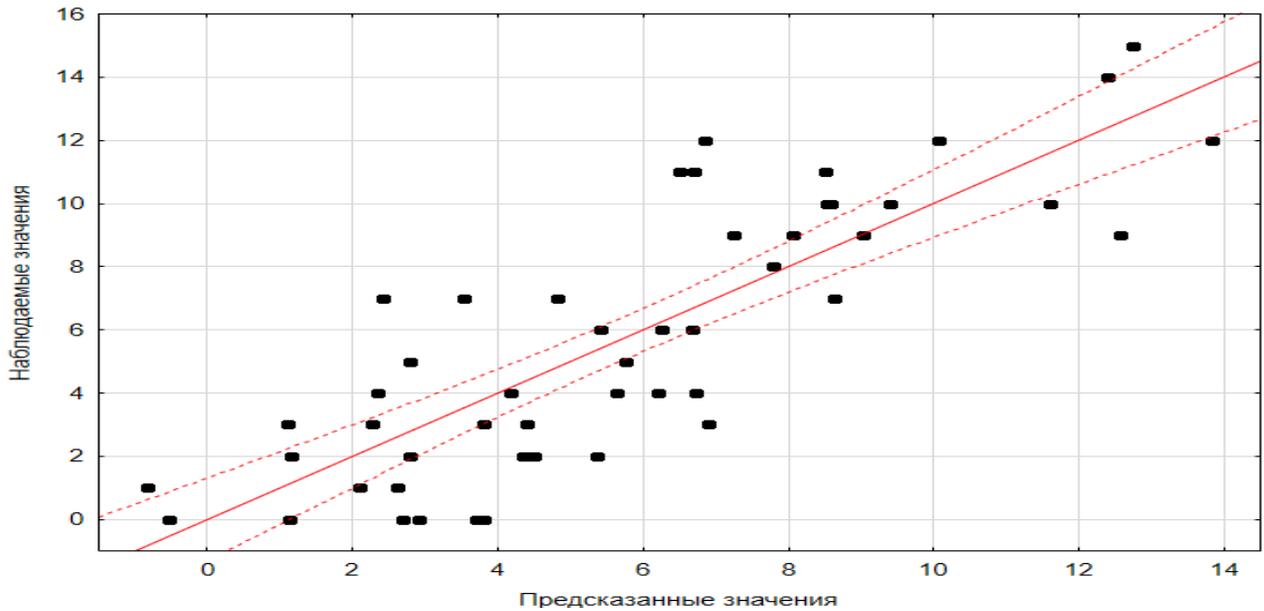


Рисунок 29 - Наблюдаемые (реальные) и предсказанные с помощью регрессионной модели значения для показателя «Тревожность»

Результаты анализа, проведенного для показателя «Депрессия» (таблица 41), показывают, что коэффициент детерминации  $r^2=0,65$  довольно высок, что свидетельствует об адекватности модели. Самым важным предиктором типа стула является показатель «Вздутие живота», так как его стандартизированный регрессионный коэффициент бета наибольший (бета=0,52). Существенный вклад также вносят показатели «Селен» (бета=0,42), семейное положение (вдовец/ вдова, бета=0,35) и «Стронций» (бета=-0,34).

Таблица 41 - Результаты множественной линейной регрессии для депрессии (стандартизированные регрессионные коэффициенты БЕТА, регрессионные коэффициенты В и уровень статистической значимости для каждой независимой переменной)

Показатель (предиктор)	БЕТА	В	р-знач.
$r^2=0,65$ ; $F(6,43)=13,45$ ; $p<0,0001$			
Свободный член		-1,23	0,3470

окончание таблицы 41

Вдовец/вдова	0,35	3,26	0,0005
Вздутие живота	0,52	3,91	<0,0001
Бессонница	0,25	2,60	0,0076
Билирубин общий, мкмоль/л	0,25	0,17	0,0092
Селен, мг/л	0,42	25,60	<0,0001
Стронций, мг/л	-0,34	-12,29	0,0008

Регрессионная модель может быть представлена следующим образом (рисунок 30):

$$\text{Депрессия} = 3,26 \cdot \text{Вдовец/ вдова} + 3,91 \cdot \text{Вздутие живота} + 2,60 \cdot \text{Бессонница} + 0,17 \cdot \text{Биллирубин} + 25,60 \cdot \text{Селен} - 12,29 \cdot \text{Стронций} - 1,23$$

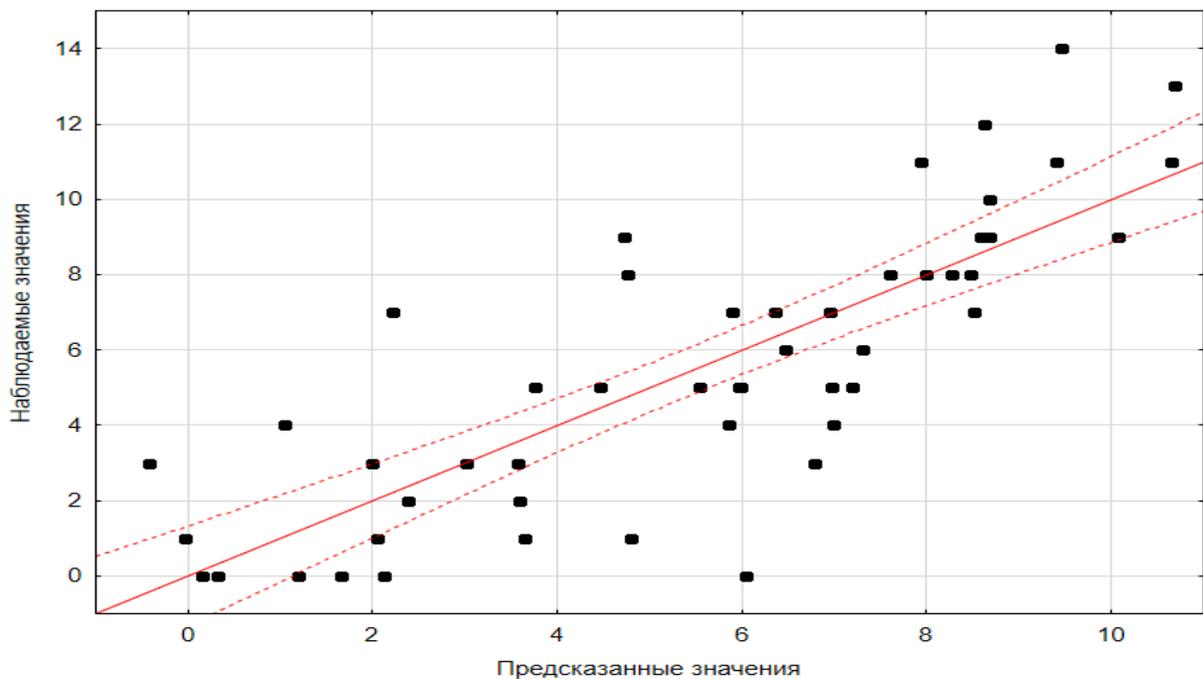


Рисунок 30 - Наблюдаемые (реальные) и предсказанные с помощью регрессионной модели значения для показателя «Депрессия»

## ГЛАВА 7

**ДАННЫЕ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ  
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУППАХ  
ИССЛЕДОВАНИЯ**

В течение 2 лет каждые 6 месяцев по телефону (4 визита телефонного контакта) исследуемые пациенты в параллельных группах (подразделение по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации) отвечали на вопросы из специально разработанной анкеты о клиническом течении метаболического синдрома, развитии сердечно-сосудистых осложнений и возникновении новых заболеваний, что нашло отражение в таблице 42.

Таблица 42 – Данные проспективного наблюдения за пациентами с метаболическим синдромом в сформированных группах (через 2 года от момента включения в исследование), n (%)

Показатель	Группа			Уровень P
	Без МЭ наруше- ний n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Артериальная гипертензия	7 (5,1)	4 (3,5)	8 (6,4)	0,0815
Инфаркт миокарда	2 (1,5)	11 (9,6)	16 (12,7) *	0,0332
Стенокардия напряжения	28 (20,6)	28 (24,3)	16 (12,7)	0,0612
Хроническая сердечная недостаточность	32 (23,5)	27 (23,5)	16 (12,7) *	0,0462
Нарушения сердечного ритма	21 (15,4)	16 (13,9)	13 (10,3)	0,4599
Острое нарушение мозгового кровообращения	7 (5,1)	4 (3,5)	13 (10,3)	0,0848

продолжение таблицы 42

Неалкогольная жировая болезнь печени	12 (8,8)	1 (0,9)	7 (5,6)	0,0752
Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы	8 (5,9)	3 (2,6)	0 (0)	0,0847
Двигательные расстройства кишечника с нарушением акта дефекации по типу запоров	22 (16,2) *	0 (0)	0 (0)	0,0291
Двигательные расстройства кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов	0 (0)	11 (9,6) *	0 (0)	0,0376

\* -  $p < 0,05$  различие статистически значимо

На основании полученных нами данных в результате проспективного наблюдения (таблица 42) можно сделать вывод о том, что наиболее часто у пациентов с метаболическим синдромом развиваются стенокардия напряжения (72 случая, в среднем у 19,1% пациентов) и хроническая сердечная недостаточность (75 случаев, в среднем у 19,9% пациентов). Причем эти заболевания развиваются наиболее быстро (у большинства пациентов были зарегистрированы уже при первом телефонном контакте через 6 месяцев проспективного наблюдения от начала участия в данном исследовании) вне зависимости от возраста и пола пациентов. Стенокардия напряжения встречается практически у каждого пятого пациента с метаболическим синдромом (в 12,7-24,3%, в среднем в 19,2% всех случаев).

Выделенные группы статистически значимо различались по количеству случаев хронической сердечной недостаточности ( $p=0,0462$ ). Распространенность хронической сердечной недостаточности статистически значимо выше у пациентов с метаболическим синдромом в группах «Без МЭ нарушений» (в 23,5% случаев) и «Констипация» (в 23,5% случаев), чем у респондентов группы «Диарея» (в 12,7% случаев).

Нарушения сердечного ритма и острые нарушения мозгового кровообращения встречались реже (в 10,3-15,4%, в среднем 13,2% и 3,5-10,3%, в среднем 8,0%

всех случаев соответственно). Случаи ОНМК чаще наблюдались у женщин в возрасте до 50 лет (самый «ранний» инсульт произошел у пациентки в возрасте 32 лет).

Интересным фактом явилось, что артериальная гипертензия у части пациентов развивается не в качестве первого компонента метаболического синдрома после формирования абдоминального ожирения (в 3,5-6,4%, в среднем в 5,0% случаев).

Кроме того, сформированные группы исследования достоверно различались по такому осложнению как инфаркт миокарда ( $p=0,0332$ ). Случаев инфаркта миокарда статистически значимо больше всего у пациентов с метаболическим синдромом с моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов (в группе «Диарея») (12,7% опрошенных), меньше в группе «Констипация» (9,6% респондентов) и еще меньше в группе «Без МЭ нарушений» (8,1% обследованных). Случаи инфаркта миокарда чаще наблюдались у мужчин в возрасте до 50 лет (самый «ранний» по возрасту инфаркт миокарда развился у пациента с метаболическим синдромом в возрасте 36 лет).

Неалкогольная жировая болезнь печени была выявлена у пациентов всех групп наблюдения, в среднем встречалась в 5,1% случаев. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы в течение 2 лет развилась у пациентов групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация», в среднем в 4,3% случаев.

Выделенные группы статистически значимо различались по двигательным расстройствам кишечника с нарушением акта дефекации по типу запоров ( $p=0,0291$ ) и двигательным расстройствам кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов ( $p=0,0376$ ). Двигательные расстройства кишечника с нарушением акта дефекации по типу запоров при проспективном наблюдении развились только у пациентов с метаболическим синдромом в группе «Без МЭ нарушений» (в 16,2% случаев). Напротив, двигательные расстройства кишечника с нару-

шением акта дефекации по типу поносов наблюдались лишь в группе «Констипация» (в 9,6% случаев).

Таким образом, очевидно, что сердечно-сосудистые осложнения наблюдаются у всех пациентов с метаболическим синдромом вне зависимости от пола и возраста. Развитие таких грозных сердечно-сосудистых катастроф, как инфаркт миокарда и инсульт часто возникает именно у молодых пациентов с метаболическим синдромом, что вероятно определяется основной концепцией данной научной работы об этапном течении метаболического синдрома, постепенным вовлечением в патологический процесс всех органов пищеварения, с прогрессирующими моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника с нарушением акта дефекации от запоров (констипаций) до поносов (диареи). Ведь, как отмечалось выше, профиль пациентов данной категории с наличием двигательных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов (больные группы «Диарея») представляет собой с одной стороны достоверно более молодой возраст (в среднем на 4 года моложе больных групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация»), т.е. изначально более ранняя манифестация метаболического синдрома, с другой - более тяжелая степень ожирения в виде статистически значимо более высоких показателей массы тела, ИМТ, окружности живота, окружности талии, а также индекса соотношения ОТ/ ОБ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

В настоящее время в медицинской практике проблеме метаболического синдрома, по всей видимости, по значимости нет равных. Достаточно сказать, что, по мнению экспертов Всемирной Организации Здравоохранения, если бы человечеству удалось решить проблему метаболического синдрома, люди стали бы жить дольше в среднем на 4 года, тогда как в случае онкологических заболеваний – только на 1 год. В связи с прогрессивным увеличением распространенности метаболического синдрома в популяции, в том числе среди трудоспособного населения, высоких значений сопряженности с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертности от них, закономерно, что интенсивно изучаются этиопатогенез, клинические манифестации синдрома-комплекса, особенности лабораторно-инструментального анализа с фокусом на оценку изменений микробиоты кишечника.

Складывается впечатление, что помимо генетических причин все остальные причины формирования метаболического синдрома и его предтечи в виде ожирения скорее носят социальный и экономический характер. Вероятнее всего, что семьям с более низким уровнем дохода менее доступны качественное образование, а также доступ к учреждениям и услугам, активно продвигающим идеи «здорового образа жизни». Ведь, как известно, степень заболеваемости ожирением снижается по мере прироста образовательного уровня, что было подтверждено полученными результатами и в рамках данного исследования. Кроме того, лицам с более низким материальным достатком финансово доступны продукты более низкого качества и менее полезные, в отличие от больших по стоимости натуральных нежирных сортов мяса, рыбы, морепродуктов, а также свежих ягод, овощей, фруктов и т.д.

В свете рассуждений о социально-экономическом характере проблемы метаболического синдрома, нельзя не отметить, что в районах с более высоким уровнем дохода в течение дня можно встретить сторонников «здорового образа

жизни», причем целыми семьями, зачастую с детьми, а также значительное количество учреждений для активного времяпровождения и фитнес клубов. В то время как в кварталах с более низким уровнем материальных возможностей вышеуказанный досуг скорее редкость, а количество спортивных учреждений весьма ограничено.

Несмотря на активное изучение метаболического синдрома разными специалистами уже в течение многих лет, перед мировым научным сообществом по-прежнему остается большое количество «темных пятен», не до конца выясненного, чем «закрытых страниц» с полностью уточненными и проработанными окончательными данными.

В рамках единой парадигмы метаболического синдрома одним из актуальных направлений является определение его влияния на органы пищеварения в составе единого патологического континуума синдромакомплекса. К текущему моменту накоплены данные о наличии множества взаимосвязей между метаболическими нарушениями, дисбалансом в углеводном, липидном обменах, гормональным статусом (в первую очередь нейрогормонами, ответственными за пищевое поведение), изменениями микробиоты кишечника и т.д. Таким образом, изучение влияния патологических метаболических процессов на двигательную функцию кишечника, нормальный регулярный ритм кишечника, оценка нарушений акта дефекации у пациентов данной категории выходят на одну из ведущих позиций у современных исследователей.

В результате вышесказанного в данном исследовании пациенты с метаболическим синдромом были подразделены по наличию или отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации на следующие группы: «Без МЭ нарушений» (с отсутствием двигательных расстройств кишечника и нарушений акта дефекации), «Констипация» (с моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника и нарушением акта дефекации по типу запоров) и «Диарея» (с наличием двигательных расстройств кишечника и нарушением акта дефекации по типу поносов).

