ISSN 2414-3782

Juvenis scientia

Медицина

2022 | Том 8 | № 1

SCIENTIA
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

ISSN 2414-3782

Juvenis scientia

Медицина

2022 | Том 8 | № 1

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пчелин Иван Юрьевич, к.м.н.

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тимофеев Евгений Владимирович, к.м.н.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Газизов Роман Игоревич

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиева А. В., PhD in Medicine. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Беловол А. Н.**, д.м.н. Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина. **Василькова О. Н.**, к.м.н. Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь. **Миррахимов Э. М.,** д.м.н. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Молдобаева М. С.**, д.м.н. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Муллаханов Ж. Б.**, PhD in Medicine. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Плескановская С. А.**, д.м.н. Государственный медицинский университет Туркменистана, г. Ашхабад, Туркменистан. **Табаров М. С.**, д.м.н. Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Таджикистан. **Варзин С. А.**, д.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Вологжанин Д. А.**, д.м.н., Городская больница № 40 Курортного района, г. Санкт-Петербург, Россия. **Журавский С. Г.**, д.м.н. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Иванов Н. В.**, к.м.н. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Кулибаба Т. Г.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лукьянова И. Ю.**, д.м.н. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лындина М. Л.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Мазуренко С. О.**, д.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Смирнов Г. А.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Федоткина Т. В.**, к.б.н. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Худякова Н. В.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Шишкин А. Н.**, д.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия.

ИНДЕКСАЦИЯ

Журнал индексируется в РИНЦ. Метаданные экспортируются в открытые репозитории научной информации: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions и др. Журнал включен и индексируется в DOAJ (Directory of Open Access Journals).

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ 2020: **0,323**

Десятилетний индекс Хирша: **15**

Учредитель и издатель: ООО Издательский дом "Сциентиа" (ИД Scientia)

Свидетельство о регистрации Средства массовой информации: ПИ № ФС 77-70584 от 03.08.2017 г.

191015, г. Санкт-Петербург, переулок Дегтярный, 22А | +7 (812) 649-93-75| edit@jscientia.org | www.jscientia.org

Подписано в печать 28.02.2022. Печать цифровая, Формат 70x100/16, Бумага офсетная. Тираж 500 экз.

ISSN 2414-3782

Juvenis scientia

Medicine

2022 | Vol. 8 | No. 1

EDITOR-IN-CHIEF
Ivan Pchelin, PhD in Medicine
St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHEEF
Eugene Timofeev, PhD in Medicine
St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

MANAGING EDITOR
Roman Gazizov
St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

EDITORIAL BOARD
Anna Alieva, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Ya.Kh.Turakulov, Tashkent, Uzbekistan. **Olexandr Bilovol**, Doctor of Medical Science, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. **Volha Vasilkova**, PhD in Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus. **Erkin Mirrakhimov,** Doctor of Medical Science, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Mariia Moldobaeva**, Doctor of Medical Science, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Javlon Mullakhanov**, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan. **Svetlana Pleskanovskaya**, Doctor of Medical Science, State Medical University of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan. **Muhiddin Tabarov**, Doctor of Medical Science, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan. **Sergey Varzin**, Doctor of Medical Science, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Dmitry Vologzhanin**, Doctor of Medical Science, City Hospital #40, St. Petersburg, Russia. **Sergei Zhuravskii**, Doctor of Medical Science, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Nikita Ivanov**, PhD in Medicine, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Tatiana Kulibaba**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Irina Lukianova**, Doctor of Medical Science, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Maria Lyndina**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Sergei Mazurenko**, Doctor of Medical Science, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Georgy Smirnov**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Tamara Fedotkina**, PhD in Biological Sciences, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. **Natalia Hudiakova**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Aleksandr Shishkin**, Doctor of Medical Science, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

This is an open access journal which means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of the articles, or use them for any other lawful purpose, without asking prior permission from the publisher or the author. This is in accordance with the BOAI definition of open access.
The journal is indexed in the Russian Index of Science Citation (RISC). The journal is included in DOAJ (Directory of Open Access Journals). Metadata are exported in open source repositories of scientific information: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions, etc.

Publisher: «Scientia» Publishing House Ltd.
The mass media registration certificate no. ПИ # ФС 77-70584 of 03.08.2017.
191015, 22A, Degtyarnyy lane, Saint Petersburg | +7 812 649 93 75| edit@jscientia.org | www.jscientia.org
Approved for print: 28.02.2022. Digital printing, size 70x100/16, offset paper. Edition: 500 copies.

Обзорные статьи

Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Реева С.В.
ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА: МАЛАЯ АНОМАЛИЯ СЕРДЦА, НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ИЛИ САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ? 5

Хуссейн Ю.Х.Х.
ЛЕПТИН И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ 19

Чёрная А., Камышанская И.Г., Пчелин И.Ю.
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕРИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА ДЛЯ СЕРДЦА И ПРИЛЕЖАЩИХ СОСУДОВ 32

Клинические случаи

Хайдарова Ф.А., Алиева А.В., Камалова Х.А., Рахманкулов К.Х., Есимова Д.М., Тожиева И.М.
СЛУЧАЙ СИНДРОМА ФИШЕРА-ЭВАНСА У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПОСЛЕ COVID-19 42

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 49

Review articles

Timofeev EV, Malev EG, Zemtsovsky EV, Reeva SV
MITRAL VALVE PROLAPSE: A SMALL ANOMALY OF THE HEART, A NONSPECIFIC MANIFESTATION OF HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE DISORDERS OR AN INDEPENDENT SYNDROME? 5

Hussein YKhH
LEPTIN AND GENDER CHARACTERISTICS OF METABOLIC DISORDERS IN OBESITY 19

Chiornaya A, Kamyshanskaya IG, Pchelin IYu
PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL SIGNIFICANCE OF PERICARDIAL FAT FOR THE HEART AND ADJACENT VESSELS 32

Case reports

Khaydarova FA, Alieva AV, Kamalova KA, Rakhmankulov KK, Yesimova DM, Tojieva IM
A CASE OF FISHER-EVANS SYNDROME IN A PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER COVID-19 42

GUIDE FOR AUTHORS 49

Обзорная статья DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_5-18

ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА: МАЛАЯ АНОМАЛИЯ СЕРДЦА, НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ИЛИ САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ?

Е. В. Тимофеев , Э. Г. Малев , Э. В. Земцовский , С. В. Реева
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Россия, 194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

✉ Тимофеев Евгений Владимирович — darrieux@mail.ru

В обзорной статье представлены современные представления о пролапсе митрального клапана. Отражены вопросы патогенеза, диагностических критериев первичного и вероятного пролапса, подробно рассмотрены вопросы эпидемиологии. Отмечены проблемы, связанные с существенной гипердиагностикой этого состояния в нашей стране (до 36,8%), что связано с игнорированием международных согласованных алгоритмов и неверной трактовкой полученных при эхокардиографии результатов. При использовании парастернальной двухкамерной позиции и выборе диагностического порога в 3 мм и более, пролапс митрального клапана выявляется у 4,3% практически здоровых молодых людей, что сопоставимо с популяционными мировыми исследованиями, при отсутствии половых различий. Обсуждено место пролапса митрального клапана в алгоритмах диагностики наследственных синдромов — Марфана и Элерса-Данло, его плейотропность, что следует учитывать при стратификации риска развития клинически значимых событий и при вероятном пролапсе. Обозначены ситуации, позволяющие трактовать пролапс митрального клапана как самостоятельный наследственный синдром или малую аномалию сердца. Изложены современные представления о патогенезе пролапса митрального клапана, роли трансформирующего фактора роста-β в прогрессировании миксоматозной дегенерации створок и проявлений кардиомиопатии. Показано прогностическое значение первичного пролапса при его естественном течении — прогрессирование миксоматоза створок, митральной недостаточности, расширения магистральных сосудов.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, распространенность, болезнь Барлоу, фиброэластиновая недостаточность, наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани, малые аномалии сердца, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, синдром Льюиса-Дитца, Синдром Стиклера.

Для цитирования: Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Реева С.В. *Пролапс митрального клапана: малая аномалия сердца, неспецифическое проявление наследственных нарушений соединительной ткани или самостоятельный синдром?* // Juvenis scientia. 2022. Том 8. № 1. С. 5-18. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_5-18.

Эта статья доступна по лицензии Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная.

Review article DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_5-18

MITRAL VALVE PROLAPSE: A SMALL ANOMALY OF THE HEART, A NONSPECIFIC MANIFESTATION OF HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE DISORDERS OR AN INDEPENDENT SYNDROME?

E. V. Timofeev , E. G. Malev , E. V. Zemtsovsky , S. V. Reeva
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
2 Litovskaya St., 194100 Saint Petersburg, Russia

✉ Timofeev Eugene — darrieux@mail.ru

The review article presents modern concepts of the mitral valve prolapse. The issues of pathogenesis, diagnostic criteria of primary and probable prolapse are reflected, the issues of epidemiology are considered in detail. The problems associated with significant overdiagnosis of this condition in our country (up to 36.8%) are noted, which is due to ignoring internationally agreed algorithms and incorrect interpretation of the results obtained during echocardiography. When using a parasternal two-chamber position and choosing a diagnostic threshold of 3 mm or more, mitral valve prolapse is detected in 4.3% of practically healthy young people, which is comparable to population-based world studies, in the absence of sex differences. The place of mitral valve prolapse in the algorithms for diagnosing hereditary syndromes — Marfan and Ehlers-Danlos, its pleiotropy, which should be taken into account when stratifying the risk of clinically significant events and in case of probable prolapse, is discussed. The situations that allow to interpret mitral valve prolapse as an independent hereditary syndrome or a small anomaly of the heart are indicated. The article presents current views on the pathogenesis of mitral valve prolapse, the role of transforming growth factor-β in the progression of myxomatous degeneration of the valves, the development of manifestations of cardiomyopathy. The prognostic value of primary prolapse in its natural course is shown — the progression of myxomatosis of the valves, mitral insufficiency, dilation of the main vessels.

Keywords: mitral valve prolapse, prevalence, Barlow's disease, fibroelastic deficiency, hereditary disorders (dysplasia) of connective tissue, small heart abnormalities, Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Loeys-Dietz syndrome, Stickler syndrome.

For citation: Timofeev EV, Malev EG, Zemtsovsky EV, Reeva SV. *Mitral valve prolapse: a small anomaly of the heart, a nonspecific manifestation of hereditary connective tissue disorders or an independent syndrome?* Juvenis scientia. 2022;8(1):5-18. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_5-18.

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

В группу наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) включают генерализованные заболевания, обусловленные дефектом генов, кодирующих один из составных элементов соединительной ткани [1]. В настоящее время к ННСТ относят большое количество заболеваний: несовершенный остеогенез, синдром Элерса-Данло, *cutis laxa* (синдром вялой кожи), *pseudoxanthoma elasticum* (эластическая псевдоксантома), синдром Марфана и другие фибриллинопатии (синдромы Льюиса-Дитца, Шпринцена-Голдберга, Вейлля-Маркезани, семейной аневризмы грудной аорты, врожденная контрактурная арахнодактилия) и многие другие [2]. Обусловлены они мутациями генов, кодирующих различные типы коллагена, фибриллина, некоторых ферментов, транспортных и регуляторных белков. При большинстве ННСТ наблюдается поражение сердечно-сосудистой системы различной степени выраженности, обусловленное наличием экстрацеллюлярного матрикса в эндокардиальном слое, в интерстициальном пространстве между кардиомиоцитами, клапанах сердца, аорте и легочной артерии.

Пролабирование митрального клапана (МК), обусловленное генетическим дефектом соединительной ткани, наблюдается при синдромах Марфана [3–7] Льюиса-Дитца [8], Элерса-Данло [9, 10], эластической псевдоксантоме [11, 12], врожденной контрактурной арахнодактилии [13], несовершенном остеогенезе [14], синдроме Стиклера [15, 16] и, преимущественно, объясняется нарушением опорной функции фиброзного слоя МК. Пролабирование МК является хоть и частым (в особенности при синдроме Марфана), но не специфичным проявлением большинства ННСТ. Так пролапс митрального клапана (ПМК), как один из признаков, оценивается лишь в один балл при определении степени системного вовлечения соединительной ткани при синдроме Марфана [17].

Также следует подчеркнуть, что лишь 1–2% пациентов с ПМК имеют одно из описанных ННСТ [14]. Такой же вывод можно сделать при сопоставлении распространенности ННСТ, которые встречаются очень редко — 1:5000–75000, и ПМК, распространенность которого оценивается в 2,4% от общей популяции [18–21]. Таким образом, большинство случаев ПМК не связаны с другими ННСТ и имеют самостоятельную этиологию. При этом неоднократно предпринимаемые попытки связать формирование ПМК с дефектом одного из фибриллярных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, не увенчались успехом [14, 22, 23].

Изменения экстрацеллюлярного матрикса в миокарде при ННСТ также могут сопровождаться нарушениями его сократимости и релаксации, приводя к снижению фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и ухудшению показателей раннего диастолического наполнения. Подобные изменения были многократно описаны для синдрома Марфана [24, 25]. Однако лишь единичные исследования указывают на наличие систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у части пациентов с классическим и гипермобильным типом синдрома Элерса-Данло [26], синдромом Льюиса-Дитца [27], а также на нарушение диастолической функции при несовершенном остеогенезе и эластической псевдоксантоме [28]. Патогенез этих изменений до конца не ясен. Также ранее не описывались нарушения функции миокарда ЛЖ при ПМК.

При пролапсе митрального клапана, как и при других ННСТ, имеются системные проявления дефекта соединительной ткани. Так при ПМК значимо чаще встречаются деформация грудной клетки — воронковидная [29–32] и килевидная [33–35], сколиоз [36, 37], синдром прямой спины [38], долихостеномелия и арахнодактилия [39], гипермобильность суставов [40, 41] и изменения кожи [42].

Таким образом, в тех случаях, когда не удается выявить другие моногенные ННСТ, первичный ПМК следует расценивать в качестве одного из ННСТ, имеющего как кардиальные, так и экстракардиальные проявления, могущие оказать существенное влияние на клини-

ку и прогноз данного заболевания.

Помимо наследственных синдромов выделяют ряд диспластических фенотипов, объединенных на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующихся более доброкачественным течением: марфаноподобный фенотип, марфаноидная внешность, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип. При исключении первичного ПМК, пролабирование створок, без их утолщения и значимой митральной регургитации, может сопровождать эти диспластические фенотипы, подобно тому, как миксоматозный ПМК сопровождает ННСТ [43, 44].

Существует также подход, в рамках которого пролапс митрального клапана рассматривается в качестве лишь одной из малых аномалий сердца (МАС) [45]. Сам термин «малые аномалии сердца» сегодня не имеет согласованного определения. К группе МАС одни исследователи причисляют любые аномалии, выявляемые при морфологическом исследовании [46], другие рассматривают ее как клинико-эхокардиографическое понятие, включающее именно те аномалии, которые удается выявить прижизненно в процессе эхокардиографического исследования [47].

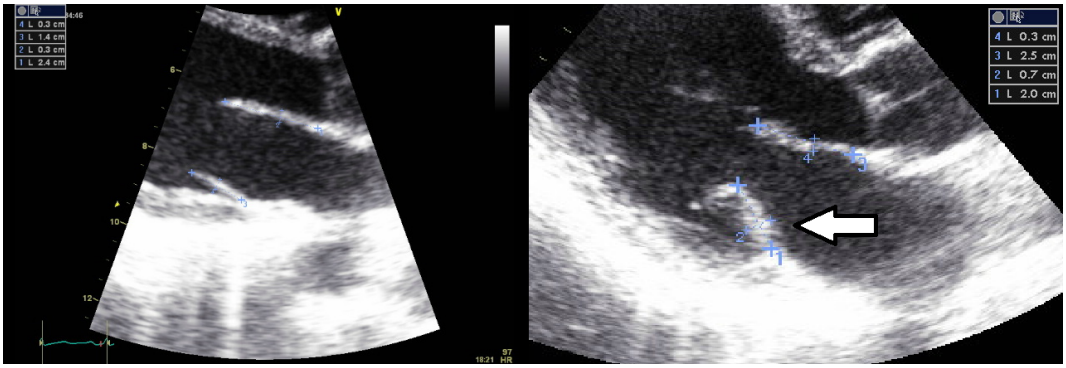
В англоязычной литературе термин МАС не используется как единое понятие, позволяющее объединить все гемодинамически малозначимые аномалии соединительнотканного каркаса и клапанного аппарата сердца. Под терминами “cardiac abnormalities”, “structural heart anomalies”, “cardiac anomalies”, “morphological abnormalities” и “structural cardiac abnormalities”, как правило, объединены аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, удлиненный евстахиев клапан, сеть Киари, вторичный дефект межпредсердной перегородки и пролапс митрального клапана [48–50].