Кроме того, в связи с известными представлениями, что большинство внутренних болезней содержат элементы психосоматической детерминации в условиях перманентного воздействия на современного человека факторов стресс-индуцирующего характера, т.н. «стресс-планктон», особое внимание было уделено изучению особенностей психологических нарушений и оценке качества жизни у данной категории пациентов. Также важным аспектом явилось выявление и анализ пищевых нарушений у больных метаболическим синдромом, их взаимосвязей с гормонами пищевого поведения.

Таким образом, основываясь на результатах существующих исследований, в которых обсуждается роль кишечной микрофлоры в развитии изменений психологического функционирования человека, нами была проведена комплексная оценка ряда актуальных параметров психологического функционирования, пищевого поведения, а также гормонального статуса пациентов с метаболическим синдромом, изучена их взаимосвязь с микробными маркерами кишечной микрофлоры.

При обработке полученных результатов исследования нами были установлены принципиально новые данные. Так оказалось, что чем больше продолжительность метаболического синдрома, тем выше балл, отражающий тип стула по визуально-аналоговой Бристольской шкале, и более высокая частота дефекаций в сутки и в неделю. Чем чаще встречается неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, тем больше частота дефекаций в неделю и в сутки, а также более высокий тип стула. Вышеуказанные данные характерны для больных группы «Диарея» с наличием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов. И, наоборот, чем чаще у исследуемых пациентов наблюдается неалкогольная жировая болезнь печени, тем меньше частота дефекаций в неделю и в сутки, что в свою очередь сопряжено с наличием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушением акта дефекации по типу запоров (больные группы «Констипация»).

Выявлено, что более выраженные нарушения характера стула, как по типу констипаций, так и по типу диареи, у пациентов с метаболическим синдромом имеют положительную корреляционную связь с негативными изменениями психологического статуса и отрицательную - с показателями физического компонента качества жизни.

Следует обратить внимание, что у больных с отсутствием или наличием двигательных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации были выявлены особенности клинической картины и физикального обследования. По таким показателям, как масса тела, индекс массы тела, окружности живота, талии и индекс окружность талии/ окружность бедер самые высокие значения наблюдаются у пациентов группы «Диарея», а самые низкие - в группе «Без МЭ нарушений».

Получены данные, согласно которым у пациентов группы «Диарея» наличие двигательных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов связано с определенными лабораторными и инструментальными изменениями (по данным липидограммы повышение триглицеридов, при копрологическом исследовании наличие мышечных волокон, растительной клетчатки, нейтрального жира, при иммуноферментном анализе кала сниженный уровень панкреатической эластазы, по результатам сонографического исследования органов брюшной полости преобладают ультразвуковые признаки неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы).

В то же время у пациентов группы «Констипация» при лабораторно-инструментальном обследовании выявляются иные особенности (в клиническом анализе крови пониженные уровни эритроцитов, гемоглобина, в биохимическом анализе крови пониженный уровень билирубина, в копрограмме наличие слизи, при фиброколоноскопии эндоскопические изменения в слизистой оболочке толстой кишки (отек, гиперемия, дивертикулы, полипы), по данным сонографического исследования преобладают ультразвуковые признаки неалкогольной жировой болезни печени, желчнокаменной болезни с хроническим калькулезным холециститом и постхолецистэктомического синдрома).

В рамках данного исследования нами была выполнена оценка особенностей микробных маркеров кишечных микроорганизмов, в результате которого было установлено, что у пациентов с метаболическим синдромом определяются стереотипные изменения нарушений микробиоты кишечника, проявляющиеся в увеличении общего количества микробных маркеров, условно-патогенной флоры за счет уровня анаэробов. При этом у исследуемых пациентов количество микробных маркеров полезной облигатной микрофлоры оказалось уменьшенным, коэффициент отношения полезной флоры к условно-патогенной - значительно пониженным, а коэффициент анаэробной флоры к аэробной - повышенным. При более детальном анализе определялось снижение количества микробных маркеров нормобиоты, в том числе *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, а также выраженное уменьшение соотношения *Eubacterium/ Clostridium Coccoides*, и увеличение количества микроорганизмов условно-патогенной флоры, прежде всего *Clostridium difficile*, *Ruminococcus*, *Rhodococcus*. Полученные нами результаты подтверждают литературные данные.

Вместе с тем по результатам проведенного исследования было установлено, что изменения микробных маркеров соотносятся с наличием и выраженностью нарушений характера стула. Так, более высокий тип стула по визуально-аналоговой Бристольской шкале коррелирует с повышением микробных маркеров *Streptococcus* (оральные). В тоже время повышение микробных маркеров *Streptococcus* (оральные) и *Flavobacterium* взаимосвязано с более высокой частотой дефекаций в сутки и в неделю.

С учетом того, что между макроорганизмом и его микробиотой существуют ранее описанные в литературе эквипотенциальные взаимоотношения, реализующиеся через микробные нейротрансмиттеры, а сама микробиота оказывает нейромодулирующее действие, нами была проведена оценка взаимосвязей между микробными маркерами и актуальными показателями, характеризующими состояние психологического статуса и качество жизни данной категории пациентов. Получены новые данные, которые продемонстрировали, что повышение соотно-

шения микробных маркеров *Propionibacterium/ Clostridium Subterminale* сопряжено с повышенной тревожностью, а понижение микробного маркера *Flavobacterium* коррелирует с более высоким уровнем депрессии. Также новыми данными являются полученные результаты в отношении пациентов с нарушением моторно-эвакуаторной функции кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов (группа «Диарея»), согласно которым у больных данной группы статистически достоверно выше уровень представителя нормальной микрофлоры *Peptostreptococcus anaerobius*, а также *Flavobacterium*, по сравнению с респондентами групп «Констипация» и «Без МЭ нарушений».

У всех пациентов с метаболическим синдромом вне зависимости от наличия или отсутствия двигательных расстройств и нарушения акта дефекации определяются стереотипные изменения содержания нейрого르몬ов, такие как понижение уровня мелатонина, серотонина и повышение уровня лептина, что не противоречит известным литературным данным. В то же время новыми данными является определение у пациентов группы «Без МЭ нарушений» с отсутствием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушений акта дефекации всех гормонов на максимальном уровне, а в группе «Диарея» - минимальном.

Во всех группах исследования пациентов с метаболическим синдромом вне зависимости от отсутствия или наличия двигательных расстройств кишечника и нарушений акта дефекации определяется повышение уровня такого показателя оксидативного стресса как малоновый диальдегид, что подтверждает известные литературные данные. В тоже время впервые нами было определено снижение показателей антиоксидантного статуса таких биоэлементов как медь, цинк, селен, а также концентрации витамина Е. При этом биоэлемент железо у обследованных пациентов находился в пределах референсных значений.

Новыми данными явились неизмененные уровни полиненасыщенных жирных кислот (линолевая, линоленовая, арахидоновая, докозагексаеновая) вне зависимости от отсутствия или наличия двигательных расстройств кишечника и нарушений акта дефекации у пациентов данной категории.

Впервые при тестовом сравнительном анализе циркадианных ритмов с группами «Констипация» и «Диарея» в группе «Без МЭ нарушений» определяются самые высокие оценки уровня здоровья. Статистически достоверные различия в трех сформированных группах исследования определяются по частоте дефекаций в сутки и в неделю, а также по показателям частоты приема слабительных средств. Кроме того, правильный регулярный ритм с опорожнением кишечника в утренние часы наиболее характерен для исследуемых группы «Без МЭ нарушений», а различные нарушения кишечного ритма свойственны пациентам с наличием двигательных расстройств кишечника с нарушениями акта дефекации по типу запоров или поносов (больные групп «Констипация» и «Диарея» соответственно).

По данным оценки пищевого поведения у преобладающей части пациентов были выявлены нарушения пищевого поведения с преобладанием эмоциогенного типа. Так, чаще был обнаружен эмоциогенный тип пищевого поведения с более высоким уровнем показателя, характерными для больных из группы «Диарея».

Психологическое обследование пациентов выделенных групп свидетельствовало о преобладании тревожности при наличии моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов (в группе «Диарея»), напротив, при двигательных нарушениях кишечника с нарушением акта дефекации по типу запоров (в группе «Констипация») чаще встречаются проявления депрессии, причем в ряде случаев данные изменения носят клинически значимый характер.

Указанные выше особенности могут служить конструктивной основой для выработки клинических рекомендаций по повышению эффективности и безопасности лечения больных метаболическим синдромом с учетом моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и характера нарушений акта дефекации. Дальнейшее продолжение изучения взаимосвязей клинической картины заболевания при различных двигательных нарушениях кишечника, особенностей психологического статуса, качества жизни и нарушений кишечной микробиоты может

способствовать оптимизации терапевтической тактики ведения данной категории пациентов.

В заключение следует заметить, что с нашей точки зрения целесообразными направлениями терапевтической коррекции в ведении пациентов с метаболическим синдромом являются назначение средств коррекции микробиоты и психофармакокорректирующих препаратов. Так, использование препаратов, улучшающих состояние микробиоценоза кишечника, в лечении пациентов с метаболическим синдромом патогенетически оправдано и клинически эффективно, оптимизирует подход к комплексной терапии и способствует купированию клинических проявлений синдрома комплекса, положительной динамике состава кишечной микробиоты, нивелированию психопатологических расстройств за счет нейромодулирующего действия нейротрансмиттеров микробно-кишечного происхождения, а как следствие улучшению качества жизни этой категории больных.

Важно отметить, что использование средств коррекции микробиоценоза является универсальным назначением для пациентов с метаболическим синдромом вне зависимости от отсутствия или наличия моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушений акта дефекации с учетом того, что система доказательств ключевой роли нарушений микробиоты кишечника в развитии и прогрессировании ожирения в настоящее время является общепризнанной.

В свою очередь дополнение рекомендаций по модификации образа жизни и питания больных метаболическим синдромом назначением психофармакокорректирующей терапии позитивно влияет на купирование повышенных уровней тревожности, депрессии, оптимизирует взаимодействие в системе «врач-пациент», повышает приверженность к проводимому лечению, а как следствие способствует повышению качества жизни.

В качестве резюме хотелось бы акцентировать внимание на то, что в ходе представленной работы нами были подтверждены и уточнены уже имеющиеся факты сопряженности метаболического синдрома с поражением гастроэнтерологических органов-мишеней, состоянием кишечной микробиоты, пищевыми ад-

дикциями и получены принципиально новые данные, касающиеся ассоциации метаболического синдрома с микробными маркерами микробиоты кишечника, рядом патогенетически актуальных гормонов (лептин, серотонин, мелатонин) и нутритивных факторов (биоэлементы, витамин E, полиненасыщенные жирные кислоты), а также нарушением регулярного правильного циркадианного ритма кишечника.

Комплексное изучение указанных выше параметров позволило выделить новый гастроэнтерологический кластер метаболического синдрома в виде двигательных расстройств и нарушений микробиоты кишечника, объяснить эволюцию изменений от нарушений акта дефекации по типу констипаций до диареи по мере прогрессирования метаболического синдрома и включения в патологический процесс дополнительных факторов с сильным модулирующим потенциалом.

Представляется, что изложенные факты способствуют логическому предсказуемому сближению полученных связей кардиологического, эндокринологического и гастроэнтерологического подходов в рамках единого терапевтического направления – с одной стороны, и исчерпывающе отвечают нуждам практической медицины – с другой.

**ВЫВОДЫ:**

1. Установлено, что у преобладающего числа пациентов с метаболическим синдромом (64% больных) диагностируются моторно-эвакуаторные расстройства кишечника с нарушением акта дефекации, которые зависят от пола и возраста. У пациентов с отсутствием данных нарушений достоверно чаще наблюдается правильный регулярный ритм с опорожнением кишечника в утренние часы ( $p < 0,0001$ ).
2. Двигательные расстройства кишечника с нарушением акта дефекации разного типа у пациентов с метаболическим синдромом следует рассматривать как новый гастроэнтерологический кластер синдрома, характеризующийся фазным течением: первичной манифестацией в виде моторно-эвакуаторных расстройств с нарушением акта дефекации по типу запоров и последующей трансформацией в нарушения по типу поносов. Моторно-эвакуаторные расстройства кишечника и нарушения акта дефекации по типу запоров сопряжены с наличием неалкогольной жировой болезни печени, в то время как нарушения по типу поносов - с неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы ( $p < 0,0001$ ) с явлениями внешнесекреторной недостаточности органа умеренной степени выраженности ( $p < 0,05$ ).
3. Установлено, что у больных с метаболическим синдромом выявляются характерные изменения в составе микробиоты кишечника, проявляющиеся в увеличении общего количества микробных маркеров, условно-патогенной флоры за счет уровня анаэробов, уменьшения микробных маркеров облигатной микрофлоры и нормобиоты, понижением коэффициента отношения полезной флоры к условно-патогенной флоре, повышением коэффициента анаэробной флоры к аэробной. При моторно-эвакуаторных расстройствах кишечника и нарушении акта дефекации по типу поносов отмечается высокий уровень *Peptostreptococcus anaerobius*, а также *Flavobacterium*.

4. У пациентов с метаболическим синдромом имеет место снижение уровней селена, меди и цинка, концентрации витамина Е, что снижает антиоксидантную защиту организма. При этом уровни полиненасыщенных жирных кислот в сравниваемых группах были в пределах референсных значений.
5. У всех пациентов с метаболическим синдромом имеет место понижение уровней 6-сульфатоксимелатонина, серотонина и повышение уровня лептина, взаимосвязанные с наличием или отсутствием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника, характером двигательных расстройств и нарушениями пищевого поведения.
6. У пациентов с метаболическим синдромом определяются нарушения психоэмоциональной сферы, взаимосвязанные с особенностями моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и акта дефекации, которые оказывают влияние на снижение показателей физического компонента качества жизни.
7. У молодых пациентов с наличием диареи чаще развивается инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (12,7%, при  $p < 0,05$  и 10,3% случаев соответственно). Помимо более молодого возраста (в среднем на 4 года моложе больных с нормальным стулом и наличием запоров) данная группа характеризуется более ранней манифестацией метаболического синдрома с большей степенью ожирения и более высокими показателями массы тела, индекса массы тела, окружности живота, окружности талии, а также индекса соотношения окружность талии/ окружность бедер.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. Необходимо проводить оценку двигательных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации у больных с метаболическим синдромом с учетом количества актов дефекаций в неделю, консистенции стула по визуально-аналоговой Бристольской шкале, боли или другого субъективного дискомфорта в процессе акта дефекации, необходимости использования слабительных средств при отсутствии самостоятельного стула, частоты применения слабительных препаратов с целью последующей оптимизации подходов терапии.
2. Пациентам с метаболическим синдромом с двигательными расстройствами кишечника с нарушением акта дефекации для прогнозирования течения заболевания следует осуществлять оценку уровней витамина Е, железа, селена, цинка, меди с целью коррекции антиоксидантной защиты организма.
3. Пациентам с метаболическим синдромом с двигательными расстройствами кишечника с нарушениями акта дефекации необходимо определять состав кишечной микробиоты и проводить коррекцию кишечного микробиоценоза.
4. Комплексный анализ особенностей пищевого поведения и пищевых предпочтений у пациентов с метаболическим синдромом с учетом двигательных расстройств кишечника и нарушений акта дефекации следует выполнять с использованием EAT-26, DEBQ тестов.
5. Всем пациентам с метаболическим синдромом с моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника с нарушением акта дефекации необходимо оценивать особенности психологического статуса с использованием опросника HADS с последующей коррекцией выявленных нарушений.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

СРБ – С-реактивный белок

АГ – артериальная гипертония, артериальная гипертензия

АД – Артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

Без МЭ нарушений - без моторно-эвакуаторных нарушений

ВНОК - Всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГИ – гиперинсулинемия

ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДАД – Диастолическое артериальное давление

ЖК - жирные кислоты

ЖКБ - желчнокаменная болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

КЖ – качество жизни

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

МКБ - Международная классификация болезней

МС - метаболический синдром

НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

НАЖБПЖ - неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы

НАСГ - неалкогольный стеатогепатит

НТГ - нарушение толерантности к глюкозе

ОБ – окружность бедер

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт)

ОТ – окружность талии

ОТ/ ОБ – индекс соотношения окружности талии к окружности бедер

ПГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест

РАН – Российская академия наук

САД - Систолическое артериальное давление

СД - Сахарный диабет

СД 2 типа – сахарный диабет второго типа

СОАС - Синдром обструктивного апноэ сна

ССЗ - Сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – Триглицериды

ТКС - толщина кожно-жировых складок

ХС – Холестерин

ЭГЭГ - периферическая электрогастроэнтерография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акимова, Е.В. Динамика основных факторов риска ишемической болезни сердца в открытой популяции Тюмени / Е.В. Акимова, В.В. Гафаров, В.А. Кузнецов // Терапевтический Архив. – 2005. – № 77. – С. 31–35.
2. Александров, О.В. Метаболический синдром / О.В. Александров, Р.М. АLEXИНА, С.П. Григорьев [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 6. – С. 50-55.
3. Александровский, Ю.А. Пограничные психические расстройства: учебное пособие / Ю.А. Александровский. – М.: Медицина, 2000. – 301 с.
4. Александровский, Ю.А. Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение / Ю.А. Александровский. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 240 с.
5. Алексеева, Н.С. Взаимосвязь нарушений пищевого поведения с уровнем мелатонина и серотонина при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова, Е.В. Белобородова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – №4 (93). – С. 39–44.
6. Алешина, Е.И. Особенности моторной функции желудочно-кишечного тракта у детей с ожирением / Е.И. Алешина, В.П. Новикова, С.Д. Шоферова, [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т.12, № 5. – С. 50-54.
7. Алмазов, В.А. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / В.А. Алмазов, Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто [и др.]. – СПб: СПбГМУ, 1999. – 208 с.
8. Аметов, А.С. Сахарный диабет 2 типа проблемы и решения / А.С. Аметов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 704 с.
9. Анисимова, Е.В. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор) / Е.В. Анисимова, И.В. Козлова, С.В. Волков [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 851-856.

10. Аничков, Н.Н. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии атеросклероза / Н.Н. Аничков. – М.: Русский врач, 1915. – №8. – С. 184.
11. Ахмеджанов, Н.М. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в РФ: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение / Н.М. Ахмеджанов, С.А. Бутрова, И.И. Дедов [и др.] // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. – 2010. – №2. – С. 6-13.
12. Балаболкин, М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 751 с.
13. Балаболкин, М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2 / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Сахарный диабет. – 2001. – №1 (14). – С. 28-36.
14. Балаболкин, М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 6. – С. 29-34.
15. Барановский, А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина. – СПб: Питер, 2000. – 224 с.
16. Безбах, В.Н. Стратегия лечения и обособленности клиники психических расстройств и психосоциальных проблем у больных сахарным диабетом. Социально–психические аспекты сахарного диабета / В.Н. Безбах // Международный эндокринологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 22–24.
17. Благосклонная, Я.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто, Е.И. Красильникова // Русский Медицинский Журнал. – 2001. – Т. 9, №2. – С. 67-71.
18. Благосклонная, Я.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / Я.В. Благосклонная, Е.И. Красильникова, Е.В. Шляхто // Ученые записки. – 2002. – Т. IX, № 3. – С. 111–115.

19. Благосклонная, Я.В. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома (Часть 1) / Я.В. Благосклонная, Е.И. Красильникова, А.Ю. Бабенко // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 1998. – Т. 6, № 4. – С. 43–49.
20. Благосклонная, Я.В. Туловищное ожирение и инсулинорезистентность – ключевое звено метаболического сердечно-сосудистого синдрома / Я.В. Благосклонная, Е.И. Красильникова, Е.В. Шляхто // Сахарный диабет. – 2003. – № 1. – С. 12–15.
21. Благосклонная, Я.В. Эндокринология: учебник для мед. вузов / Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто, А.Ю. Бабенко. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 400 с.
22. Бокарев, И.Н. Дисметаболическая симптоматическая артериальная гипертония и дисметаболическая болезнь / И.Н. Бокарев, О.И. Шубина // Клиническая медицина. – 2009. – Т. 87, № 8. – С. 67-71.
23. Бокарев, И.Н. Лечение артериальной гипертонии у больных метаболическим синдромом путем подбора специальной диеты / И.Н. Бокарев, О.И. Шубина, Е.В. Александрова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т. 2, №4. – С. 62-66.
24. Бокарев, И.Н. Метаболический синдром / И.Н. Бокарев // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 8. – С. 71-76.
25. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, В. Серриуса; пер. с англ. под ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с.
26. Бондаренко, В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации / В.М. Бондаренко. – М.: Триада, 2011. – 84 с.
27. Броновец, И.Н. Метаболический синдром и его лечение / И.Н. Броновец // Здравоохранение. – 2003. – № 6. – С. 36-40.
28. Буеверов, А.О. «Жирная печень»: причины и последствия / А.О. Буеверов // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 9. – С. 74-78.

29. Бутрова, С.А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома / С.А. Бутрова, Ф.Х. Дугоева // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 10-16.
30. Бутрова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Русский Медицинский Журнал. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 56-60.
31. Ванчакова, Н.П. Метаболический синдром с позиции пограничной психиатрии / Н.П. Ванчакова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – Т. XX, №2. – С. 8-11.
32. Воевода, М.И. Распространенность метаболического синдрома у жителей Новосибирска в возрасте от 25 до 45 лет / М.И. Воевода, Н.А. Ковалькова, Ю.И. Рагино [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 10. – С. 51-56.
33. Вознесенская, Т.Г. Типология нарушений пищевого поведения и эмоционально-личностные расстройства при первичном ожирении и их коррекция: [В кн.: Ожирение] / Т.Г. Вознесенская; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. С. 234–271.
34. Гайнулин, Ш.М. Сочетаемость коррегируемых факторов риска у больных с артериальной гипертонией, выявленной при целевой диспансеризации / Ш.М. Гайнулин, Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4 (60). – С. 51-53.
35. Гайнулин, Ш.М. Частота повышенного индекса массы тела при проведении целевой диспансеризации по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний у населения г. Москвы / Ш.М. Гайнулин, Л. Б. Лазебник, В.Н. Дроздов // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 3 (59). – С. 30-33.
36. Головенко, О.В. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки / О.В. Головенко, И.Л. Халиф, А.О. Головенко // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 3. – С. 20-29.

37. Горохова, С.Г. Суточное мониторирование артериального давления. Особенности у больных сахарным диабетом и артериальной гипертонией / С.Г. Горохова, Е.Г. Старостина, А.А. Аракелянц. – М. : НЬЮДИАМЕД, 2006. – 52 с.
38. ГОСТ Р 53434-2009. Национальный стандарт Российской Федерации Принципы надлежащей лабораторной практики. – Введ. 2010 - 03 - 01. – М.: Стандартиформ, 2010. – 12 с.
39. Григорьев, П.Я. Клиническая гастроэнтерология: Учебник для студентов мед. ВУЗов, врачей и курсантов учреждений последипломного образования / П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 645 с.
40. Григорьев, П.Я. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии: Методическое пособие / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко. – М., 2000. – 16 с.
41. Гротель, Д.М. О некоторых этиологических факторах атеросклероза на основании сопоставления результатов специального анамнестического, клинического и патологоанатомического изучения 134 случаев / Д.М. Гротель, Е.Е. Быховская, М.М. Павлова [и др.] // Клиническая медицина. – 1940. – №1. – С. 34.
42. Дедов, И.И. Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – 1. – С. 6-13.
43. Демидова, Т.Ю. Современные возможности лечения ожирения у больных сахарным диабетом 2 типа / Т.Ю. Демидова, А.С. Аметов, А.В. Селиванова [и др.] // Русский Медицинский Журнал. – 2005. – № 6. – С. 361.
44. Демичева, Т.П. Анализ медицинской эффективности некоторых методов лечения ожирения / Т.П. Демичева // Русский Медицинский Журнал. – 2018. – №1 (I). – С. 40-43.

45. Джериева, И.С. Связь между содержанием инсулина, лептина и мелатонина у больных с метаболическим синдромом / И.С. Джериева, С.И. Рапорт, Н.И. Волкова // Клиническая медицина. – 2011. – № 6. – С. 46–49.
46. Дзучкоев, С.Г. Перекисное окисление липидов и антиокислительная защита мембран клеток при сахарном диабете / С.Г. Дзучкоев, З.О. Карсанова, А.Е. Турина // НИИ медико-биологических проблем ВНЦ РАН и Правительства Алания. – 2017. – Т.20, № 36. – С.7-12.
47. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола. / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева // Фарматека. - 2010. - № 15. - С. 28-33.
48. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. / О.М. Драпкина, А.А. Яфарова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2017. - Т. 13, № 5. - С. 645-650.
49. Драпкина, О.М. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. / О.М. Драпкина, Т.А. Деева, Н.П. Волкова [и др.] // Терапевтический архив. - 2014. - Т. 86, № 10. - С. 116-123.
50. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. – СПб.: Издательство Медицинская пресса, 2006. – 400 с.
51. Здравоохранение в России. 2017: [Стат.сб.]. – М.: Росстат, 2017. – 170 с.
52. Зимин, Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х / Ю.В. Зимин // Кардиология. – 1998. – №6. – С. 71–81.
53. Ивашкин, В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Феде-

- рации: результаты исследования DIREG 2 / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев [и др.] // Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2015. – №6. – С. 31-41.
54. Ивашкин, В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, Ю.О. Шульпекова. – М.: ООО «Издательский дом «М - Вести», 2009. – 20 с.
55. Ивашкин, В.Т. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение / В.Т. Ивашкин, О.С. Шифрин, И.А. Соколова // Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 4. – С. 32-37.
56. Ивлева, А.Я. Избыточный вес и ожирение — проблема медицинская, а не косметическая / А.Я. Ивлева, С.Г. Бурков // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 3. – С. 15-19.
57. Ильинский, Б.В. Липиды крови у больных атеросклерозом / Б.В. Ильинский // Клиническая медицина. – 1940. – №1. – С. 88.
58. Исаков, В.А. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) / В.А. Исаков, С.В. Морозов, Е.С. Ставраки, Р.М. Комаров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №1. – С. 20-30.
59. Калашникова, М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения / М.Ф. Калашникова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №55. – С. 52-63.
60. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1232 с.
61. Клебанова, Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин // Лечащий Врач. – 2010. – №11. – С. 27.
62. Климов, А.Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева // Вопросы медицинской химии. – 1997. – Т. 43, №1. – С. 58.

63. Кобалава, Ж.Д. Метаболический синдром: принципы лечения / Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева // Русский Медицинский Журнал. – 2005. – Т. 13, №7. – С.451-458.
64. Ковалева, Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса в патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю.В. Ковалева // Артериальная гипертензия. – 2015. – №21 (4). – С. 356–370.
65. Козиолова, Н.В. Оптимизация критериев метаболического синдрома – Российский институт метаболического синдрома – согласованная позиция / Н.В. Козиолова, А.О. Конради // Артериальная гипертензия – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 1-3.
66. Колопкова, Т.А. Метаболический синдром – пандемия XXI века / Т.А. Колопкова, В.В. Блинова, Ю.И. Скворцов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – №3 (21). – С. 130-134.
67. Конради, А.О. Молодой и пожилой пациент с артериальной гипертензией: особенности лечения / А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 406-414.
68. Консенсус по критериям метаболического синдрома / Международная федерация диабета (IDF) // Ожирение и метаболизм. – 2005. – Т. 2, № 3. – С. 47–49.
69. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение / Н.М. Ахмеджанов, С.А. Бутрова, И.И. Дедов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2010. – № 5. – С. 27-32.
70. Константинов, В.В. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди мужского населения в городах разных регионов / В.В. Константинов, А.Д. Деев, А.В. Капустина [и др.] // Кардиология. – 2002. – Т. 42, №10. – С. 45-49.

71. Корочина, И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома / И.Э. Корочина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 1. – С. 26-37.
72. Костюкевич, О.И. Современные представления о микробиоценозе кишечника. Дисбактериоз и методы его коррекции / О.И. Костюкевич // Русский Медицинский Журнал. – 2007. – №28. – С. 2176-2182.
73. Коц, Я.И. Качество жизни у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Я.И. Коц, Р.А. Либис // Кардиология. – 1993. – № 5. – С. 66-77.
74. Кравчук, Е.Н. Экспериментальные модели метаболического синдрома / Е.Н. Кравчук, М.М. Галагудза // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, №5. – С. 377-383.
75. Кравчук, Е.Н. Регуляция метаболических процессов, опосредованная кишечной микрофлорой / Е.Н. Кравчук, А.Е. Неймарк, Е.Н. Гринева [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – Т.19, №4. – С. 280-285.
76. Красильникова, Е.И. Взаимосвязь инсулинорезистентности и артериальной гипертензии / Е.И. Красильникова, Т.А. Винник, В.В. Агеева, Е.В. Шляхто // Актуальные вопросы эндокринологии: Тез. докл. Рос. конф., посвященной 100-летию В.Г. Баранова. – СПб., 2000. – С. 134.
77. Красильникова, Е.И. Механизмы развития артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом / Е.И. Красильникова, Е.И. Баранова, Я.В. Благосклонная [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, №5. – С. 405-414.
78. Красильникова, Е.И. Роль туловищного ожирения в механизмах развития метаболического сердечно-сосудистого синдрома / Е.И. Красильникова, Е.В. Шляхто, Я.В. Благосклонная // Бюллетень Научно-исследовательского института кардиологии им. В.А. Алмазова. – 2005. – Т. 3. – С. 66-67.
79. Кремлева, О.В. Биопсихосоциальный подход как основной принцип организации медико-психологической помощи населению / О.В. Кремлева, В.Л. Лозовой // Психотерапия: от теории к практике. – 1995. – № 1. – С. 42-52.

80. Кудряшова, И.В. Прогностическая значимость критерия качества жизни у больных хроническим панкреатитом в оценке течения заболевания / И.В. Кудряшова // Сборник материалов международной конференции «Исследование качества жизни в медицине» 3-5 октября, 2002 г. – СПб., 2002 – С. 174-177.
81. Кылбанова, Е.С. 10-летние тренды показателей массы тела у мужчин и женщин Новосибирска (1985 - 1995 гг.) / Е.С. Кылбанова, С.К. Малютина, В.Н. Насонова [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, №3. – С. 64-67.
82. Кылбанова, Е.С. Избыточная масса тела и ожирение среди пришлого городского населения Якутии / Е.С. Кылбанова, Л.В. Щербакова, Г.И. Симонова [и др.] // Перспективы Российской кардиологии: тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2005. – С. 184.
83. Лазебник, Л.Б. Метаболический синдром / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская, Е.Г. Егорова // Гепатология. – 2004. – №2. – С. 4–14.
84. Лазебник, Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.
85. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – №7. – С.48-61.
86. Логинов, А.С. Болезни кишечника / А.С. Логинов, А.И. Парфенов. – М.: Медицина, 2000. – 158 с.
87. Маколкин, В.И. Метаболический синдром: современные представления / В.И. Маколкин, Д.А. Напалков. – М.: Миклош, 2012. – 110 с.
88. Малкина-Пых, И.Г. Терапия пищевого поведения / И.Г. Малкина-Пых. – М.: «Эксмо», 2007. – 1040 с.
89. Малютина, С.К. Десятилетние тренды и когортное исследование конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской си-

- бирской популяции (по материалам проекта ВОЗ Monica): автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / С.К. Малютина. – Новосибирск, 2001. – 57 с.
90. Мамедов, М.Н. Компоненты метаболического синдрома у больных артериальной гипертонией / М.Н. Мамедов, Н.В. Перова, В.А. Метельская [и др.] // Кардиология. – 1997. – № 12. – С. 37-41.
91. Мамедов, М.Н. Метаболический синдром – больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения: Пособие для врачей / М.Н. Мамедов. – М.: Верваг фарма, 2006. – 48 с.
92. Мамедов, М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома / М.Н. Мамедов; под ред. академика РАМН Р.Г. Оганова. – М.: Д-р Редди'с, 2004. – 75 с.
93. Мамедов, М.Н. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: монография / М.Н. Мамедов, В.А. Метельская, Р.Г. Оганов [и др.]. – М.: Мед. книга, 2007. – 153 с.
94. Мартиросов, Э.Г. Технология и методы определения состава тела человека / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2006. – 248 с.
95. Мельниченко, Г.А. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова; под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2004. – 456 с.
96. Метаболический синдром / Под редакцией Ройтберга Г.Е. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
97. Методика масс-спектрометрии как способ оценки пристеночной микробиоты кишечника при заболеваниях органов пищеварения : учебно-методическое пособие / Под ред. Г.А. Осипова, В.П. Новиковой. – СПб., 2013. – 96 с.
98. Методика определения микроэлементов в диагностируемых биосубстратах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой: методиче-

- ские рекомендации: утверждены ФЦГСЭН МЗ РФ 26.03.2003 / С.И. Иванов, Л.Г.Подунова, В.Б.Скачков [и др.]. – М.: ФЦГСЭН МЗ РФ. – 2006. – 24 с.
99. Мечников, И.И. Этюды оптимизма / И.И. Мечников. – М.: Наука, 1988. – 328 с.
100. Миняйлова, Н.Н. Социально-генетические аспекты ожирения / Н.Н. Миняйлова // Педиатрия. – 2001. – № 2. – С. 83–86.
101. Мишарина, Е.В. Ожирение и репродуктивная система женщины: пособие для врачей / Е.В. Мишарина, Н.В. Боровик, В.В. Потин. – СПб: Н–Л, 2010. – 68 с.
102. Мкртумян, А.М. Метаболический синдром / А.М. Мкртумян // Справочник поликлинического врача. – 2007. – Т. 8. – С. 6-30.
103. Мкртумян, А.М. Ожирение – проблема XXI века. Пути решения / А.М. Мкртумян // Русский Медицинский Журнал. – 2005. – Т. 13, № 7. – С. 51-448.
104. Мычка, В.Б. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома / В.Б. Мычка, И.Е. Чазова // Consilium medicum. – 2006. – №8 (5). – С. 46-50.
105. Мясников, А.Л. О холестериневой теории атеросклероза / А.Л. Мясников // Медицинский Журнал. – 1927.– №2. – С. 91.
106. Национальные клинические рекомендации. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний / Под ред. акад. РАН Е.В. Шляхто – СПб., 2017. – 164 с.
107. Никитин, Ю.П. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) / Ю.П. Никитин, Г.Р. Казека, Г.И. Симонова // Кардиология. – 2001. – Т. 9. – С. 37-40.