Также некоторые авторы рассматривают первичный ПМК в качестве одного из многих проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани — совокупности всех признаков, свойственных наследственным нарушениям соединительной ткани [51], или т. н. «диспластического сердца» [52]. Вместе с чрезвычайной гипердиагностикой, имеющей место в нашей стране [53, 54], это привело к недооценке значимости и распространенному мнению о ПМК как «эхокардиографической болезни».

В настоящее время существует несколько **классификаций пролапса митрального клапана.** В большинстве из них имеется разделение на первичный и вторичный [55]. Первичный ПМК является самостоятельным генетически детерминированным заболеванием и подразделяется в свою очередь, согласно рекомендациям ACC/AHA, на семейный и несемейный [55]. Вторичный пролапс створок МК наблюдается при ИБС (ишемическая дисфункция папиллярных мышц), острой ревматической лихорадке (типичный ПМК с диффузными дегенеративными изменениями был описан при остром ревматическом вальвулите в регионах, где ревматическая лихорадка является эндемическим заболеванием), при заболеваниях и состояниях, сопровождающихся уменьшением размеров ЛЖ и кольца митрального клапана (гипертрофическая кардиомиопатия, легочная гипертензия, дефект межпредсердной перегородки, дегидратация, синдром прямой спины и воронкообразная деформация грудной клетки) [56, 57]. Существуют разногласия относительно включения пролапса при других ННСТ (синдромах Марфана, Льюиса-Дитца и Элерса-Данло) в понятие первичного или вторичного ПМК [55].

Эхокардиографически различают классический (при толщине створок 5 мм и более) и неклассический (толщина створок менее 5 мм) пролапс митрального клапана [55, 58] (рис. 1).

Термин классический ПМК отражает наличие миксоматозной дегенерации створок и используется в качестве синонима первичного миксоматозного ПМК (болезни Барлоу) [57, 59]. Отсутствие утолщения створок



Примечание: стрелкой помечено удлинение (20 мм) и утолщение (7 мм) задней створки МК при классическом ПМК

Рисунок 1. Классический (справа) и неклассический (слева) ПМК (парастернальное продольное сечение) (собственное наблюдение)

(неклассический ПМК) позволяет делать вывод об отсутствии признаков миксоматозной дегенерации.

Использование нескольких общепризнанных классификаций (этиологической, патоморфологической и эхокардиографической) для более полного описания патологического состояния и разграничения групп пациентов с различными формами заболевания позволяет точнее определить прогноз и выбрать правильную тактику лечения в каждом отдельном случае. Попытка их синтеза была предпринята в первом пересмотре российских рекомендаций по диагностике и лечению ННСТ, в котором предложено различать несколько вариантов ПМК [60]:

1) Плейотропное проявление некоторых классифицируемых ННСТ (синдромы Марфана, Элерса-Данло и др.).

2) Самостоятельный клинически и прогностически значимый синдром: первичный семейный ПМК (familial mitral valve prolapse — MIM 157700), первичный миксоматозный ПМК (myxomatous mitral valve prolapse — MIM 607829 или 610840) — при отсутствии признаков одного из моногенных ННСТ, в случае выявления у лиц молодого возраста ПМК с гемодинамически значимой митральной регургитацией и/или миксоматозной дегенерацией створок.

3) Малая аномалия сердца, часто сопровождающая другие классифицируемые и неклассифицируемые диспластические синдромы. При исключении синдрома ПМК пограничное пролабирование створок без их утолщения и значимой митральной регургитации может быть расценено как один из вариантов малых аномалий сердца.

Эпидемиология ПМК. Долгое время считалось, что распространенность пролапса митрального клапана в большой степени зависит от этнической принадлежности, пола, возраста обследованной популяции и достигает 7–8 % и более [61, 62]. Однако после определения согласованных диагностических порогов в конце 90-х годов XX века, результаты различных исследований существенно изменились [63–65]. Таким образом, мы можем полагаться лишь на исследования последних двух десятилетий, которые оценивают распространенность ПМК с очень небольшим разбросом, в пределах 0,6–2,7%. Бóльшие значения, полученные в последние 25 лет XX века, являются следствием существенной гипердиагностики. Результаты единственного большого эпидемиологического исследования — Framingham Heart Study, в ходе которого была оценена распространенность ПМК, также свидетельствуют о низкой распространенности данной патологии в общей популяции. В рам-

ках Framingham Heart Study были проанализированы эхокардиограммы, выполненные в ходе пятого этапа обследования (с 1991 по 1995 годы) второго поколения участников исследования. Из 3736 обследованных только 3491 имели адекватные эхокардиограммы, пригодные для оценки митрального клапана. Лишь у 83 из них (2,4%) был выявлен пролапс митрального клапана: у 47 (1,3%) — классический, у 37 (1,1%) — неклассический [20]. При этом в ходе Фремингемского исследования не было получено различий по полу и возрасту между группами лиц с ПМК и без него. Однако, в исследовании принимали участие субъекты от 26 до 84 лет (средний возраст — 56,7±1,5 лет), и, следовательно, оно не отражает распространенность ПМК в популяции лиц молодого возраста.

Что касается этнических различий в распространенности ПМК, то по данным исследования SHARE (Study of Health Assessment And Risk in Ethnic Groups), не было получено значимых различий в распространенности ПМК между проживающими в Канаде лицами европейского (3,1%), китайского (2,2%) и южноазиатского (2,7%) происхождения [65]. Схожие данные по распространенности получены для американских индейцев по данным Strong Heart Study — 1,7%, но более низкие для афроамериканцев по данным исследования CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) — 0,43% [66]. Совершенно иные данные о распространенности ПМК публикуются для российской популяции. Так, встречаемость ПМК среди поступающих на службу в органы МВД в республике Татарстан в возрасте 20–30 лет, по данным М.В. Потаповой и соавт. (2009), составляет 22,1% [54]. Среди же студентов Челябинской государственной медицинской академии в возрасте 20–24 лет (186 женщин и 86 мужчин), считающих себя практически здоровыми, ПМК выявляется в 36,8% случаев [53]. Можно предположить, что в обеих представленных работах мы имеем дело со значительной гипердиагностикой, которая может быть объяснена только несоблюдением международных и национальных рекомендаций по диагностике ПМК [55, 67–69].

Таким образом, результаты проведенных к настоящему времени исследований позволяют утверждать, что распространенность первичного ПМК не зависит от пола, возраста и этнической принадлежности обследуемой группы.

По нашим данным, при ретроспективной оценке 16185 эхокардиограмм, выполненных по различным клиническим причинам в консультативно-диагностическом центре ФМИЦ им. В.А. Алмазова с 2008 по 2011 годы, ПМК был выявлен у 213 человек (1,3%), среди них классический у 118 человек (0,7%) и неклассический у 95 (0,6%). Сопоставление нашего исследования с результатами крупнейшего эпидемиологического Фремингемского исследования и других работ, посвященных оценке встречаемости ПМК, позволяет нам говорить о том же уровне распространенности этой патологии среди наших пациентов. Следует подчеркнуть, что проведенное нами исследование не является эпидемиологическим, поскольку оценивает распространенность ПМК у лиц, которым была выполнена эхокардиография в лечебном учреждении, по тем или иным клиническим причинам. Однако, оно позволяет получить представление о доле ПМК среди другой кардиальной патологии и о встречаемости ПМК по обращаемости в Российской Федерации. Различий по возрасту и гендерному составу групп пациентов с ПМК и без него не было. Средний возраст пациентов с ПМК составил 50,1±19,5 лет, против 51,6±18,9 лет в остальной обследованной популяции (p=0,25). В группе ПМК женщин было несколько больше, чем мужчин (122 женщины и 91 мужчина, 57% и 43%, соответственно), однако в общей обследованной группе пациентов это соотношение было схожим (52% и 48%, соответственно, p=0,15) [74].