108. Никитин, Ю.П. Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке / Ю.П. Никитин, М.И. Воевода, Г.И. Симонова // Вестник РАМН. – 2012. – Т. 1. – С. 66-74.
109. Новик, А.А. Качество жизни больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки России. / А.А. Новик, Т.И. Ионова. В.А. Шуваев, др. // Исследование качества жизни в медицине: материалы научной конференции. – СПб., 2000. – С. 97–98.
110. Новик, А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. П. Кайнд. – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – 140 с.
111. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М. : «ОЛМА-ПРЕСС» Звездный мир, 2002. – 320 с.
112. Новикова, В.П. Состояние поджелудочной железы при метаболическом синдроме у детей / В.П. Новикова, Е.А. Усыченко, Е.И. Алешина [и др.] // Лечащий Врач. – 2011. – № 7. – С. 71-73.
113. Нуллер, Ю.Л. Тревога и ее терапия / Ю.Л. Нуллер // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 4-6.
114. Оганов, Р.Г. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study / Р.Г. Оганов, А.А. Александров // Русский Медицинский Журнал. – 2002. – Т. 10, №11. – С. 486-491.
115. Оганов, Р.Г. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза / Р.Г. Оганов, М.Н. Мамедов, И.Е. Колтунов // Врач. – 2007. – № 3. – С. 3-7.
116. Оганов, Р.Г. Современные представления о метаболическом синдроме: понятие, эпидемиология, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета / Р.Г. Оганов // Международный эндокринологический журнал. – 2008. – №6 (18). – С. 15–21.

117. Оганов, Р.Г. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией / Р.Г. Оганов, Н.В. Перова, М.Н. Мамедов [и др.] // Терапевтический архив. – 1998. – №12. – С. 19-23.
118. Огарков, М.Ю. Распространенность компонентов метаболического синдрома у коренного и некоренного населения Горной Шории / М.Ю. Огарков, О.Л. Барабаш, Я.В. Казачек [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – №1. – С. 108-111.
119. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: Монография / Под ред. О.Г. Хурцилавы, Н.Н. Плужникова, Я.А. Накатиса. – СПб.: Изд. СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. – 340 с.
120. Осадчук, М.А. Современные подходы к лечению гиперхолестеринемии у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом и хроническим неалкогольным стеатогепатитом. / Осадчук М.А., Буторова Л.И., Солоденкова К.С. [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2014. - Т. 19, № 7. - С. 105-109.
121. Осадчук, М.А. Терапия билиарного сладжа у больных с метаболическим синдромом. / М.А. Осадчук, Н.В. Киреева, Д.В. Балашов [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. - 2018. - № 2 (20). - С. 28-31.
122. Осипов, Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах: [В кн: Химический анализ в медицинской диагностике] / Г.А. Осипов. – М.: Наука, 2010. – С. 293-368.
123. Панков, Ю.А. Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половой созреванию и другие физиологические функции / Ю.А. Панков // Биохимия. – 1999. –Т. 64, №6. – С. 725-734.
124. Парфенов, А.И. Дисбактериоз кишечника / А.И. Парфенов, Г.А. Осипов, И.Н. Ручкина // Справочник поликлинического врача. – 2003. – № 3. – С. 14-17.

125. Парфенов, А.И. Дисбиоз кишечника и его лечение / А.И. Парфенов, В.М. Бондаренко // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 6. – С. 41-46.
126. Парфенов, А.И. Регуляция соотношения между нормальной и патологической микрофлорой кишечника / А.И. Парфенов, В.М. Бондаренко // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2009. – № 2. – С. 67-70.
127. Парфенов, А.И. Симбионтное пищеварение в свете теории А.М. Уголева о пищеварительно-транспортном конвейере / А.И. Парфенов, В.В. Чернин, В.М. Бондаренко, О.В. Рыбальченко // Русский Медицинский Журнал. – 2014. – № 15. – С. 1088.
128. Плоскирева, А.А. Системный подход к оценке микробиоценоза желудочно-кишечного тракта при острых кишечных инфекциях у детей [Электронный ресурс] / А.А. Плоскирева, А.В. Горелов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22040>.
129. Померанцев, В.П. Качество жизни у больных инфарктом миокарда / В.П. Померанцев, А.Б. Хадзегова // Кардиология. – 1996. – № 3. – С. 70-74.
130. Проект рекомендаций экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома (3-й пересмотр) / под ред. Мычка Б.В. – М., 2013. – 103 с.
131. Пустовит, Е.В. Пищевые предпочтения и нарушения пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом / Е.В. Пустовит, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // Дневник Казанской Медицинской Школы. – 2017. – №IV (XVII). – С. 119-123.
132. Разрешение ФС 2010/038. Оценка микрoэкологического статуса человека методом хромато- масс-спектрометрии / В.М. Баранов, Г.А. Осипов, Л.Н. Мухамедиева [и др.]; разрешение выд. на имя Учр. РАН Гос. Научного центра РФ – Института медико-биологических проблем РАН. – выд. 24.02.2010.

133. Райгородский, Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: Учебное пособие / Д.Я. Райгородский. – Самара: Издательский дом «Бахрам-М», 2006. – 672 с.
134. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: Клинические рекомендации / под ред. И.Е. Чазовой. – М.: 2013. – 43 с.
135. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии / Европейское общество по артериальной гипертензии, Европейское общество кардиологов // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 65-90.
136. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Практическая медицина. – 2010. – № 5 (44). – С. 81-101.
137. Российские рекомендации: Профилактика хронических неинфекционных заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2013. – Т. 12, № 4. – С.75-80.
138. Ротарь, О.П. Распространенность кардиометаболических нарушений, поражения органов-мишеней и механизмы их прогрессирования у офисных работников: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 / Ротарь Оксана Петровна. – СПб., 2016. – 36 с.
139. Ротов, А.В. Агрессия как форма адаптивной психологической защиты у женщин с избыточной массой тела / А.В. Ротов, М.А. Гаврилов, А.В. Бобровский [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 1999. – №1. – С. 81-83.
140. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М.А. Базарновой. – Киев: Б.И., 1981. – 234 с.
141. Савельева, Л.В. Современная концепция лечения ожирения / С.В. Савельева // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 51-56.
142. Свиричев, Ю.В. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна и метаболический сердечно-сосудистый синдром – есть ли связь? / Ю.В. Свиричев

- ев, О.П. Ротарь, Н.Э. Звартау [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2005. – Т. 12, №3. – С. 66-71.
143. Семичов, С.Б. Предболезненные психические расстройства / С.Б. Семичов. – Л.: Медицина, Ленинградское отделение, 1987. – 181 с.
144. Симаненков, В.И. Онтогенетическая концепция психосоматических расстройств / В.И. Симаненков // Психосоматическая медицина: сборник тезисов I международного конгресса. – СПб.: Изд-во ООО Медлайн-Медиа, 2006. – С. 5-10.
145. Симаненков, В.И. От теории психосоматической медицины – к терапевтической практике / В.И. Симаненков // Медлайн-экспресс. – 2006. – № 4 (187). – С. 3-7.
146. Симаненков, В.И. Психосоматические аспекты депрессии в общетерапевтической практике / В.И. Симаненков // Клиническое питание. – 2005. – № 4. – С. 27-30.
147. Симонова, Г.И. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов в Сибири. / Г.И. Симонова, Е.А. Печенкина, Л.В. Щербакова [и др.] // Тезисы докладов конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома» – М., 2006. – С.17.
148. Сметник, В.П. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме / В.П. Сметник, И.Г. Шестакова // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 9, №5. – С. 543-546.
149. Смирнова, Г.О. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике. / Г.О. Смирнова, С.В. Силуянов; под ред. профессора В.А. Ступина – М.: Медпрактика-М, 2009 – 20 с.
150. Смулевич, А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей / А.Б. Смулевич. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 256 с.
151. Соусова, Я.В. Нарушение пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом / Я.В. Соусова, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // Медицина: теория и практика. - 2018. – Т. 3, №1. – М91-М92.

152. Спурлок, М. Не ешьте эту книгу! / М. Спурлок; [пер. с англ. Н. Саламашенко]. – СПб.: Амфора, 2005. – 460 с.
153. Старостина, Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике. / Е.Г. Старостина // Русский Медицинский Журнал. – 2004. – Т. 12, № 22. – С. 2-7.
154. Строгий, В.В. Инсулинорезистентность у детей и подростков как основа формирования метаболического синдрома / В.В. Строгий // Здоровоохранение. – 2006. – № 4. – С. 12-14.
155. Ступин, В.А. Функциональная гастроэнтерология. Инструментальные методы исследования: Пособие для врачей. – М.: ИД Медпрактика-М, 2009. – 28 с.
156. Тареев, Е.М. Гипертоническая болезнь. / Е.М. Тареев. – М.: Медгиз, 1948. – 156 с.
157. Ткаченко, Е.И. Питание, микробиоценоз и интеллект человека / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский. – СПб.: Спецлит, 2006. – 590 с.
158. Тутельян, В.А. Новые стратегии в лечебном питании / В.А. Тутельян, Т.С. Попова. – М.: Медицина, 2002. – 141 с.
159. Уголев, А.М. Естественные технологии биологических систем / А.М. Уголев. – Л.: Наука, 1987. – 317 с.
160. Уголев, А.М. Трофология – новая междисциплинарная наука / А.М. Уголев // Вестник АН СССР. – 1980. – № 1. – С.50-61.
161. Уголев, А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций / А.М. Уголев. – Л.: Наука, 1985. – 223 с.
162. Ушакова, Т.И. История развития представлений о метаболическом синдроме / Т.И. Ушакова; под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕД-пресс-информ, 2007. – Глава 1. – С. 9–12.
163. Фадеенко, Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность / Г.Д. Фадеенко, А.Е. Гриднев. – Киев: Здоровье Украины, 2014. – 376 с.

164. Фоминых, Ю.А. Результаты исследования качества жизни больных целиакией взрослых / Ю.А. Фоминых // Сборник тезисов I Международного конгресса «Психосоматическая медицина-2006». – СПб., 2006. – С. 192.
165. Хаммад, Е.В. Анализ причин хронических запоров / Е.В. Хаммад, Г.А. Григорьева // Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2000. – №4. – С. 84-87.
166. Холмогорова, А.Б. Биопсихосоциальный модель как методологическая основа изучения психических расстройств / А.Б. Холмогорова // Социальная и клиническая психиатрия. – 1998. – № 2. – С. 97-104.
167. Циммерман, Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
168. Чазова, И.Е. Основные результаты программы АПРЕЛЬ / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, Ю.Н. Беленков // Consilium medicum. – 2005. – Приложение 2. – С. 18-22.
169. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Раздел VII. / И.Е.Чазова; под ред. акад. РАМН Оганова Р.Г. // Национальные клинические рекомендации ВНОК. – М.: «МЕДИ Экспо», 2009. – С. 251-275.
170. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр) / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, О.А. Кисляк [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. –Т. 8. – № 6, S2. – С. 1-29.
171. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Артериальная гипертензия. – 2007. – № 3. – С. 197-198.
172. Чирков, В.П. Зависимость функциональных показателей организма от гемолитической устойчивости эритроцитов в оценке состояния адаптации / В.П. Чирков, В.П. Бордуновская // Физиология человека. – 1991. – Т. 17, №4. – С. 175-176.

173. Шемеровский, К.А. Хронофизиологический подход к патогенезу внутренних болезней. / К.А. Шемеровский // Всероссийский конгресс к 180-летию выдающегося русского врача-терапевта С.П. Боткина. – 2012. – С. 151.
174. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. В 2 т. Т. 1. Микрофлора человека и животных и её функции / Б.А. Шендеров. – М.: ГРАНТЪ, 1998. – 288 с.
175. Шендеров, Б.А. Микробиоценоз человека и функциональное питание / Б.А. Шендеров // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 4. – С. 78-90.
176. Шендеров, Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома / Б.А. Шендеров. – М.: Дели принт, 2008. – 318 с.
177. Шифрин, О.С. Метаболический синдром и поражения поджелудочной железы / О.С. Шифрин, И.А. Соколина, А.Е. Леонович [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 2. – С. 17-22.
178. Шишкин, А.Н. Ожирение, метаболический синдром и беременность / А.Н. Шишкин // Новые С.-Петербургские врачебные ведомости. – 2011. – № 2. – С. 44-51.
179. Шляхто, Е.В. К вопросу о критериях метаболического синдрома. Значение выбора критерия для оценки распространенности / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, О.П. Ротарь [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 409-412.
180. Шляхто, Е.В. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 95-112.
181. Acharya, S. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis / S. Acharya, S. Navina, V.P. Singh // Pancreatology. – 2014. – №14. – P. 403-408.

182. Acosta, A. Gastrointestinal morbidity in obesity / A. Acosta, M. Camilleri // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2014. – Vol. 1311. – P. 42-56.
183. Adiels, M. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome / M. Adiels, S.O. Olofsson, M.R. Taskinen [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2008. – Vol. 28. – № 7. – P. 1225-1236.
184. Aguilar Salinas, C.A. Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program III definition of the metabolic syndrome: results from a population based survey. (Letter) / C.A. Aguilar Salinas, R. Rojas, F.J. Gomez Perez [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – № 26. – P. 1635.
185. Akbaraly, T.N. Association between Metabolic Syndrome and Depressive Symptoms in Middle-Aged Adults. Results from the Whitehall II study / T.N. Akbaraly // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32, № 3. – P. 499-504.
186. Alam, Z. A Simple Spectrophotometric Method for the Determination of Thio-barbituric Acid Reactive Substances in Fried Fast Foods / Z. Alam, F. Ullah // *Journal of Analytical Methods in Chemistry*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 5.
187. Alberti, K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // *Diabetic Medicine*. – 1998. – Vol. 15, № 7. – P. 539-553.
188. Alberti, K.G. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of Obesity // K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 16. – P. 1640-1645.