В ходе нашего и Фремингемского исследования не было получено различий по возрасту между группами лиц с ПМК и без него [20]. Поскольку миксоматозная дегенерация

и фиброэластиновая недостаточность — это патологические процессы развивающиеся и прогрессирующие с возрастом [71], мы вправе ожидать, что у лиц молодого возраста ПМК должен встречаться еще реже. Результаты исследования CARDIA [66] и исследования S. Sattur et al. (2010) [71], которые выявили ПМК у лиц молодого возраста примерно в 1% случаев, подтверждают это суждение. Однако, принимая во внимание чрезвычайную гипердиагностику ПМК у молодых людей в Российской Федерации, в том числе при обследовании лиц призывного возраста [53, 54], мы сочли необходимым оценить истинную распространенность ПМК в данной возрастной группе.

В ходе скриннингового исследования РЕПЛИКА (РаспространЕнность Пролапса митраЛьного Клапана у лиц молодого возрастА) мы последовательно обследовали 234 практически здоровых лиц молодого возраста (средний возраст 20,1±1,6 лет, 32% юношей и 68% девушек), студентов 3 курса Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. При трансторакальной эхокардиографии ПМК выявлялся у 10 из 234 человек (4,3%), что несколько больше, но значимо не отличается от результатов Фремингемского исследования (χ^2=3,24; p=0,07). Гендерное распределение в группе с ПМК (м/ж: 40/60%) также не отличалось от гендерного распределения всех обследованных (32/68%, p=0,29) и во Фремингемском исследовании (40/60%, p=1,0). Классический ПМК (с утолщением створок 5 мм и более, свидетельствующим об их миксоматозной дегенерации) выявлен у трех обследованных лиц молодого возраста (1,3%), что соответствует результатам Фремингемского исследования (1,3%, p=1,0). Неклассический ПМК (пролабирование 3 мм и более, без миксоматоза) встречался в обследованной нами молодой популяции значимо чаще (7 человек, 3% случаев), чем в популяционном Фремингемском исследовании (1,1%, p<0,01). Из обследованных с неклассическим ПМК четверо были девушки и трое юноши, что соответствует половому распределению всей обследуемой группы (p=0,54) и результатам Фремингемского исследования (p=0,88). Таким образом, можно предположить, что встречаемость миксоматозного ПМК, который является генетически обусловленной патологией [69], не зависит от возраста обследуемых. Немиксоматозный неклассический ПМК, напротив, значимо чаще встречается у лиц молодого возраста. При этом не подтверждается общепринятый тезис о большей его распространенности среди лиц женского пола [70].

Патогенез ПМК. В последнее время активно развивается лабораторная и генетическая диагностика различных ННСТ. В первую очередь это касается фибриллинопатий, к которым относятся синдромы Марфана, Льюиса-Дитца и другие. Особое внимание уделяется активации трансформирующего фактора роста-β (TGF-β). Известно, что белки семейства TGF-β оказывают влияние на рост и дифференцировку многих типов клеток, в том числе и в постнатальном периоде [71, 72]. В частности, воздействие TGF-β на остеобласты способствует повышению синтеза коллагена с одновременным угнетением ферментов деградации экстрацеллюлярного матрикса [73]. Сейчас известно, что активация этого каскада характерна для некоторых фибриллинопатий, в первую очередь — синдрома Марфана [74]. Высокие концентрации TGF-β рассматривают в качестве возможного патогенетического звена развития кардиомиопатии при ПМК. Обладая профибротическим действием, этот цитокин при повышении сывороточной концентрации способствует развитию локального фиброза миокарда в месте прикрепления папиллярных мышц, испытывающих большую нагрузку при пролабировании створок [75, 76]. Высокие концентрации TGF-β определяются при многих ННСТ — синдромах Марфана и Льюиса-Дитца, ПМК, а также некоторых диспластических фенотипах — марфаноподобном фенотипе и марфаноидной внешности (рис. 2)

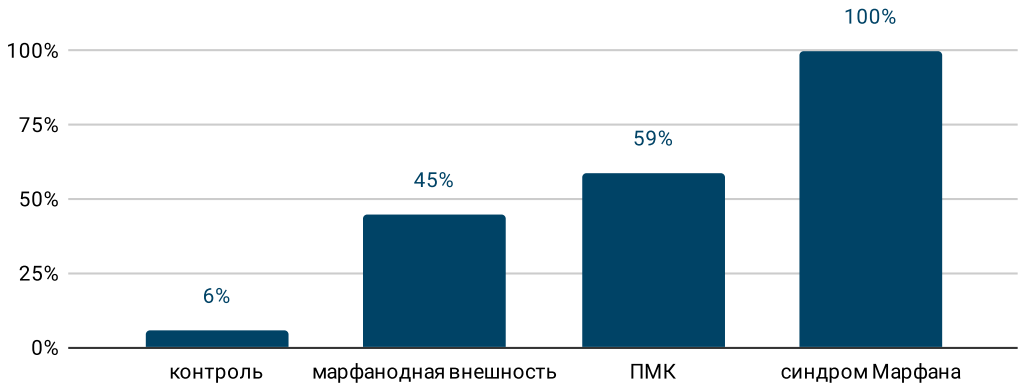


Рисунок 2. Превышение пороговых уровней изоформ TGF-β_1 и / или TGF-β_2 в сыворотке крови пациентов с синдромом Марфана, ПМК и марфаноидной внешностью.

[77–79]. С высокой активностью TGF-β ассоциированы нарушения локальной сократимости левого желудочка и желудочковые аритмии.

Значение концентрации TGF-β_1 в сыворотке крови более 7 нг/мл позволяет с чувствительностью 75% (95% ДИ: 59,4–99,4) и специфичностью 100% (95% ДИ: 74,1–100; p<0,0001) выделить молодых пациентов, у которых будет наблюдаться утолщение задней створки митрального клапана при естественном течении пролапса митрального клапана. Также, согласно проспективному 15-летнему наблюдению, пациенты с концентрацией TGF-β_1 в сыворотке крови более и менее 7 нг/мл значимо отличались по приросту глубины пролапса — 1,3±0,9 мм против 0,5±0,7 мм (p<0,0001) и приросту диаметра аорты — 3,2±1,5 мм против 1,3±1,7 мм (p<0,0001) [80].

Заключение. Таким образом, пролапс митрального клапана является сложной проблемой современной кардиологии. В настоящее время наиболее изученным является первичный ПМК, который характеризуется выбуханием створок не менее чем на 3 мм в полость левого предсердия. Первичный ПМК как с миксоматозной дегенерацией (классический вариант), так и без нее (неклассический ПМК) — основная причина митральной недостаточности и реконструктивных операций на клапане. Отмечается прогредиентность изменений у пациентов с ПМК — прогрессирование систолической дисфункции левого желудочка, с последующей его дилатацией, а также различными нарушениями сердечного ритма [81–83].

Однако остается практически неизученным т.н. вероятный пролапс, о котором можно говорить при прогибе створок на 1–2 мм, не сопровождающийся миксоматозной дегенерацией створок. Такой ПМК может быть расценен по-разному, в зависимости от конкретной клинической ситуации. В любом случае требуется исключение какого-либо наследственного синдрома (Марфана, Элерса-Данло и др.), что не всегда возможно опираясь только на клинические данные, без молекулярно-генетических исследований. При сочетании вероятного ПМК с другими кардиальными проявлениями дизэмбриогенеза (аневризмой межпредсердной перегородки, асимметрией аортальных полулуний, ложными хордами левого желудочка, пролапсами других клапанов), ПМК может расцениваться как одна из малых аномалий сердца. В этом случае опять же необходимо фенотипическое обследование с верификацией диспластического фенотипа и стратификация риска развития клинически значимых нарушений сердечного ритма.

Заявление о конфликте интересов: *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Финансирование: *Авторы заявляют об отсутствии финансирования.*

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. McKusick VA. *Heritable disorders of connective tissue: a personal account of the origins, evolution, validation and expansion of the concept. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects*. 2nd ed. New York: Wiley-Liss, **2002**. P. 13-18.
2. Bascom R, Schubart JR, Mills S, et al. *Heritable disorders of connective tissue: Description of a data repository and initial cohort characterization*. Am J Med Genet A. **2019**;179(4):552-560. DOI: 10.1002/ajmg.a.61054
3. Weyman AE, Scherrer-Crosbie M. *Marfan syndrome and mitral valve prolapse*. J Clin Invest. **2004**;114(11):1543-1546. DOI: 10.1172/JCI23701
4. Ng CM, Cheng A, Myers LA, et al. *TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome*. J Clin Invest. **2004**;114(11):1586-1592. DOI: 10.1172/JCI22715
5. De Backer J. *Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype*. Verh K Acad Geneeskd Belg. **2009**;71(6):335-371.
6. Taub CC, Stoler JM, Perez-Sanz T, et al. *Mitral valve prolapse in Marfan syndrome: an old topic revisited*. Echocardiography. **2009**;26(4):357-364. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2008.00825.x
7. Rybczynski M, Mir TS, Sheikhzadeh S, et al. *Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome*. Am J Cardiol. **2010**;106(7):1048-1053. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.038
8. Attias D, Stheneur C, Roy C, et al. *Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders*. Circulation. **2009**;120(25):2541-2549. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887042
9. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. *The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes*. Am J Med Genet C Semin Med Genet. **2017**;175(1):8-26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552
10. Atzinger CL, Meyer RA, Khoury PR, et al. *Cross-sectional and longitudinal assessment of aortic root dilation and valvular anomalies in hypermobile and classic Ehlers-Danlos syndrome*. J Pediatr. **2011**;158(5):826-830.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.11.023
11. Rubegni P, Mondillo S, De Aloe G, et al. *Mitral valve prolapse in healthy relatives of patients with familial Pseudoxanthoma elasticum*. Am J Cardiol. **2000**;85(10):1268-1271. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)00745-1
12. Combrinck M, Gilbert JD, Byard RW. *Pseudoxanthoma elasticum and sudden death*. J Forensic Sci. **2011**;56(2):418-422. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2010.01647.x
13. Callewaert BL, Loeys BL, Ficcadenti A, et al. *Comprehensive clinical and molecular assessment of 32 probands with congenital contractural arachnodactyly: report of 14 novel mutations and review of the literature*. Hum Mutat. **2009**;30(3):334-341. DOI: 10.1002/humu.20854
14. Grau JB, Pirelli L, Yu PJ, et al. *The genetics of mitral valve prolapse*. Clin Genet. **2007**;72(4):288-295. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00865.x
15. Ahmad N, Richards AJ, Murfett HC, et al. *Prevalence of mitral valve prolapse in Stickler syndrome*. Am J Med Genet A. **2003**;116A(3):234-237. DOI: 10.1002/ajmg.a.10619
16. Robin NH, Moran RT, Ala-Kokko L. *Stickler Syndrome (Updated 2021 May 6)*. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA ed. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; **2000**. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1302
17. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. *The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome*. J Med Genet. **2010**;47(7):476-485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785
18. Royce PM, Steinmann B. *Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects*. 2nd ed. New York: Wiley-Liss, **2002**. 1201 p.
19. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. *Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse*. N Engl J Med. **1999**;341(1):1-7. DOI: 10.1056/NEJM199907013410101

20. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, et al. *Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study*. J Am Coll Cardiol. **2002**;40(7):1298-1304. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02161-7
21. Judge DP, Rouf R, Habashi J, Dietz HC. *Mitral valve disease in Marfan syndrome and related disorders*. J Cardiovasc Transl Res. **2011**;4(6):741-747. DOI: 10.1007/s12265-011-9314-y
22. Kühne K, Keyser B, Groene EF, et al. *FBN1 gene mutation characteristics and clinical features for the prediction of mitral valve disease progression*. Int J Cardiol. **2013**;168(2):953-959. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.044
23. Chou HT, Hung JS, Chen YT, et al. *Association between COL3A1 collagen gene exon 31 polymorphism and risk of floppy mitral valve/mitral valve prolapse*. Int J Cardiol. **2004**;95(2-3):299-305. DOI: 10.1016/j.ijcard.2003.05.026
24. De Backer JF, Devos D, Segers P, et al. *Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome*. Int J Cardiol. **2006**;112(3):353-358. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.10.010
25. Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, et al. *Evidence for Marfan cardiomyopathy*. Eur J Heart Fail. **2010**;12(10):1085-1091. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq127
26. McDonnell NB, Gorman BL, Mandel KW, et al. *Echocardiographic findings in classical and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes*. Am J Med Genet A. **2006**;140(2):129-136. DOI: 10.1002/ajmg.a.31035
27. Eckman PM, Hsich E, Rodriguez ER, et al. *Impaired systolic function in Loeys-Dietz syndrome: a novel cardiomyopathy?*. Circ Heart Fail. **2009**;2(6):707-708. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.888636
28. Nguyen LD, Terbah M, Daudon P, Martin L. *Left ventricular systolic and diastolic function by echocardiogram in pseudoxanthoma elasticum*. Am J Cardiol. **2006**;97(10):1535-1537. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.11.091
29. Creswick HA, Stacey MW, Kelly RE Jr, et al. *Family study of the inheritance of pectus excavatum*. J Pediatr Surg. **2006**;41(10):1699-1703. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2006.05.071
30. Huang PM, Liu CM, Cheng YJ, et al. *Evaluation of intraoperative cardiovascular responses to closed repair for pectus excavatum*. Thorac Cardiovasc Surg. **2008**;56(6):353-358. DOI: 10.1055/s-2008-1038721
31. Kelly RE, Goretsky MJ, Obermeyer R, et al. *Twenty-one years of experience with minimally invasive repair of pectus excavatum by the Nuss procedure in 1215 patients*. Ann Surg. **2010**;252(6):1072-1081. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181effdce
32. Kelly RE Jr. *Pectus excavatum: historical background, clinical picture, preoperative evaluation and criteria for operation*. Semin Pediatr Surg. **2008**;17(3):181-193. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2008.03.002
33. Викторова И.А., Яковлев В.М., Нечаева Г.И. *Клинико-функциональное состояние миокарда, кардио- и гемодинамики у больных с килевидной деформацией грудной клетки* // Терапевтический архив. **1990**. №4. С. 69-72. [Viktorova IA, Yakovlev VM, Nechaeva GI. *Kliniko-funktsional'noe sostoyanie miokarda, kardio- i gemodinamiki u bol'nykh s kilevidnoi deformatsiei grudnoi kletki (Clinical and functional state of the myocardium, cardio- and hemodynamics in patients with keeled chest deformity)*. Terapevticheskii arkhiv. **1990**;4:69-71. (in Russ.)]
34. Akçali Y, Ceyran H, Hasdiraz L. *Chest wall deformities*. Acta Chir Hung. **1999**;38(1):1-3.
35. Robicsek F, Watts LT. *Pectus carinatum*. Thorac Surg Clin. **2010**;20(4):563-574. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2010.07.007
36. Olmez D, Babayiğit A, Kir M, et al. *Retrospective evaluation of 113 children with scoliosis*. Tuberk Toraks. **2009**;57(1):56-61.
37. Liu W, Wang X, Feng W, et al. *Lentivirus mediated IL-17R blockade improves diastolic cardiac function in spontaneously hypertensive rats*. Exp Mol Pathol. **2011**;91(1):362-367. DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.04.003
38. Stübgen JP. *Rigid spine syndrome: a noninvasive cardiac evaluation*. Pediatr Cardiol. **2008**;29(1):45-49. DOI: 10.1007/s00246-007-9056-4
39. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. *Малые аномалии сердца как кардиальные проявления наследственных нарушений соединительной ткани* // Педиатр. **2020**. Т. 11. № 5. С. 5-12. [Timofeev EV,

Malev EG, Zemtsovsky EV. *Small heart anomalies as cardiac manifestations of hereditary connective tissue disorders*. Pediatrician (Saint-Petersburg). **2020**;11(5):5-12.] (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED1155-12