189. Alberti, K.G. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, № 9491. – P. 1059-1062.
190. Al-Daghri, N.M. Hyperhomocysteinemia, coronary heart disease, and diabetes mellitus as predicted by various definitions for metabolic syndrome in a hypertensive Saudi population / N.M. Al-Daghri // *Saudi Medical Journal*. – 2007. – № 28. – P. 339-346.
191. Aleksandrova, K. Adult weight change and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition / K. Aleksandrova, T. Pischon, B.V. Buijsse [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2013. – Vol. 49, № 16. – P. 3526-3536.
192. Alexander, C.M. NCEP defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older / C.M. Alexander, P.B. Landsman, S.M. Teutsch [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – № 52. – P. 1210-1214.
193. Amar, J. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment / J. Amar, C. Chabo, A. Waget [et al.] // *EMBO Molecular Medicine*. – 2011. – № 3 – P.559-572.
194. Anand, S.S. For the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups: Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples Investigators. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease / S.S. Anand, Q. Yi, H. Gerstein [et al.] // *Circulation*. – 2003. – № 108. – P. 420-425.
195. Angulo, P. Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo // *The New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346, № 16. – P. 1221-1231.
196. Angulo, P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo // *Annals of Hepatology*. – 2002. – № 1. – P. 12-19.

197. Anitha, M. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-like receptor 4 signaling / M. Anitha, M. Vijay-Kumar, S. Sitaraman [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 143. – P. 1006-1016.
198. Ardern, C.I. Revised Adult Treatment Panel III guidelines and cardiovascular disease mortality in men attending a preventive medical clinic / C.I. Ardern, P.T. Katzmarzyk, J. Janssen [et al.] // *Circulation*. – 2005. – № 112. – P. 1478-1485.
199. ARIC Investigators: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / ARIC Investigators // *American Journal of Epidemiology*. – 1989. – № 129. – P. 687-702.
200. Arrieta, M.C. Alterations in intestinal permeability / M.C. Arrieta, L. Bistritz, J.B. Meddings // *Gut*. – 2006. – № 55. – P. 1512-1520.
201. Ashwell, M. The health of the nation target for obesity / M. Ashwell // *International Journal of Obesity*. – 1994. – Vol. 18. – P. 837-840.
202. Assmann, G. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations / G. Assmann, R. Guerra, G. Fox [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2007. – № 99. – P. 541-548.
203. Athyros, V.G. Prevalence of vascular disease in metabolic syndrome using three proposed definitions / V.G. Athyros, E.S. Ganotakis, M.S. Elisaf [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 117, № 2. – P. 204-210.
204. ATP-III. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) / Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults // *Journal of the American Medical Association*. – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2486-2497.
205. Avogaro, P. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes / P. Avogaro, M. Crepaldi // *Diabetologia*. – 1965. – Vol. 1. – P. 137.

206. Azizi, F. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study / F. Azizi, P. Salehi, A. Etemadi [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2003. – № 61. – P. 29-37.
207. Backhed, G. Coordinated regulation of the metabolome and lipidome at the host-microbial interface / G. Backhed, P.A. Crawford // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2010. – Vol. 1801. – P. 240-245.
208. Bailey, M.B. Morbid obesity and diverticulitis: results from the ACS NSQIP dataset / M.B. Bailey, D.L. Davenport, L. Procter [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2013. – Vol. 217, № 5. – P. 874-880.
209. Balkau, B. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) / B. Balkau, M.A. Charles // *Diabetic Medicine*. – 1999. – № 16. – P. 442-443.
210. Balkau, B. Diabetes as a risk factor for sudden death / B. Balkau, X. Jouven, P. Ducimetière [et al.] // *The Lancet*. – 1999. – Vol. 9194, № 354. – P. 1968-1969.
211. Balkau, B. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR) / B. Balkau, M.A. Charles, T. Drivsholm [et al.] // *Diabetes and Metabolism*. – 2002. – № 28. – P. 364-376.
212. Bartosińska, E. GC-MS and LC-MS approaches for determination of tocopherols and tocotrienols in biological and food matrices / E. Bartosińska, M. Buszewska-Forajta, D. Siluk // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2016. – № 127. – P. 156-169.
213. Baumgart, D.C. Intestinal barrier function / D.C. Baumgart, A.U. Dignass // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2002. – Vol. 5. – P. 685-694.
214. Bedogni, G. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 44-52.

215. Beer Borst, S. Obesity and other health determinants across Europe: the EUR-ALIM project / S. Beer Borst, A. Morabia, S. Hercberg [et al.] // *Journal of Epidemiology and Community Health*. – 2000. – № 54. – P. 424-430.
216. Bellentani, S. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy / S. Bellentani, G. Saccoccio, F. Masutti [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 132. – P. 112-117.
217. Benetos, A. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome / A. Benetos, F. Thomas, B. Pannier [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 102. – P. 188-191.
218. Bernardes-Silva, C.F. UDCA improves experimental ileitis counteracting intestinal barrier dysfunction and oxidative stress / C.F. Bernardes-Silva, A. Damian, A.M. Sipahi [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2004. – № 49. – P. 1569-1574.
219. Bernstein, H. Unique dietary-related mouse model of colitis / H. Bernstein, H. Holubec, C. Bernstein [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2006. – № 12. – P. 278-293.
220. Bertrand, R.L. A Western diet increases serotonin availability in rat small intestine / R.L. Bertrand, S. Senadheera, I. Markus [et al.] // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 2011. – № 152. – P. 36-47.
221. Bianchini, F. Effect of dietary fat, starch and cellulose on fecal bile acids in mice / F. Bianchini, G. Caderni, P. Dolaro [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 1989. – № 119. – P. 1617-1624.
222. Bibbo, S. The role of diet on gut microbiota composition / S. Bibbo, G. Ianiro, V. Giorgio, F. Scaldferri, L. Masucci, A. Gasbarrini [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2016. – №20. – P. 4742-4749.
223. Biddinger, S.B. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones / S.B. Biddinger, J.T. Haas, B.B. Yu [et al.] // *Nature Medicine*. – 2008. – Vol. 7, № 14. – P. 778-782.

224. Bird, C.L. Obesity, weight gain, large weight changes, and adenomatous polyps of the left colon and rectum / C.L. Bird, H.D. Frankl, E.R. Lee [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 1998. – Vol. 147, № 7. – P. 670-680.
225. Bjorntorp, P. Abdominal obesity and the development of noninsulin-dependent diabetes mellitus / P. Bjorntorp // *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews*. – 1988. – Vol. 4, № 6. – P. 615-622.
226. Blaser, M.J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome / M.J. Blaser // *Science*. – 2016. – Vol. 352. – P. 544-545.
227. Blaser, M.J. What are the consequences of the disappearing human microbiota? / M.J. Blaser, S. Falkow // *Nature Reviews Microbiology*. – 2009. – №7. – P. 887-894.
228. Blaut, M. Intestinal microbiota and obesity / M. Blaut, S. Klaus // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2012. – № 209. – P. 251-273.
229. Bloomgarden, Z.T. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome: 25–26 August 2002, Washington, DC / Z.T. Bloomgarden // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 933-999.
230. Boesmans, W. Cannabinoid receptor 1 signalling dampens activity and mitochondrial transport in networks of enteric neurons / W. Boesmans, K. Ameloot, V. van den Abbeel [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2009. – № 21. – P. 958-977.
231. Boirivant, M. The mechanism of action of probiotics / M. Boirivant, W. Strober // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 23, № 6. – P. 679-692.
232. Bonilla, S. Obesity predicts persistence of pain in children with functional gastrointestinal disorders / S. Bonilla, D. Wang, M. Saps // *International Journal of Obesity*. – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 517-521.
233. Booth, C. Sir Harold Himsworth / C. Booth // *Proceedings of the American Philosophical Society*. – 1997. – Vol. 141, №1. – P. 85-87.

234. Borak, J. Obesity and the workplace / J. Borak // *Occupational Medicine*. – 2011. – Vol. 61. – P. 220-222.
235. Bouguerra, R. Prevalence of metabolic abnormalities in the Tunisian adults: a population based study / R. Bouguerra, L. Ben Salem, H. Alberti // *Diabetes and Metabolism*. – 2006. – V.32. – P. 215-221.
236. Bradlow, H.L. Obesity and the gut microbiome: pathophysiological aspects / H.L. Bradlow // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. – 2014. – №17. – P. 53-61.
237. Brignardello, J. Pilot study: alterations of intestinal microbiota in obese humans are not associated with colonic inflammation or disturbances of barrier function / J. Brignardello, P. Morales, E. Diaz [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2010. – № 32. – P. 1307-1314.
238. Brun, P. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis / P. Brun, I. Castagliuolo, Di Leo [et al.] // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2007. – № 292. – P. 518-525.
239. Brunzell, J.D. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus / J.D. Brunzell, A.F. Ayyobi // *The American Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 115. – Suppl 8A. – P. 24-28.
240. Butnorienė, J. Evaluation of diagnostic criteria for metabolic syndrome to identify insulin resistance / J. Butnorienė, A. Norkus, R. Bunevicius, L. Lasas // *Medicina (Kaunas)*. – 2006. – № 42. – P. 455-463.
241. Caban, A.J. Obesity in US Workers: The National Health Interview Survey, 1986 to 2002 / A.J. Caban, D.J. Lee, D.E. Fleming [et al.] // *American Journal of Public Health*. – 2005. – № 95. – P. 1614-1622.
242. Cabrera, M.A. Metabolic syndrome, abdominal obesity, and cardiovascular risk in elderly women / M.A. Cabrera, O.C. Gebara, J. Diament [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 114. – P. 224-229.

243. Camilleri, M. Appetite and obesity: a gastroenterologist's perspective / M. Camilleri, A.B. Grudell // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2007. – № 19. – P. 333-341.
244. Camus, J.P. Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique / J.P. Camus // *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* – 1966. – Vol. 33, № 1. – P. 10-14.
245. Cani, P.D. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability / P.D. Cani, S. Possemiers, T. Van de Wiele [et al.] // *Gut*. – 2009. – Vol. 58. – P. 1091-1103.
246. Cani, P.D. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat dietinduced obesity and diabetes in mice / P.D. Cani, R. Bibiloni, C. Knauf [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 1470-1481.
247. Carvalho, E.B. Fiber intake, constipation, and overweight among adolescents living in Sao Paulo City / E.B. Carvalho, M.R. Vitolo, C.M. Gama [et al.] // *Nutrition*. – 2006. – № 22. – P. 744-749.
248. Catanzaro, R. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Risk for Gastroesophageal Reflux Symptoms / R. Catanzaro, F. Calabrese, S. Occhipinti [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2014. – Vol. 59, № 8. – P. 1939.
249. Chassaing, B. Intestinal microflora, low-grade inflammation, and metabolic syndrome / B. Chassaing, A.T. Gewirtz // *Toxicologic Pathology*. – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 49-53.
250. Chen, H.J. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke / H.J. Chen, C.H. Bai, W.T. Yen [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 1060-1064.
251. Chen, L-Y. Metabolic syndrome and gallstone disease / L-Y. Chen, Q-H. Qiao, S-C. Zhang [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 18, № 31. – P. 4215-4220.

252. Chen, X.L. Metformin relaxes rat tail artery by repolarization and resultant decreases in Ca<sup>2+</sup> influx and intracellular [Ca<sup>2+</sup>] / X.L. Chen, K. Panek, C.M. Rembold // *Journal of Hypertension*. – 1997. – № 15. – P.269-274.
253. Chiasson, J.L. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial / J.L. Chiasson, R.G. Josse, R. Gomis [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2003. – Vol. 290, № 4. – P. 486-494.
254. Cho, I. The human microbiome: at the interface of health and disease / I. Cho, M.J. Blaser // *Nature Reviews Genetics*. – 2012. – V.13, №4. – P. 260-270.
255. Cohen, J.I. Abnormal Cholesterol is Associated with Prefrontal White Matter Abnormalities among Obese Adults: a Diffusion Tensor Imaging Study / J.I. Cohen, F. Cazes, A. Convit // *The Neuroradiology Journal*. – 2011. – Vol. 24, № 6. – P. 854–861.
256. Cremonini, F. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea / F. Cremonini, S. Di Caro, E.C. Nista [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2002. – Vol. 16, №8. – P. 1461-1467.
257. Csaszar, A. Prevalence of metabolic syndrome estimated by International Diabetes Federation criteria in a Hungarian population / A. Csaszar, E. Kekes, T. Abel [et al.] // *Blood Pressure*. – 2006. – Vol. 15. – P. 101-106.
258. Cummings, J.H. Influence of diets high and low in animal fat on bowel habit, gastrointestinal transit time, fecal microflora, bile acid, and fat excretion / J.H. Cummings, H.S. Wiggins, D.J. Jenkins [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1978. – № 61. – P. 953-963.
259. D'Aversa, F. Gut microbiota and metabolic syndrome / F.D'Aversa, A. Tortora, G. Ianiro [et al.] // *Internal and Emergency Medicine*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 11-15.
260. Damms-Machado, A. Gut permeability is related to body weight, fatty liver disease, and insulin resistance in obese individuals undergoing weight reduction / A.

- Damms-Machado, S. Louis, A. Schnitzer. [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2017. – № 105. – P. 127-135.
261. Day, C.P. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? / C.P. Day, O.F. James // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114. – P. 842-845.
262. 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. – Vol. 354. – P. 617-621.
263. Deepa, M. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATPIII and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES–34) / M. Deepa, S. Farooq, M. Datta [et al.] // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2007. – № 23. – P. 127-134.
264. Deepa, R. Prevalence of insulin resistance syndrome in a selected south Indian population the Chennai urban population study-7 [CUPS–7] / R. Deepa, C.S. Shanthirani, G. Premalatha [et al.] // *Indian Journal of Medical Research*. – 2002. – Vol. 15. – P.118-127.
265. Dehghan, A. Risk of type 2 diabetes attributable to C-reactive protein and other risk factors / A. Dehghan, M. van Hoek, E.J. Sijbrands [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – № 30. – P. 2695-2699.
266. Dekker, M. Metabolic Syndrome and 10-Year Cardiovascular Disease Risk in the Hoorn Study / M. Dekker, C. Girman, T. Rhodes [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 666-673.
267. Delaney, C.A. Insulin sensitivity and sensory nerve function / C.A. Delaney, J.Vol. Mouser, R.A. Westerman // *Clinical and Experimental Neurology*. – 1994. – № 31. – P. 19-37.
268. Delgado-Aros, S. High body mass alters colonic sensory-motor function and transit in humans / S. Delgado-Aros, M. Camilleri, M.A. Garcia [et al.] // *Ameri-*

- can Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2008. – Vol. 295. – № 2. – P. 382-388.
269. Delgado-Aros, S. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study / S. Delgado-Aros, G.R. Locke, M. Camilleri [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2004. – № 99. – P. 1801-1806.
270. Della Corte, C. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat / C. Della Corte, A. Mosca, F. Majo [et al.] // *Clinical Endocrinology (Oxford Academic)*. – 2015. – Vol. 83. – P. 656-662.
271. Dent, J. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report / J. Dent, J. Brun, A.M. Fendric [et al.] // *Gut*. – 1999. – Vol. 44, № 2. – P 1-16.
272. Dent, J. Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent, H.B. Ei-Serag, M.A. Wallander // *Gut*. – 2005. – № 54. – P. 710-717.
273. Devaraj, S. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes / S. Devaraj, P. Hemarajata, J. Versalovic // *Clinical Chemistry*. – 2013. – Vol. 59, № 4. – P. 617-628.
274. Dickey, R. Dysmetabolic syndrome X / R. Dicke // *ICD–9–CM Coordination and Maintenance Committee Meeting*. – 2000. – P. 2-3.
275. Ding, S. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse / S. Ding, M.M. Chi, B.P. Scull [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – № 5. – P. 1219.
276. Dobbelsteyn, C.J. The Canadian Heart Health Surveys Research Group A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors / C.J. Dobbelsteyn, M.R. Joffres, D.R. MacLean [et al.] // *The Canadian Heart Health Surveys International Journal of Obesity*. – 2001. – Vol. 25. – P. 652-661.