40. Gulpek D, Bayraktar E, Akbay SP, et al. *Joint hypermobility syndrome and mitral valve prolapse in panic disorder*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. **2004**;28(6):969-973. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.05.014
41. Cavenaghi S, Marino LH, Oliveira PP, Lamari NM. *Joint hypermobility in patients with mitral valve prolapse*. Arq Bras Cardiol. **2009**;93(3):307-311. DOI: 10.1590/s0066-782x2009000900016
42. Romanelli P, Romanelli R, Rongioletti F, et al. *Clinical significance of cutaneous proteoglycan (mucin) infiltration in patients with mitral valve prolapse*. J Am Acad Dermatol. **2008**;59(1):168-169. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.03.039
43. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. *Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна?* // Педиатр. **2017**. Т. 8. № 4. С. 6-18. [Zemtsovsky EV, Timofeev EV, Malev EG. *Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable?* Pediatrician (Saint-Petersburg). **2017**;4(8):6-18. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED846-18
44. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. *Наследственные нарушения соединительной ткани: современное состояние проблемы* // Медицина: теория и практика. **2018**. Т. 3. № 3. С. 34-45. [Timofeev EV, Zemtsovsky EV. *Inherited connective tissue disorders: current state of the problem*. Medicine: theory and practice. **2018**;3(3):34-45. (in Russ.)]
45. Ягода А.В., Гладких Н.Н. *Малые аномалии сердца*. Ставрополь: СтГМА, **2005**. 248 с. [Jagoda AV, Gladkih NN. *Malye anomalii serdca (Minor anomalies of the heart)*. Stavropol': StGMA, **2005**. 248 p. (in Russ.)]
46. Трисветова Е.Л., Юдина О.А. *Анатомия малых аномалий сердца*. Минск: Белпринт, **2006**. 104 с. [Trisvetova EL, Judina OA. *Anatomija malyh anomalij serdca (Anatomy of minor anomalies of the heart)*. Minsk: Belprint, **2006**. 104 p. (in Russ.)]
47. Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М. *Эхокардиографические критерии диагностики и классификации малых аномалий сердца у детей* // Ультразвуковая диагностика. **1997**. №3. С. 21-27. [Gnusaev SF, Belozerov JM. *Jehokardiograficheskie kriterii diagnostiki i klassifikacii malyh anomalij serdca u detej (Echocardiographic criteria for the diagnosis and classification of minor heart anomalies in children)*. Ul'trazvukovaya diagnostika. **1997**;3:21-27(in Russ.)]
48. Mügge A, Daniel WG, Angermann C, et al. *Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography*. Circulation. **1995**;91(11):2785-2792. DOI: 10.1161/01.cir.91.11.2785
49. Ghosh S, Ghosh AK, Ghosh SK. *Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm in cryptogenic stroke*. Postgrad Med J. **2007**;83(977):173-177. DOI: 10.1136/pgmj.2006.051094
50. Schwedt TJ. *The migraine association with cardiac anomalies, cardiovascular disease, and stroke*. Neurol Clin. **2009**;27(2):513-523. DOI: 10.1016/j.ncl.2008.11.006
51. Клеменов А.В. *Пролапс митрального клапана*. 2-е изд, перераб. и доп. М.: Медпрактика-М, **2005**. 40 с. [Klemenov AV. Prolaps mitral'nogo klapana (Mitral valve prolapse). Moscow: Medpraktika-M, **2005**. 40 p. (in Russ.)]
52. Нечаева Г.И., Викторова И.А. *Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения*. Омск: БЛАНКОМ, **2007**. 188 с. [Nechaeva GI, Viktorova IA. *Displazija soedinitel'noj tkani: terminologija, diagnostika, taktika vedenija (Connective tissue dysplasia: terminology, diagnosis, management tactics)*. Omsk: BLANKOM, **2007**. 188 p. (in Russ.)]
53. Краснопольская Н.С., Яшина Л.М., Григоричева Е.А. *Внешние стигмы дисморфогенеза при малых аномалиях сердца и их взаимосвязь с эхокардиографическими изменениями у молодых людей в возрасте 20-24 лет* // Сибирский медицинский журнал. **2008**. № 3. С. 84-88. [Krasnopolskaya NS, Yashina LM, Grigoricheva EA. *External stigmata of dysmorphogenesis in small heart anomalies and their correlation with*

echocardiographic changes in young people aged 20-24. Siberian Medical Journal. **2008**;3:84-88. (in Russ.)]

54. Потапова М.В., Соколова О.Р., Садыков Р.З. *Пролапс митрального клапана: норма или патология?* // Вестник современной клинической медицины. **2009**. Т. 2. № 2. С. 29-33. [Potapova MV, Sokolova OR, Sadykov RZ. *Mitral valve prolapse: norm or pathology?* Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny. **2009**;2(2):29-33]
55. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. *2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons*. J Am Coll Cardiol. **2008**;52(13):e1-e142. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.007
56. Schneider A., Sorrentino M. *Definition and diagnosis of mitral valve prolapse*. **2013**. URL: http://medicine.ucsf.edu/education/resed/Chiefs_cover_sheets/mvp.pdf
57. Shah PM. *Current concepts in mitral valve prolapse--diagnosis and management*. J Cardiol. **2010**;56(2):125-133. DOI: 10.1016/j.jjcc.2010.06.004
58. Freed LA, Acierno JS Jr, Dai D, et al. *A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4*. Am J Hum Genet. **2003**;72(6):1551-1559. DOI: 10.1086/375452
59. Малев Э.Г. *Распространенность, патогенетические механизмы и особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана*. Автореф. дис… д.м.н. СПб., **2014**. [Malev EG. *Rasprostranennost', patogeneticheskie mehanizmy i osobennosti vedenija pacientov s prolapsom mitral'nogo klapana (Prevalence, pathogenetic mechanisms and features of management of patients with mitral valve prolapse)*. diss. abst. Saint Peterburg, **2014**. (in Russ.)]
60. Земцовский Э.В. *Пролапс митрального клапана*. СПб.: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области, **2010**. 160 с. [Zemtsovsky EV. *Prolaps mitral'nogo klapana (Mitral valve prolapse)*. Saint Petersburg: Obshhestvo «Znanie» Sankt-Peterburga i Leningradskoj oblasti, **2010**. 160 p. (in Russ.)]
61. Bryhn M, Persson S. *The prevalence of mitral valve prolapse in healthy men and women in Sweden. An echocardiographic study*. Acta Med Scand. **1984**;215(2):157-160. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1984.tb04986.x
62. Gupta R, Jain BK, Gupta HP, et al. *Mitral valve prolapse: two dimensional echocardiography reveals a high prevalence in three to twelve year old children.* Indian Pediatr. **1992**;29(4):415-423.
63. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, et al. *Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse*. Circulation. **1989**;80(3):589-598. DOI: 10.1161/01.cir.80.3.589
64. Grewal J, Suri R, Mankad S, et al. *Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real-time 3-dimensional echocardiography*. Circulation. **2010**;121(12):1423-1431. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901181
65. Theal M, Sleik K, Anand S, et al. *Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic groups*. Can J Cardiol. **2004**;20(5):511-515.
66. Flack JM, Kvasnicka JH, Gardin JM, et al. *Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study*. Am Heart J. **1999**;138(3 Pt 1):486-492. DOI: 10.1016/s0002-8703(99)70151-1
67. *Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации* // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. **2009.** Т. 8. № 6 S5. С. 2-24. [*Nasledstvennye narushenija soedinitel'noj tkani. Rossijskie rekomendacii (Hereditary disorders of connective tissue. Russian recommendations)*. Cardiovascular therapy and prevention. **2009**;8(6, Suppl. 5):2-24. (in Russ.)]
68. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. *Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста* // Российский

кардиологический журнал. **2010**. Т. 15. № 1. С. 35-41. [Malev EG, Reeva SV, Timofeev EV, Zemtsovsky EV. *Modern methods of mitral valve prolapse diagnostics and prevalence assessment in young people*. Russ. Cardiol. J. **2010**;15(1):35-41. (in Russ.)]

69. Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Реева С.В. *Алгоритм диагностики и тактика ведения пациентов с пролапсом митрального клапана* // Российский семейный врач. **2011**. Т. 15. № 2. С. 4-8. [Malev EG, Zemtsovsky EV, Timofeev EV, Reeva SV. *Algoritm diagnostiki i taktika vedenija pacientov s prolapsom mitral'nogo klapana (Diagnostic algorithm and management tactics for patients with mitral valve prolapse)*. Russian Family Doctor. **2011**;15(2):4-8. (in Russ.)]
70. Тимофеев Е.В. *Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с характеристиками сердечного ритма у лиц молодого возраста*: дис. … к.м.н. СПб., **2011**. 169 с. [Timofeev EV. *Rasprostranennost' displasticheskih sindromov i fenotipov i ih vzaimosvjaz' s harakteristikami serdechnogo ritma u lic molodogo vozrasta (The prevalence of dysplastic syndromes and phenotypes and their relationship with heart rate characteristics in young people)*: diss. ... Saint Petersburg, **2011**. 169 p. (in Russ.)]
71. Ramos-Mondragón R, Galindo CA, Avila G. *Role of TGF-beta on cardiac structural and electrical remodeling*. Vasc Health Risk Manag. **2008**;4(6):1289-1300. DOI: 10.2147/vhrm.s3985
72. Moustakas A, Heldin CH. *The regulation of TGFbeta signal transduction*. Development. **2009**;136(22):3699-3714. DOI: 10.1242/dev.030338
73. Ehnert S, Baur J, Schmitt A, et al. *TGF-β1 as possible link between loss of bone mineral density and chronic inflammation*. PLoS One. **2010**;5(11):e14073. DOI: 10.1371/journal.pone.0014073
74. Dietz HC, Pyeritz RE. *Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders*. Hum Mol Genet. **1995**;4 Spec No:1799-1809. DOI: 10.1093/hmg/4.suppl_1.1799
75. Bui AH, Roujol S, Foppa M, et al. *Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia*. Heart. **2017**;103(3):204-209. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309303
76. Giudicessi JR, Maleszewski JJ, Tester DJ, Ackerman MJ. *Prevalence and potential genetic determinants of young sudden unexplained death victims with suspected arrhythmogenic mitral valve prolapse syndrome*. Heart Rhythm O2. **2021**;2(5):431-438. DOI: 10.1016/j.hroo.2021.07.006
77. Тимофеев Е.В., Белоусова Т.И., Вютрих Е.В., и др. *Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфаноидной внешностью* // Педиатр. **2017**. Т. 8. № 6. С. 42-49. [Timofeev EV, Belousova TI, Vutrih EV, et al. *Bone mineral density and bone metabolic markers in laboratory in men with marfanoid habitus*. Pediatrician (Saint-Petersburg). **2017**;8(6):42-49. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED8642-49
78. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Лунева Е.Б., Земцовский Э.В. *Активность трансформирующего фактора роста-β у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью* // Педиатр. **2019**. Т. 10. № 1. С. 49-56. [Timofeev EV, Malev EG, Luneva EB, Zemtsovsky EV. *The activity of transforming growth factor-β in young age with marfanoid habitus*. Pediatrician (Saint-Petersburg). **2019**;10(1):49-56. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED10149-56
79. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. *Систолическая дисфункция ЛЖ у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью* // Кардиология. **2018**. Т. 58. № S4. С. 29-36. [Timofeev EV, Malev EG, Zemtsovsky EV. *Left ventricular systolic dysfunction in young subjects with marfanoid habitus*. Kardiologiia. **2018**;58(S4):29-36. (in Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2435
80. Malev EG, Reeva SV, Timofeev EV, Zemtsovsky EV. *Circulating TGF-β1 and progression of the mitral valve myxomatosis and leaflets billowing: a 15-year follow-up*. European Medical Journal. Cardiology. **2021**;9(1):37-38.
81. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В., и др. *Анализ деформации миокарда левого желудочка при пролапсе митрального клапана* // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последиплом-

ного образования. **2011**. Т. 3. № 2. С. 134-141. [Malev EG, Reeva SV, Timofeev EV, et al. *Left ventricular myocardial deformation analysis in patients with mitral valve prolapse.* Bulletin of the St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education. **2011**;3(2):134-141. (in Russ.)]

82. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В., и др. *Систолическая и диастолическая функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана* // Журнал сердечная недостаточность. **2012**. Т. 13. № 1(69). С. 26-31. [Malev EG, Reeva SV, Timofeev EV, et al. *Sistolicheskaya i diastolicheskaya funkciya levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana (Systolic and diastolic function of the left ventricle with mitral valve prolapse)*. Russian Heart Failure Journal. **2012**;13(1-69):26-31. (in Russ.)]

83. Реева С.В., Малев Э.Г., Тимофеев Е.В., и др. *Вегетативная дисфункция и нарушения реполяризации на ЭКГ покоя и нагрузки у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью и пролапсом митрального клапана* // Российский кардиологический журнал. **2015**. Т. 20. № 7. С. 84-88. [Reeva SV, Malev EG, Timofeev EV, et al. *Vegetative dysfunction and repolarization disorders on resting ECG and in exertion in younger persons with marfanoid phenotype and mitral valve prolapse*. Russ. Cardiol. J. **2015**;20(7):84-88. (in Russ.)]

Поступила в редакцию: 24.12.2021
После доработки: 27.01.2022

Обзорная статья DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_19-31

ЛЕПТИН И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Ю. Х. Х. Хуссейн
Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

✉ Хуссейн Юсиф Халид Хуссейн — h.yousif98@mail.ru

Избыточная масса тела сопровождается целым рядом гормональных и метаболических нарушений, которые имеют свои половые особенности. Отличия гормонального статуса мужчин и женщин не ограничиваются неодинаковыми уровнями секреции эстрогенов и андрогенов. Существенные половые различия касаются и других регуляторных систем, в частности, лептиновой. В настоящее время лептин рассматривается в качестве ключевого элемента физиологической системы, регулирующей аппетит и энергетический обмен. Иные функции лептина связаны с его регуляторным влиянием на костную ткань, иммунитет, ангиогенез и гемопоэз. Наличие связи между лептином и инсулинорезистентностью позволило некоторым исследователям рассматривать гиперлептинемию как дополнительный компонент метаболического синдрома.
Данный обзор посвящен взаимосвязям лептина с метаболическими нарушениями и их половым особенностям. Обсуждаются вопросы отличий сывороточных концентраций лептина у мужчин и женщин, а также их изменений у женщин в период беременности, в пери- и постменопаузе. Рассмотрены источники лептина в центральной нервной системе и влияние данного гормона на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. Также приведены данные о почечных эффектах лептина у пациентов с метаболическими нарушениями. Сделаны выводы о необходимости дальнейшего изучения половых различий взаимосвязи лептина с метаболическими нарушениями при ожирении для более эффективного выявления групп высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и совершенствования персонализированных подходов к лечению.

Ключевые слова: ожирение, лептин, метаболический синдром, метаболические нарушения, половые гормоны, репродуктивная система.

Для цитирования: Хуссейн Ю.Х.Х. *Лептин и половые особенности метаболических нарушений при ожирении* // Juvenis scientia. 2022. Том 8. № 1. С. 19-31. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_19-31.

Эта статья доступна по лицензии Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная.

Review article DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_19-31

LEPTIN AND GENDER CHARACTERISTICS OF METABOLIC DISORDERS IN OBESITY

Y. Kh. H. Hussein
Saint Petersburg State University
7-9, Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

✉ Hussein Yousif Khalid Hussein — h.yousif98@mail.ru

Adiposity is accompanied by a number of gender-based hormonal and metabolic disorders. The differences between hormonal status in males and females are not limited to the unequal androgen and estrogen secretion rates respectively. Substantial gender-based differences affect other regulatory systems, leptin system in particular. Leptin is currently regarded as a key element of the physiological system, regulating appetite and energy balance. Other functions of leptin relate to its regulatory impacts on the bone tissue, immune system, angiogenesis and hematopoiesis. The connection between leptin and insulin resistance allowed some scientists to consider hyperleptinemia as an additional component of metabolic syndrome.
This review focuses on leptin in relation to gender-based metabolic disorders. Gender differences in serum leptin concentrations are considered, together with the changes of leptin levels during the gestation period, perimenopausal and postmenopausal periods. The sources of leptin in the central nervous system and the influence of the hormone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis are issues in question. The article also presents information indicating leptin renal effects in patients having metabolic disorders. It is concluded that the issue of leptin in relation to gender-based adiposity metabolic disorders needs to be further explored. Further investigation may contribute to efficient identification of high-risk groups for cardiovascular disorders and improve personalised approaches to treatment.

Keywords: obesity, leptin, metabolic syndrome, metabolic disorders, sex hormones, reproductive system.

For citation: Hussein YKhH. *Leptin and gender characteristics of metabolic disorders in obesity.* Juvenis scientia. 2022;8(1):19-31. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_19-31.

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Избыточная масса тела сопровождается целым рядом гормональных и метаболических нарушений, которые имеют свои половые особенности. Отличия гормонального статуса мужчин и женщин не ограничиваются неодинаковыми уровнями секреции эстрогенов и андрогенов. Существенные половые различия касаются и других регуляторных систем, в частности, лептиновой.

Лептин, полипептидный гормон, кодируемый геном ob и состоящий из 167 аминокислот, обладает в организме человека множеством функций. Данный гормон не только регулирует пищевое поведение и энергетический обмен, но и воздействует практически на все органы и системы. Хорошо изучены его кардиоваскулярные эффекты и взаимодействие с инсулином. Однако, в последние годы было показано, что лептин также вовлечен в патогенез воспалительных реакций, опухолевого роста и аутореактивности [1–7].