277. Donaldson, G.P. Gut biogeography of the bacterial microbiota / G.P. Donaldson, S.M. Lee, S.K. Mazmanian // *Nature Reviews Microbiology*. – 2016. – Vol. 14. – P. 20-32.
278. Donati, G. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance / G. Donati, B. Stagni, F. Piscaglia [et al.] // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 1020-1023.
279. Drygas, W. Physical activity volume as a key factor influencing obesity and metabolic syndrome prevalence in middle-aged men. Long-term prospective study / W. Drygas, A. Jegier, A. Bednarek-Gejo [et al.] // *Przegląd lekarski*. – 2005. – Vol. 62, № 3. – P. 8-13.
280. D'Souza, A.L. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis / A.L. D'Souza, C. Rajkumar, J. Cooke [et al.] // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324, № 7350. – P. 1361.
281. Eliasson, B. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits / B. Eliasson, S. Attvall, M.R. Taskinen [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1994. – Vol. 14. – P. 1946-1950.
282. Emerenziani, S. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the link? / S. Emerenziani, J. Woold // *Gastroenterology*. – 2013. – № 19 (39). – P. 6536-6539.
283. Empana, J.P. Metabolic syndrome and risk of sudden cardiac death in asymptomatic subjects / J.P. Empana, X. Jouver // *Mets Insights*. – 2006. – Vol. 9. – P. 11-15.
284. Engel, G.L. The clinical application of the biopsychosocial model / G.L. Engel // *American Journal of Psychiatry*. – 1980. – Vol. 137. – P. 535-544.
285. Engel, G.L. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine / G.L. Engel // *Science*. – 1977. – Vol. 196. – P. 129-136.
286. Epifanio, L. Effect of cigarette smoking and of a transdermal nicotine delivery system on glucoregulation in type 2 diabetes mellitus / L. Epifanio, A. Di Vin-

- cenzo, C. Fanelli [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 1992. – Vol. 43. – P. 257–263.
287. Erdmann, J. Ghrelin response to protein and carbohydrate meals in relation to food intake and glycerol levels in obese subjects / J. Erdmann, M. Leibl, S. Wagenpfeil [et al.] // *Regulatory Peptides*. – 2006. – № 135. – P. 23-29.
288. Esteve, E. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota coevolve with insulin resistance? / E. Esteve, W. Ricart, J.M. Fernandez-Real // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2011. – V 14, №5. – P. 483-490.
289. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) / Expert Panel on Detection Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults // *Journal of the American Medical Association*. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486–2497.
290. Fabbrini, E. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications / E. Fabbrini, S. Sullivan, S. Klein // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 679-689.
291. Facchini, F.S. Insulin resistance and cigarette smoking / F.S. Facchini, C.B. Hollenbeck, J. Jeppesen [et al.] // *Lancet*. – 1992. – Vol. 339. – P. 1128–1130.
292. Facchini, F.S. Hyperinsulinemia the missing link among oxidative stress and age – related diseases? / F.S. Facchini, N.M. Hua, G.M. Reaven [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2000. – № 29. – P. 1302–1306.
293. Falta, W. Insulärer und Insulinresistenter Diabetes / W. Falta, R. Boller // *Wiener klinische Wochenschrift*. – 1931. – Bd. 10, № 10. – S. 438-443.
294. Federico, A. Gut microbiota, obesity and metabolic disorders: [In book: Gut microbiota and gastrointestinal tract, liver and pancreas. From physiology to pathology] / A. Federico, M. Dallio, R. Di Sarno [et al.]; ed. C. Loguercio – Edizioni Minerva medica, 2018. – P. 11-20.

295. Ferranini, E. Insulin resistance in essential hypertension / E. Ferranini, G. Buzzigolli, R. Bonadonna // *The New England Journal of Medicine*. – 1987. – Vol. 317. – P. 350-357.
296. Ferranini, E. The association of hypertension, diabetes and obesity: a review / E. Ferranini, R.F. DeFronzo // *Journal of Nephrology*. – 1989. – Vol. 1. – P. 3-15.
297. Festa, A. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study / A. Festa, R.Jr. D'Agostino, R.P. Tracy [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, № 4 – P. 1131-1137.
298. Fleming, T. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / T. Fleming, M. Robinson, B. Thomson [et al.] // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 384, № 9945. – P. 766-781.
299. Fons, M. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract / M. Fons, A. Gomez, T. Karjalainen // *Microbial Ecology in Health and Disease*. – 2000. – Vol. 2. – P. 240-246.
300. Fontana, L. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans / L. Fontana, J.C. Eagon, M.E. Trujillo [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1010-1013.
301. Ford, A. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions / A. Ford // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 575-581.
302. Ford, A. Metabolic syndrome / A. Ford // *Всемирные новости*. – 2002. – С. 50-56.
303. Ford, E.S. Prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz // *Journal of the American Medical Association*. – 2002. – Vol. 287. – P. 356-359.

304. Ford, E.S. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. / E.S. Ford // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 2745-2749.
305. Frazier, T.H. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury / T.H. Frazier, J.K. Di Baise, C.J. McClain // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2011. – Vol. 35, № 5. – P. 14-20.
306. Freeman, J. Ethnicity and insurance status affect health disparities in patients with gallstone disease / J. Freeman, L. Boomer, D. Fursevich [et al.] // *The Journal of surgical research*. – 2012. – Vol. 175. – P. 1-5.
307. Gallagher, E.J. The metabolic syndrome—from insulin resistance to obesity and diabetes / E.J. Gallagher, D. LeRoith, E. Karnieli // *Medical Clinics of North America*. – 2011. – Vol. 95, № 5. – P. 855-873.
308. Gami, A.S. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / A.S. Gami, B.J. Witt, D.E Howard [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49. – P. 403-414.
309. Gautier, J.F. Differential brain responses to satiation in obese and lean men / J.F. Gautier, K. Chen, A.D. Salbe [et al.] // *Diabetes*. – 2000. – № 49. – P. 838-846.
310. Gautier, J.F. Effect of satiation on brain activity in obese and lean women / J.F. Gautier, A. Del Parigi, K. Chen [et al.] // *Obesity Research and Clinical Practice*. – 2001. – № 9. – P. 676-684.
311. Gentles, D. Metabolic syndrome prevalence in a multicultural population in Auckland, New Zealand / D. Gentles, P. Metcalf, L. Dyall // *New Zealand Medical Journal*. – 2007. – Vol. 26. – № 120 (1248). – U2399.
312. Geslain Biquez, C. The metabolic syndrome in smokers. The D.E.S.I.R. study. / C. Geslain Biquez, S. Vol, J. Tichet [et al.] // *Diabetes and Metabolism*. – 2003. – Vol. 29. – P. 226-234.
313. Gibiino, G. The gut microbiota: its anatomy and physiology over lifetime: [In book: *Gut microbiota and gastrointestinal tract, liver and pancreas. From physiol-*

- ogy to pathology] / G. Gibiino, G. Ianiro, G. Cammarota [et al.]; ed. C. Loguer-  
cio. - Edizioni Minerva medica. – 2018. – P. 1-10.
314. Giorgio, V. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic  
liver disease, and correlates with liver disease severity / V. Giorgio, L. Miele, L.  
Principessa [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2014. – Vol. 46, №6. – P.  
556-560.
315. Glasbrenner, B. Evaluating pain and the quality of life in chronic pancreatitis / B.  
Glasbrenner, G. Adler // *International journal of pancreatology*. – 1997. – № 22. –  
P. 163-170.
316. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, en-  
vironmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-  
2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD  
2015 Risk Factors Collaborators // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388 (10053). – P. 1659-  
1724.
317. González-Castro, A.M. Mucosal pathobiology and molecular signature of epithe-  
lial barrier dysfunction in the small intestine in Irritable Bowel Syndrome / A.M.  
González-Castro, C. Martínez, E. Salvo-Romero [et al.] // *Journal of Gastroenter-  
ology and Hepatology*. – 2017. – № 32 (1). – P. 53-63.
318. Greenberg, A.S. Identifying the links between obesity, insulin resistance and be-  
ta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis  
of type 2 diabetes / A.S. Greenberg, M.L. McDaniel // *European Journal of Clinical  
Investigation*. – 2002. – № 32 (3). – P. 24-34.
319. Griebel, P. Phenotype and function of stromal cells cloned from ileal Peyer's  
patch of sheep / P. Griebel, W.R. Hein, L. Dudler [et al.] // *Stem Cells*. – 1993. –  
№ 11. – P. 130-143.
320. Grundy, S.M. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An Amer-  
ican Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific  
Statement / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels [et al.] // *Circulation*. – 2005.  
– № 112. – P. 2735-2752.

321. Grundy, S.M. Metabolic syndrome: therapeutic considerations / S.M. Grundy // *Experimental pharmacology*. – 2005. – Vol. 170. – P. 107-133.
322. Gu, D. Prevalence of metabolic syndrome and overweight among adults in China / D. Gu, K. Reynolds, X. Wu [et al.] // *Lancet*. – 2005. – № 365. – P. 1398-1405.
323. Hadaegh, F. Metabolic syndrome in normal weight Iranian adults / F. Hadaegh, A. Zabetian, H. Harati [et al.] // *Annals of Saudi Medicine*. – 2007. – № 27. – P. 18-24.
324. Haffner, S.M. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Syndrome X) / S.M. Haffner, R.A. Valdez, H.P. Hazuda [et al.] // *Diabetes*. – 1992. – № 41. – P. 715-722.
325. Han, J.-L. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective / J.-L. Han, H.-L. Lin // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, №47. – P. 17737-17745.
326. Hanefeld, M. Das metabolische Syndrom / M. Hanefeld, W. Leonhardt // *Dt. Gesundheitswesen*. – 1981. – Bd. 36. – S. 545-551.
327. Hanefeld, M. Geschichte und Definition (en) des metabolischen Syndroms / M. Hanefeld, F. Schaper, A. Ceriello // *Internist*. – 2007. – Bd. 48. – S. 117-125.
328. Harriss, D.J. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index / D.J. Harriss, G. Atkinson, K. George [et al.] // *Colorectal Disease*. – 2009. – Vol. 11, № 6. – P. 547-563.
329. Harzallah, F. The metabolic syndrome in an Arab population: a first look at the new International Diabetes Federation criteria / F. Harzallah, H. Alberti, F. Ben Khalifa // *Diabetic Medicine*. – 2006. – Vol. 23, №4. – P. 441-444.
330. Hasan, S.S. Pregnancy complications, mental health-related problems and type 2 diabetes mellitus in Malaysian women / S.S. Hasan, K. Thiruchelvam, S.I. Ahmed [et al.] // *Diabetology and Metabolic Syndrome* – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 191-197.

331. Hawrelak, J.A. Is *Lactobacillus rhamnosus GG* effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review / J.A. Hawrelak, D.L. Whitten, S.P. Myers // *Digestion*. – 2005. – Vol. 72. – P. 51-56.
332. Henao-Mejia, J. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity / J. Henao-Mejia, E. Elinav, C. Jin [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 482, № 7384. – P. 179-185.
333. Himsworth, H.P. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin insensitive types / H.P. Himsworth // *Lancet*. – 1936. – Vol. 227, № 5864. – P. 127-130.
334. Himsworth, H.P. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types diabetes mellitus / H.P. Himsworth, R.B. Kerr // *Clinical Science*. – 1939. – Vol. 4. – P. 119-152.
335. Holt, S. Combat Syndrome X, Y and Z. / S. Holt. – NJ: Newark, Wellness Publ. – 2002. – 333 p.
336. Holt, S. Metabolic syndrome, syndrome X: syndrome X, Y, Z..? (Clinical report). Townsend Letter / S. Holt // *The Examiner of Alternative Medicine*. – 2007. – P. 91-92, 97-103.
337. Housset, C. Gallstone disease, towards a better understanding and clinical practice / C. Housset // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 34. – Issue 2. – P. 57-58.
338. Hu, G. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause mortality in nondiabetic European men and women / G. Hu, Q. Qiao, J. Tuomilehto [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2004. – Vol. 164. – P. 1066-1076.
339. Hu, G. The increasing prevalence of metabolic syndrome among Finnish men and women over a decade / G. Hu, J. Lindström, P. Jousilahti [et al.] // *Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – № 10. – P.1210-1883.
340. Hughes, R. Effect of colonic bacterial metabolites on Caco-2 cell paracellular permeability in vitro / R. Hughes, M.J. Kurth, Vol. McGilligan [et al.] // *Nutrition and Cancer*. – 2008. – № 60. – P. 259-266.

341. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature*. – 2012. – Vol. 486. – P. 207-214.
342. Hutsko, S.L. Early intestinal development and mucin transcription in the young poult with probiotic and mannan oligosaccharide prebiotic supplementation / S.L. Hutsko, K. Meizlisch, M. Wick [et al.] // *Poultry Science*. – 2016. – Vol. 95, №5. – P. 1173-1188.
343. Hwang, L.C. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan / L.C. Hwang, C.H. Bai, C.J. Chen // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2006. – № 105. – P. 626-635.
344. Hyland, N.P. Adaptation of intestinal secretomotor function and nutrient absorption in response to diet-induced obesity / N.P. Hyland, J.M. Rybicka, W. Ho [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2010. – № 22. – P. 602-171.
345. Ianiro, G. Antibiotics as deep modulator of gut microbiota: between good and evil / G. Ianiro, H. Tilg, A. Gasbarrini // *Gut*. – 2016. – Vol. 65. – P. 1906-1915.
346. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf). (дата обращения 24.08.2005).
347. Isomaa, B. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / B. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi [et al.] // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 683-689.
348. Izcue, A. Regulatory lymphocytes and intestinal inflammation / A. Izcue, J.L. Coombes, F. Powrie // *Annual Review of Immunology*. – 2009. – № 27. – P. 313-338.
349. Izzo, A.A. Peripheral endocannabinoid dysregulation in obesity: relation to intestinal motility and energy processing induced by food deprivation and re-feeding / A.A. Izzo, F. Piscitelli, R. Capasso [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – № 158. – P. 451-461.

350. Jahnke, K. Hormonal and metabolic aspects of obesity in humans / K. Jahnke, H. Daweke, H. Liebermeister [et al.] // Proc. Of the Sixth Congress of the International Diabetes Federation. – Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1969. – P. 533-539.
351. Javaras, K.N. Co-occurrence of binge eating disorder with psychiatric and medical disorders / K.N. Javaras, H.G. Pope, J.K. Lalonde [et al.] // Journal of Clinical Psychiatry. – 2008. – Vol. 69, № 2. – P. 266-273.
352. Jennings, A. Bowel habit, diet and body weight in preadolescent children / A. Jennings, G.J. Davies, Vol. Costarelli [et al.] // Journal of Human Nutrition and Dietetics. – 2010. – Vol. 23, № 5. – P. 511-519.
353. Jia, W.P. Epidemiological study on obesity and its comorbidities in urban Chinese older than 20 years of age in Shanghai, China / W.P. Jia, K.S. Ziang, L. Chen [et al.] // Obesity Reviews. – 2002. – № 3. – P. 157-165.
354. Jianwei, R. Total Serum Fatty Acid Analysis by GC-MS: Assay Validation and Serum Sample Stability / R. Jianwei, E.L. Mozurkewich, S. Ananda [et al.] // Current Pharmaceutical Analysis. – 2013. – Vol. 9, № 4. – P. 331-339.
355. Johnson, A.M. High Fat Diet Causes Depletion of Intestinal Eosinophils Associated with Intestinal Permeability / A.M. Johnson, A. Costanzo, M.G. Gareau [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. 1-15.
356. Kaplan, N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension / N.M. Kaplan // Archives of Internal Medicine. – 1989. – Vol. 149. – P. 1514-1520.
357. Kassi, E. Metabolic syndrome: definitions and controversies / E. Kassi, P. Pervanidou, G. Kaltsas [et al.] // BMC medicine. – 2011. – Vol. 9, № 1. – P. 48.
358. Khoo, C.M. The impact of central obesity as a prerequisite for the diagnosis of metabolic syndrome / C.M. Khoo, C.F. Liew, S.K. Chew [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2007. – Vol. 15. – P. 262-269.

359. Kiely, J.M. Altered intestinal motility in leptin-deficient obese mice / J.M. Kiely, J.H. Noh, S.J. Graewin [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 2005. – Vol. 124. – P. 98-103.
360. Kim, M.K. The association between ectopic fat in the pancreas and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes / M.K. Kim, H.J. Chun, J.H. Park [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2014. – Vol. 106. – P. 590-596.
361. Kizer, J.R. Adiponectin and Risk of Coronary Heart Disease in Older Men and Women. The Cardiovascular Health Study / J.R. Kizer, J.I. Barzilay, L.H. Kuller [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, № 2. – P. 837.
362. Knowler, W.C. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin / W.C. Knowler, E. Barrett-Connor, S.E. Fowler [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2002. – № 346. – P. 393-403.
363. Ko, G.T. High prevalence of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese comparison of three diagnostic criteria / G.T. Ko, C.S. Cockram, C.C. Chow // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2005. – № 69. – P. 160-168.
364. Koeth, R.A. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis / R.A. Koeth, Z. Wang, B.S. Levison [et al.] // *Nature Medicine*. – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 576-585.
365. Kottke, F.J. Philosophic considerations of quality of life for disabled / F.J. Kottke // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 1982. – Vol. 63. – P. 60-62.
366. Krajmalnik-Brown, R. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation / R. Krajmalnik-Brown, Z.E. Ilhan, D.W. Kang [et al.] // *Nutrition in Clinical Practice*. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 201-214.
367. Kuntz, E. Fatty liver – a morphological and clinical review / E. Kuntz // *Die Medizinische Welt*. – 1999. – Vol. 50. – P. 406-412.

368. Kylin, E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykaemie-Hyperurikaemie-Syndrom / E. Kylin // Zentralblatt für innere Medizin. – 1923. – Bd. 44. – S. 105-127.
369. Laaka, H.M. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men / H.M. Laaka, D.E. Laaksonen, T.A. Lakka // Journal of the American Medical Association. – 2002. – Vol. 288. – P. 2709-2716.
370. Lade, A. Contributions of metabolic dysregulation and inflammation to nonalcoholic steatohepatitis, hepatic fibrosis, and cancer / A. Lade, L.A. Noon, S.F. Friedman // Current Opinion in Oncology. – 2014. – Vol. 26, № 1. – 100-107.
371. Lakhan, S.E. Gut microbiota and sirtuins in obesity related inflammation and bowel dysfunction / S.E. Lakhan, A. Kirchgessner // Journal of Translational Medicine. – 2011. – Vol. 9. – P. 202.
372. Lam, Y.Y. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice / Y.Y. Lam, C.W. Ha, C.R. Campbell [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. 1-10.
373. Larsson, S.C. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies / S.C. Larsson, A. Wolk // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2007. – Vol. 86, № 3. – P. 556-565.
374. Le, D.S. Less activation of the left dorsolateral prefrontal cortex in response to a meal: a feature of obesity / D.S. Le, N. Pannacciulli, K. Chen [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2006. – № 84. – P. 725-731.
375. Lesmana, C.R.A. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: A single-center experience / C.R.A. Lesmana, R.A. Gani, L.A. Lesmana // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2017. – Vol. 2, № 1. – P. 4-7. <http://doi.org/10.1002/jgh3.12032>.

376. Levy, R.L. The association of gastrointestinal symptoms with weight, diet, and exercise in weight-loss program participants / R.L. Levy, J.A. Linde, K.A. Feld [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2005. – № 3. – P. 992-996.
377. Ley, R.E. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity / R.E. Ley, P.J. Turnbaugh, S. Klein [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 444. – P. 1022-1023.
378. Li, H. Intestinal, adipose, and liver inflammation in diet-induced obese mice / H. Li, C. Lelliott, P. Hakansson [et al.] // *Metabolism*. – 2008. – № 57. – P. 1704-1710.
379. Lin, S.X. Prevalence of the metabolic syndrome among US middle-aged and older adults with and without diabetes: preliminary analysis of the NHANES 1999–2002 data / S.X. Lin, E.X. Pi-Sunyer // *Ethnicity and Disease*. – 2007. – № 17 (1). – P. 35-39.
380. Lin, Y.M. The association of age, gender and metabolic factors with gallstone disease / Y.M. Lin, Y.H. Chen, N.C. Hu // *The Gastroenterological Journal of Taiwan*. – 2011. – Vol. 28 – P. 11-18.
381. Loguercio, C. Gut microbiota and gastrointestinal tract, liver and pancreas. From physiology to pathology / C. Loguercio – Edizioni Minerva medica, 2018. – 124 p.
382. Long, M.D. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease / M.D. Long, W. Vol. Crandall, I.H. Leibowitz [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 2162-2168.
383. Lorenzo, C. The National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes / C. Lorenzo, K. Williams, K.J. Hunt, S.M. Haffner // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, № 1. – P. 8-13.

384. Lovric, J. Measurement of malondialdehyde (MDA) level in rat plasma after simvastatin treatment using two different analytical methods / J. Lovric, M. Mesic, M. Macan [et al.] // *Periodicum Biologorum*. – 2008. – Vol. 110, № 1. – P. 63-67.
385. Lucove, J.C. Association between Adult and Childhood Socioeconomic Status and Prevalence of the Metabolic Syndrome in African Americans: The Pitt County Study / J.C. Lucove, J.C. Kaufman, S.A. James // *American Journal of Public Health*. – 2007. – Vol. 97. – P. 234-236.
386. Machado, M.V. Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet / M.V. Machado, H. Cortez-Pinto // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 481.
387. Madrid, A.M. Small intestinal clustered contractions and bacterial overgrowth: a frequent finding in obese patients / A.M. Madrid, J. Poniachik, R. Quera [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2011. – № 56. – P. 155-160.
388. Major, S.G. Blood pressure in diabetes mellitus: a statistical study / S.G. Major // *Archives of Internal Medicine*. – 1929. – Vol. 44. – P. 797-812.
389. Mamedov, M. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study / M. Mamedov, N. Suslonova, L. Lisenkova [et al.] // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2007. – Vol. 4, № 1. – P. 46-47.
390. Manabe, N. Lower functional gastrointestinal disorders: Evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort / N. Manabe, B.S. Wong, M. Camilleri [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2010. – Vol. 22, № 3. – P. 293-302.
391. Mancia, G. Cardiovascular risk profile and blood pressure control in Italian hypertensive patients under specialist care / G. Mancia, R. Volpe, S. Boros // *Journal of Hypertension*. – 2004. – Vol. 22. – P. 51-57.
392. Mancia, G. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study / G. Mancia, G. Parati, C. Borghi // *Journal of Hypertension*. – 2006. – № 24. – P. 837-843.

393. Mancia, G. Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study: Daily Life Blood Pressure, Cardiac Damage, and Prognosis / G. Mancia, M. Bombelli, G. Corrao [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – № 49. – P. 40-47.
394. Manne, J. Mechanisms for the pleotropic effects of the agouti gene / J. Manne, A.C. Argeson, L.D. Siracusa // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1995. – Vol. 92, № 11. – P. 4721-4724.
395. Mannucci, E. How many components for the metabolic syndrome? Results of exploratory factor analysis in the FIBAR study / E. Mannucci, M. Monami, C.M. Rotella // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2007. – № 17 (10). – P. 719-726.
396. Marchesini, G. Metabolic syndrome and NASH / G. Marchesini, R. Marzocchi // *Clinical Liver Disease*. – 2007. – № 11. – P. 105-117.
397. Markowitz, S. Understanding the Relation between Obesity and Depression: Causal Mechanisms and Implications for Treatment / S. Markowitz, M.A. Friedman, S.M. Arent // *Clinical Psychology*. – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 1-20.
398. Marschall, H.U. Gallstone disease / H.U. Marschall, C. Einarsson // *Journal of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 261, № 6. – P. 529-542.
399. Mathur, A. Pancreatic Steatosis Promotes Dissemination and Lethality of Pancreatic Cancer / A. Mathur, N.J. Zyromski, H.A. Pitt [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2009. – Vol. 208, № 5. – P. 989-994. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.06>.
400. Matsuda, M. Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans / M. Matsuda, Y. Liu, S. Mahankali [et al.] // *Diabetes*. – 1999. – Vol. 48. – P. 1801-1806.
401. Matsuzawa, Y. The metabolic syndrome and adipocytokines / Y. Matsuzawa // *FEBS Letters*. – 2006. – Vol. 580, № 12. – P. 2917-2921.

402. Mattar, A.F. Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell-culture model / A.F. Mattar, D.H. Teitelbaum, R.A. Drongowski [et al.] // *Pediatric Surgery International*. – 2002. – Vol. 18, № 7. – P. 586-590.
403. Mattsson, N. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / N. Mattsson, T. Ronnema, M. Juonala [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2007. – № 261. – P. 159-169.
404. Mc Caffery, J.M. Depressive symptoms and metabolic risk in adult male twins enrolled in the National Heart, Lung, and Blood Institute twin study / J.M. Mc Caffery // *Psychosomatic Medicine*. – 2003. – Vol. 65. – P.490-497.
405. Mc Neill, A.M. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study / A.M. McNeill, W.D. Rosamond, C.J. Girman [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 385-390.
406. Medzhitov, R. Origin and physiological roles of inflammation / R. Medzhitov // *Nature*. – 2008. – Vol. 454. – P. 428-435.
407. Mehnert, H. Hypertonie und Diabetes mellitus / H. Mehnert, H. Kuhlmann // *German Medical Journal*. – 1968. – Bd. 19, № 1–2. – S. 567-571.
408. Meigs, J.B. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease / J.B. Meigs, P.W. Wilson, C.S. Fox [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – Vol. 91, № 8. – P. 2906-2912.
409. Meigs, J.B. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002 / J.B. Meigs // *American Journal of Managed Care*. – 2002. – Vol. 8, № 11. – P. 283-292.
410. Miele, L. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target / L. Miele, G. Marrone, C. Lauritano [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2013. – № 19. – P. 5314-5324.
411. Miele, L. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease / L. Miele, V. Valenza, G. La Torre [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – № 49. – P. 1877-1887.

412. Miettinen, T.A. Cholesterol production in obesity / T.A. Miettinen // *Circulation*. – 1971. – № 44. – P. 842-850.
413. Minocci, A. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients / A. Minocci, G. Savia, R. Lucantoni [et al.] // *International journal of obesity and related metabolic disorders*. – 2003. – Vol. 24. – P. 1139-1144.
414. Miquel, S. *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health / S. Miquel, R. Martin, O. Rossi [et al.] // *Current Opinion in Microbiology*. – 2013. – Vol. 16, № 3. – P. 255-261.
415. Mischke, M. The Gut Microbiota and their Metabolites: Potential Implications for the Host Epigenome / M. Mischke, T. Plosch // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2016. – Vol. 902. – P. 33-44.
416. Modi, S.R. Antibiotics and the gut microbiota / S.R. Modi, J.J. Collins, D.A. Relman // *Journal of Clinical Investigation*. – 2014. – Vol. 124, №10. – P. 4212-4218.
417. Mohamed-Ali, V. Association of proinsulin like molecules with lipids and fibrinogen in nondiabetic subjects evidence against a modulating role for insulin / V. Mohamed-Ali, M.M. Gould, S. Gillies [et al.] // *Diabetologia*. – 1995. – № 38. – P. 1110-1116.
418. Mokdad, A.H. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States / A.H. Mokdad, B.A. Bowman, E.S. Ford [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2001. – Vol. 286. – P. 1195-2000.
419. Mondot, S. The human gut microbiome and its dysfunction / S. Mondot, T. de Wouters, G. Dore [et al.] // *Digestive Disease*. – 2013. – Vol. 31, № 3-4. – P. 278-285.
420. Moon, J.Y. The applicability of the Asian modified criteria of the metabolic syndrome in the Korean population / J.Y. Moon, S. Park, J.H. Rhee [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 114, № 1. – P. 83-89.

421. Morabia, A. The Obesity Epidemic as Harbinger of a Metabolic Disorder Epidemic: Trends in Overweight, hypercholesterolemia, and Diabetes treatment in Geneva, Switzerland, 1993–2003 / A. Morabia, M.C. Costanza // *American Journal of Public Health*. – 2005. – Vol. 95. – P. 632-635.
422. Munukka, E. Gut-adipose tissue axis in hepatic fat accumulation in humans / E. Munukka, S. Pekkala, P. Wiklund [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 61, № 1. – P. 132-138.
423. Murray, I. Acylation stimulation protein (ASP) deficiency alters postprandial adipose tissue metabolism in male mice / I. Murray, A.D. Sniderman, P.J. Havel [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1999. – Vol. 274. – P. 36219–36225.
424. Nadal, I. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents / I. Nadal, A. Santacruz, A. Marcos [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2009. – Vol. 33. – P. 758-767.
425. Nakeeb, A. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility / A. Nakeeb, A.G. Comuzzie, H. Al Azzawi // *The Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2006. – Vol. 10, № 7. – P. 940-948.
426. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 390, № 10113. – P. 2627-2642.
427. Nimptsch, K. Body fatness during childhood and adolescence, adult height, and risk of colorectal adenoma in women / K. Nimptsch, E. Giovannucci, W.C. Willet [et al.] // *Cancer Prevention Research*. – 2011. – Vol. 4, № 10. – P. 1710-1718.
428. O'Hare, J.A. Effect of insulin on plasma norepinephrine and 3,4-dihydroxyphenylalanine in obese men / J.A. O'Hare, K.L. Minaker, G.S. Me-neilly [et al.] // *Metabolism*. – 1989. – Vol. 38. – P. 322-329.

429. Ogden, C.L. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004 / C.L. Ogden, M.D. Carroll, L.R. Curtin [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2006. – Vol. 295, № 13. – P. 1549-1555.
430. Olsen, T.S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight / T.S. Olsen // *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. – 1978. – Vol. 86A, № 5. – P. 367-373.
431. Omata, F. The association between obesity and colorectal adenoma: systematic review and meta-analysis / F. Omata, G.A. Deshpande, S. Ohde [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 48, № 2. – P. 136-146.
432. Onat, A. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels a prospective and cross sectional evaluation / A. Onat, K. Ceyhan, O. Basar [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 165. – P. 285-292.
433. Pars, D. Bowel habits and fecal incontinence in patients with obesity undergoing evaluation for weight loss: the importance of stool consistency / D. Pars, H. Valverd, G. Monroy [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2012. – Vol. 55, № 5. – P. 599-604.
434. Pattinson, N.R. Comparative analysis of cholesterol transport in bile from patients with and without cholesterol gallstones / N.R. Pattinson, K.E. Willis, C.M. Frampton // *Journal of Lipid Research*. – 1991. – Vol. 32. – P. 205-214.
435. Pendyala, S. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut / S. Pendyala, J.M. Walker, P.R. Holt // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142. – P. 1100-1101.
436. Pessaure, D. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis / D. Pessaure, A.M. Mansouri, B. Fromenty // *American Journal of Physiology*. – 2002. – Vol. 282. – P. 193-198.
437. Peterson, J. The NIH Human Microbiome Project / J. Peterson, S. Garges, M. Giovanni [et al.] // *Genome Research*. – 2009. – Vol. 19. – P. 2317-2323.

438. Petrin, P. Surgery for chronic pancreatitis: what quality of life ahead? / P. Petrin, A. Andreoli, M. Antoniutti [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 1995. – № 19. – P. 398-402.
439. Pham, Y.H. Prevalence of Pancreatic Steatosis at a Pediatric Tertiary Care Center / Y.H. Pham, B.A. Bingham, C.S. Bell [et al.] // *The Southern Medical Journal*. – 2016. – Vol. 109. – P. 196-198.
440. Pinnick, K.E. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition / K.E. Pinnick, S.C. Collins, C. Londos [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2008. – Vol. 16. – P. 522-530.
441. Pittas, A.G. Adipocytokines and insulin resistance / A.G. Pittas, N.A. Joseph // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – Vol. 89. – P. 447-452.
442. Platt, A.M. Health-related quality of life, depression, and metabolic parameters in overweight insulin-resistant adolescents / A.M. Platt, A.M. Egan, M.J. Berquist [et al.] // *Journal of Pediatric Health Care*. – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 120-126.
443. Ponziani, F.R. How to modulate gut microbiota: diet, preprobiotics or antibiotics?: [In book: *Gut microbiota and gastrointestinal tract, liver and pancreas. From physiology to pathology*] / F.R. Ponziani, C. Binda, A. Gasbarini; ed. C. Loguercio – Edizioni Minerva medica, 2018. – P. 100-109.
444. Popkin, B.M. The global nutrition transition: the pandemic of obesity in developing countries / B.M. Popkin, L.S. Adair, S.W. Ng // *Nutrition Reviews*. – 2012. – Vol. 70, № 1. – P. 3-21.
445. Prasad, H. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications / H. Prasad, D.A. Ryan, M.F. Celzo [et al.] // *Postgraduate medicine*. – 2012. – Vol. 124, № 1. – P. 21-30.
446. Preventing and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of a WHO Consultation on Obesity / World Health Organization. – Geneva: WHO Technical report Series, 1997. – 894 p.

447. Qiao, Q. DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women / Q. Qiao // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49, № 12. – P. 2837-2846.
448. Rahib, L. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers of the United States / L. Rahib, B.D. Smith, R. Aizenberg [et al.] // *Cancer Research*. – 2014. – Vol. 74. – P. 2913-2921.
449. Raikonen, K. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions / K. Raikonen, K.A. Matthews, L.H. Kuller // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 872-877.
450. Rao, S.S. Effects of fat and carbohydrate meals on colonic motor response / S.S. Rao, R. Kavelock, J. Beaty [et al.] // *Gut*. – 2000. – № 46. – P. 205-211.
451. Rasouli, K. J. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity / K.J. Rasouli // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – Vol. 93. – P. 64-73.
452. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37, № 12. – P. 1595–1607.
453. Reaven, G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. / G.M. Reaven // *Nutrition*. – 1997. – Vol. 13, № 1. – P. 65.
454. Reaven, G.M. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system / G.M. Reaven, H. Lithell, L. Landsberg // *The New England Journal of Medicine*. – 1996. – Vol. 334, № 6. – P. 374–381.
455. Reichardt, F. Properties of enteric neurones and mucosal functions in the distal colon of diet-induced obese mice / F. Reichardt, C. Baudry, L. Gruber [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2013. – Vol. 591, № 20. – P. 5125-5139.

456. Reid, G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action / G. Reid // *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology* – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 17-25.
457. Resnick, L.M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of “syndrome X” / L.M. Resnick // *American Journal of Hypertension*. – 1993. – Vol. 6, № 4. – P. 123S-134S.
458. Reuben, A. Effect of obesity and weight reduction on biliary cholesterol saturation and the response to chenodeoxycholic acid / A. Reuben, Y. Qureshi, G.M. Murphy [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 1986. – № 16. – P. 133-142.
459. Roberts, R.E. Prospective associated between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study / R.E. Roberts, S. Deleger, W.J. Strawbridge [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2003. – Vol. 27. – P. 514-521.
460. Ruhl, C.E. Gallstone Disease is Associated with Increased Mortality in the United States / C.E. Ruhl, J.E. Everhart // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, № 2. – P. 508-516. doi:10.1053/j.gastro.2010.10.060.
461. Sadik, R. Accelerated regional bowel transit and overweight shown in idiopathic bile acid malabsorption / R. Sadik, H. Abrahamsson, K.A. Ung [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 99. – P. 711-718.
462. Schmitz, K.H. Impact of obesity on cancer survivorship and the potential relevance of race and ethnicity / K.H. Schmitz, M.L. Neuhouser, T. Agurs-Collins [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2013. – Vol. 105, № 18. – P. 1344-1354.
463. Shen, J. The gut microbiota, obesity and insulin resistance / J. Shen, M.S. Obin, L. Zhao // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 39-58.
464. Shenderov, B.A. Probiotic (symbiotic) bacterial languages / B.A. Shenderov // *Anaerobe*. – 2011. – Vol. 17. № 6. – P. 490-495.

465. Shimizu, H. The leptin-dependent and independent melanocortin signaling system: regulation of feeding and energy expenditure / H. Shimizu, K. Inoue, M. Mori // *Journal of Endocrinology*. – 2007. – Vol. 193. – P. 1-9.
466. Sidorenkov, O. Metabolic syndrome in Russian adults: associated factors and mortality from cardiovascular diseases and all causes / O. Sidorenkov, O. Nilssen, A.M. Grjibovski // *BMC Public Health*. – 2010. – Vol. 10. – P. 582.
467. Sidorenkov, O. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Northwest Russia: the Arkhangelsk study / O. Sidorenkov, O. Nilssen, T. Brenn [et al.] // *BMC Public Health*. – 2010. – Vol. 10. – P. 23.
468. Signoretti, M. Gut microbiota and pancreatic diseases: [In book: Gut microbiota and gastrointestinal tract, liver and pancreas. From physiology to pathology] / M. Signoretti, R. Roggiolani, C. Stornello [et al.]; ed. C. Loguercio – Edizioni Minerva medica, 2018. – P. 86-99.
469. Simmons, R.K. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation / R.K. Simmons, K.G. Alberti, E.A. Gale [et al.] // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53, № 4. – P. 600-605.
470. Simon, G.E. Association Between Obesity and Psychiatric Disorders in the US Adult Population / G.E. Simon, M. von Korff, K. Saunders [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2006. – № 63. – P. 824-830.
471. Singer, S.J. The fluid mosaic model of the structure of cell membrane / S.J. Singer // *Science*. – 1972. – Vol. 175. – P. 720-731.
472. Singh, S. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial / S. Singh, J. Lee, N. Gupta // *Obesity*. – 2013. – № 21. – P. 284-290.
473. Singh-Manoux, A. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study / A. Singh-Manoux, M. Kivimaki, A. Dugravot // *BMJ*. – 2012. – Vol. 344 – P. 7622.

474. Smits, M.M. The clinical significance of pancreatic steatosis / M.M. Smits, E.J. van Geenen. // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2011. – № 8 (3). – P. 169-177.
475. Son Le, N.T. The metabolic syndrome prevalence and risk factors in the urban population of Ho Chi Minh City / N.T. Son Le, D. Kunii, N.T. Hung [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2005. – № 67. – P. 243-250.
476. Staaf, J. Pancreatic Fat Is Associated With Metabolic Syndrome and Visceral Fat but Not Beta-Cell Function or Body Mass Index in Pediatric Obesity / J. Staaf, V. Labmayr, K. Paulmichl [et al.] // *Pancreas*. – 2017. – Vol. 46, № 3. – P. 358-365.
477. Stamm, B.H. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease / B.H. Stamm // *Human Pathology*. – 1984. – Vol. 15, № 7. – P. 677-683.
478. Stenman, L.K. High-fat-induced intestinal permeability dysfunction associated with altered fecal bile acids / L.K. Stenman, R. Holma, R. Korpela // *World Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 18, № 9. – P. 923-929.
479. Steppan, C.M. The hormone resistin links obesity to diabetes / C.M. Steppan, S.T. Bailey, S. Bhat [et al.] // *Nature*. – 2001. – № 409. – P. 307–312.
480. Stern, M. Epidemiology of obesity and its link to heart disease / M. Stern // *Metabolism*. – 1995. – Vol. 44, № 9. – P. 1-3.
481. Strowig, T. Inflammasomes in health and disease / T. Strowig, J. Henao-Mejia, E. Elinav [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 481, № 7381. – P. 278-286.
482. Sun, L. A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese / L. Sun, Z. Yu, X. Ye [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – № 33. – P. 1925-1932.
483. Suzuki, T. Dietary fat and bile juice, but not obesity, are responsible for the increase in small intestinal permeability induced through the suppression of tight junction protein expression in LETO and OLETF rats / T. Suzuki, H. Hara // *Nutrition and Metabolism*. – 2010. – № 7. – P. 19.

484. Sy, R.G. Metabolic syndrome in Asia: time for action / R.G. Sy // *MesS Insights*. – 2006. – № 9. – P. 4-7.
485. Szajewska, H. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Szajewska, M. Ruszczyński, A. Radzikowski // *The Journal of Pediatrics*. – 2006. – Vol. 149. – P. 367-372.
486. Szczepaniak, L.S. Pancreatic Steatosis and Its Relationship to b-Cell Dysfunction in Humans / L.S. Szczepaniak, G.V. Ronald, R. Mathur [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, № 11. – P. 2377-2383.
487. Talley, N.J. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort / N.J. Talley, C. Quan, M.P. Jones [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2004. – № 16. – P. 413-419.
488. Talley, N.J. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study / N.J. Talley, S. Howell, R. Poulton // *American Journal of Gastroenterology*. – 2004. – № 99. – P. 1807-1814.
489. Tan, S.E. Can We Apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Definition of the Metabolic Syndrome to Asians? / S.E. Tan, S. Ma, D. Wai // *Diabetes Care*. – 2004. – № 27. – P. 1182-1186.
490. Teitelbaum, J.E. Obesity is related to multiple functional abdominal diseases / J.E. Teitelbaum, P. Sinha, M. Micale [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2009. – Vol. 154, № 3. – P. 444-446.
491. Teixeira, T.F. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors / T.F. Teixeira, N.C. Souza, P.G. Chiarello [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2012. – Vol. 5. – P. 735-740.
492. Thushara, R.M. Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies / R.M. Thushara, S. Gangadaran, Z. Solati [et al.] // *Food and Function*. – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 632-642.

493. Tilg, H. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity / H. Tilg, A.R. Moschen // *Nature Reviews Immunology*. – 2006. – Vol. 6. – P. 772-783.
494. Tilg, H. Obesity and microbiota / H. Tilg, A.R. Moschen, A. Kaser // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136, № 5. – P. 1476-1483.
495. Tillin, T. Metabolic syndrome and coronary heart disease in South Asians, African-Caribbeans and white Europeans: a UK population-based cross-sectional study / T. Tillin, N. Forouhi, D.G. Johnston // *Diabetologia*. – 2005. – № 48. – P. 649-656.
496. Tremaroli, V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism / V. Tremaroli, F. Backhed // *Nature*. – 2012. – Vol. 7415, № 489. – P. 242-249.
497. Tsai, W.L. Impact of Obesity on Medical Problems and Quality of Life in Taiwan / W.L. Tsai, S.U. Yang, S.F. Lin [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2004. – Vol. 160. – P. 557-565.
498. Tse-Ya, Y. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism / Y. Tse-Ya, W. Chih-Yuan // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2017. – № 8. – P. 735–747.
499. Turnbaugh, P.J. A core gut microbiome in obese and lean twins / P.J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunenko [et al.] // *Nature*. – 2009. – Vol. 457. – P. 480-484.
500. Twisk, J. Insulin suppresses bile acid synthesis in cultured rat hepatocytes by down-regulation of cholesterol 7  $\alpha$ -hydroxylase and sterol 27-hydroxylase gene transcription / J. Twisk, M.F. Hoekman, E.M. Lehmann [et al.] // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 21, № 2. – P. 501-510.
501. Upala, S. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / S. Upala, A. Sanguankeo, V. Jaruvongvanich // *Scandinavian Journal of Surgery*. – 2016. – Vol. 106, № 1. – P. 21-27.

502. Vague, J. La differentiation sexually factor determinates formes de l'obesite / J. Vague // *La Press Mediceele*. – 1947. – Vol. 55. – P. 339-340.
503. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease / J. Vague // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 1956. – Vol. 4, № 1. – P. 20-34.
504. Valenti, L. The immunopathogenesis of alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis: two triggers for one disease? / L. Valenti, A.L. Fracanzani, S. Fargion // *Seminars in Immunopathology*. – 2009. – Vol. 31. – P. 359-369.
505. Van Erpecum, K.J. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update / K.J. Van Erpecum // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 281-287.
506. Van Geenen, E.J. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease / E.J. Van Geenen, M.M. Smits, T.C. Schreuder [et al.] // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39, № 8. – P. 1185-1190.
507. Vazquez Roque, M.I. Gastric sensorimotor functions and hormone profile in normal weight, overweight, and obese people / M.I. Vazquez Roque, M. Camilleri, D.A. Stephens [et al.] // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – P. 1717-1724.
508. Verdich, C. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety-effect of obesity and weight reduction / C. Verdich, S. Toubro, B. Buemann [et al.] // *International journal of obesity and related metabolic disorders*. – 2001. – Vol. 25. – P. 1206-1214.
509. Villegas, R. Prevalence of the metabolic syndrome in middle-aged men and women / R. Villegas, I. Perry, Don Creagh // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 3198-3199.
510. Wang, C.Y. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population / C.Y. Wang, H.Y. Ou,

- M.F. Chen [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 1-9.
511. Wareham, N.J. Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinemia, evidence against a causal relationship between smoking and insulin resistance / N.J. Wareham, E.M. Ness, C.D. Byrne [et al.] // *Metabolism*. – 1996. – № 45. – P. 1551-1556.
512. Washington, D.C. Effect of obesity on total mortality / D.C. Washington // *International Journal of Obesity*. – 1980. – Vol. 4, № 4. – P. 381-386.
513. Watanabe, S. Metabolic syndrome and gastrointestinal diseases / S. Watanabe, M. Hojo, A. Nagahara // *Journal of Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 42, № 4. – P. 267-274.
514. Weerakoon, H.T. Serum lipid concentrations in patients with cholesterol and pigment gallstones / H.T. Weerakoon, S. Ranasinghe, A. Navaratne [et al.] // *BMC Research Notes*. – 2014. – № 7. – P. 548.
515. Wggielska, I. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of metabolic diseases / I. Wggielska, J. Suliburska // *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 201-211.
516. Wiklund, I. Quality of life during acute and intermittent of gastroesophageal reflux disease with omeprazol compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group / I. Wiklund, K.D. Bardhan, S. Muller-Lissner [et al.] // *Italian journal of gastroenterology and hepatology*. – 1998. – Vol. 30, № 1. – P. 19-27.
517. Wilcox, I. Syndrome Z: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease / I. Wilcox, S.G. McNamara, F.L. Collins [et al.] // *Thorax*. – 1998. – Vol. 53, № 3. – P. S25-S28.
518. Williams, J. Health-related quality of life of overweight and obese children / J. Williams, M. Wake, K. Hesketh [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2005. – Vol. 293, № 1. – P. 70-76.

519. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation / World Health Organization. – Geneva, Switzerland: World Health Organization. – 1999. – P. 1-59.
520. Wu, G.D. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes / G.D. Wu, J. Chen, C. Hoffman [et al.] // *Science*. – 2011. – Vol. 334. – P. 105-108.
521. Wu, W-C. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case–control retrospective study. / W-C. Wu, C-Y. Wang // *Cardiovascular Diabetology*. – 2013. – Vol. 12, № 77. – P. 1-6. doi: 10.1186/1475-2840-12-77.
522. Yatagai, T. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus / T. Yatagai, S. Nagasaka, A. Taniguchi [et al.] // *Metabolism*. – 2003. – Vol. 52. – P. 1274-1278.
523. Yau, P.L. Emotional and neutral declarative memory impairments and associated white matter microstructural abnormalities in adults with type 2 diabetes. / P.L. Yau, D. Javier, W. Tsui [et al.] // *Psychiatry Res*. – 2009. – Vol. 174, № 3. – P. 223–230.
524. Yau, P.L. Obesity and metabolic syndrome and functional and structural brain impairments in adolescence // P.L. Yau, M.G. Castro, A. Tagani [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130, № 4. – P. 856-864.
525. Yu, A.Q. The Potential Role of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment / A.Q. Yu, L. Li // *Nutrition and Cancer*. – 2016. – Vol. 68, № 4. – P. 535-544.
526. Yu, T-Y. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism / T-Y. Yu, C-Y. Wang // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2017. – Vol. 8, № 6. – P. 735–747.
527. Yudkin, S.J. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? / S.J. Yudkin, C.D. Stehouwer, J.J. Emeis [et al.] //

- Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 1999. – Vol. 19. – P. 972-978.
528. Zeller, M.H. Predictors of health-related quality of life in obese youth / M.H. Zeller, A.C. Modi // *Obesity*. – 2006. – Vol. 146, № 1. – P. 122-130.
529. Zhang, J.P. Effectiveness of a cognitive behavioral weight management intervention in obese patients with psychotic disorders compared to patients with nonpsychotic disorders or no psychiatric disorders: results from a 12-month, real-world study / J.P. Zhang, J.J. Weiss, M. McCardle [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 458-464.
530. Ziramet, P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view / P. Ziramet, J. Shaw, G. Alberti // *Diabetic medicine*. – 2003. – Vol. 20, № 9. – P. 693-702.
531. Zivkovic, A.M. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota / A.M. Zivkovic, J.B. German, C.B. Lebrilla [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2011. – Vol. 108, № 1. – P. 4653-4658.
532. Zurek, L. Insects Represent a Link between Food Animal Farms and the Urban Environment for Antibiotic Resistance Traits / L. Zurek, A. Ghosh // *Applied and Environmental Microbiology* – 2014. – Vol. 80. – P. 3562-3567.