Лептин является регулятором размера адипоцитов в висцеральной жировой ткани, которая не чувствительна к инсулину. Адипонектин, часто противопоставляемый лептину по ряду своих эффектов, регулирует количество жировых клеток в подкожной жировой ткани [8–11].

Несмотря на то, что лептин снижает аппетит, у лиц с избыточной массой тела его уровень в крови чрезвычайно высок [12, 13]. Показано, что гиперлептинемия ассоциирована с лептинорезистентностью, и многие исследователи считают лептинорезистентность одним из ключевых факторов развития метаболических нарушений у пациентов с ожирением [14–16].

Влияние лептина на углеводный обмен продемонстрировано как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. В частности, установлено, что у женщин с нормальной функцией щитовидной железы и нормальной массой тела уровень лептина имеет сильную корреляционную связь с концентрацией инсулина. Данная взаимосвязь, вероятно, является двунаправленной: лептин способен влиять на транскрипцию гена инсулина, тогда как инсулин опосредованно влияет на секрецию лептина, поскольку обеспечивает утилизацию глюкозы. С ростом массы тела у женщин взаимосвязь между уровнями этих гормонов ослабевает, но при этом проявляется корреляция уровня лептина с индексом массы тела (ИМТ) и окружностью талии, которые во многом отражают жировую массу [17–19].

Представляет интерес суточный ритм секреции лептина жировой тканью. Известно, что наиболее высокая секреция гормона наблюдается ночью, а наиболее низкая — утром. Кроме того, продукция лептина уменьшается при голодании и увеличивается после употребления пищи [20]. Для женщин характерен более высокий сывороточный уровень лептина [21]. Также установлено, что секреция лептина меняется в зависимости от фазы менструального цикла: постепенно повышается от начала фолликулярной до середины лютеиновой фазы и несколько уменьшается к концу лютеиновой фазы. В середине цикла наблюдается предовуляторный пик уровня лептина [22]. Для особых физиологических состояний также характерны изменения в секреции лептина: в частности, при беременности она повышается. В постменопаузе также, как правило, наблюдается рост сывороточной концентрации лептина, что может быть, как минимум отчасти, связано с повышением ИМТ в этот период. Тем не менее, общее содержание гормона в сыворотке крови не отражает в полной мере его функциональной активности, так как основная часть лептина циркулирует в виде комплекса с растворимой формой лептинового рецептора (sLepR), не проявляющего специфической активности [23, 24].

Реализация эффектов лептина обеспечивается в результате его связывания с лептиновыми рецепторами (Ob-R). Существует 6 изоформ данных рецепторов, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга. Только одна из них (Ob-Rb) обладает функциональной активностью. Сплайсинговые формы Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd и Ob-Rf

неактивны, но могут связываться с лептином при его высоких концентрациях и осуществлять рецептор-опосредованный транспорт лептина через гематоэнцефалический (ГЭБ) и, возможно, через другие гистогематические барьеры [25].

Основными внутриклеточными мишенями лептина считаются АМФ-активируемая протеинкиназа (AMPK), которая играет важную роль в регуляции энергетического баланса клетки, и протеинфосфотирозинфосфатаза 1B (PTP1B), негативный регулятор лептинового сигналинга. Показано, что PTP1B является ключевым звеном развития лептинорезистентности при избыточной массе тела [26].

Также представляет интерес изучение влияния лептина на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, регуляция которой построена на сложной системе отрицательных обратных связей. По данным научной литературы, лептин как у мужчин, так и у женщин влияет на функциональную активность всех звеньев этой оси [27].

Основным регулятором гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси является гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), который секретируется нейронами, находящимися в преоптической области гипоталамуса. Лептин обладает способностью повышать секрецию ГнРГ. При этом известно, что нейроны, продуцирующие ГнРГ, не имеют на своей поверхности функционально активных лептиновых рецепторов [28]. Соответственно, эффекты лептина на секрецию ГнРГ опосредуются воздействием на гипоталамические нейроны других типов, которые экспрессируют активные лептиновые рецепторы [29].

Лептин не обладает способностью свободно проникать в центральную нервную систему (ЦНС). Он преодолевает ГЭБ, специфически связываясь с рецепторами. Таким образом, при развитии системной лептинорезистентности поступление лептина в ЦНС может быть затруднено [30, 31].

При снижении уровня лептина в ЦНС вследствие любых причин, включая лептинорезистентность и длительное снижение концентрации гормона в сыворотке крови, влияние лептина на головной мозг ослабляется. Механизмами, опосредующими ослабление лептинового сигналинга в ЦНС, могут являться уменьшение количества лептиновых рецепторов Ob-Rb на поверхности клеток за счет нарушения их экспрессии и посттрансляционного процессинга и повышение активности негативных регуляторов лептинового сигналинга. Как следствие, развивается нарушение секреции ГнРГ, что приводит к снижению секреции гонадотропинов, в том числе лютеинизирующего гормона (ЛГ) и гипофизарной формы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), что может приводить к нарушению репродуктивных функций [32].

Важно отметить, что в гипоталамус поступает лептин, синтезированный адипоцитами, тогда как в гипофизе одним из источников данного гормона являются непосредственно гонадотрофы [33]. При этом секретируемый клетками гипофиза лептин оказывает преимущественно ауто- и паракринное воздействие. В экспериментах с тканеспецифичным выключением гена в жировой ткани продемонстрировано, что продуцируемый клетками гипофиза лептин практически не обнаруживается в крови и подвергается деградации в ткани гипофиза [34].

Как и в гипоталамусе, в гипофизе лептин способен стимулировать активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Мишенью действия гормона в гипофизе являются гонадотрофы, на поверхности которых присутствуют активные лептиновые рецепторы Ob-Rb. Лептин стимулирует секрецию культивируемыми гонадотрофами как ЛГ, так и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), но у овариэктомированых крыс после введения лептина (за 72 часа до этого вводили эстрадиол бензоат) наблюдается стимуляция секреции только ЛГ. Показано, что секреция ФСГ и высвобождение NO под влиянием лептина находятся в высокой положительной корреляции. Напротив, при ингибировании синтеза

NO с помощью L-аргинин-метилового эфира лептин утрачивает способность стимулировать секрецию ФСГ. Таким образом, выявляемый стимулирующий секрецию ФСГ эффект лептина является дозозависимым. Лептин в низких концентрациях повышает секрецию ФСГ, в то время как при повышении его уровня секреция ФСГ подавляется [35].

Известна взаимосвязь лептина с маркерами атеросклероза, в том числе с увеличением толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях и выраженностью кальциноза коронарных артерий [36, 37]. Также была продемострирована связь гиперлептинемии с риском рестеноза после стентирования коронарных артерий. В исследовании, изучавшем связь гиперлептинемии и артериальной гипертензии у лиц молодого возраста, было показано, что повышение уровня лептина ассоциировано с нарушением функции сосудистой стенки [38].

Согласно результатам проведенных исследований, лептин стимулирует синтез мононуклеарами ряда провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-6 и интерферона-γ. Это приводит к усилению продукции свободных радикалов, а также к эндотелиальной дисфункции, что способствует развитию атеросклероза. Кроме того, показано влияние гиперлептинемии на тромбообразование. Лептин усиливает продукцию P-селектина тромбоцитами человека, тем самым активируя их агрегацию *in vitro*. При гиперлептинемии характерна активация АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ожирением [39, 40].

Увеличение объема жировой ткани требует повышения потребления кислорода и нутриентов. Локальная гипоксия снижает экспрессию адипонектина — цитокина, подавляющего увеличение адипоцитов, и стимулирует выработку лептина. Уровень лептина повышается по мере увеличения процентного содержания жира в организме, однако при этом развивается лептинорезистентность, и аппетит у пациентов с ожирением не снижается [41, 42].

Лептин обладает рядом проангиогенных свойств, включая akt-опосредованное фосфорилирование эндотелиальной синтеза оксида азота eNOS и стимуляцию пролиферации эндотелиоцитов. Лептин повышает образование активных форм кислорода, способствуя воспалению сосудистой стенки, и стимулирует пролиферацию миоцитов сосудистой стенки. Показана обратная корреляция между уровнем лептина и функцией эндотелия, которая является независимой от метаболических нарушений и провоспалительных изменений при ожирении [43, 44].

Лептин, воздействуя на рецепторы в гипоталамусе, увеличивает синтез подавляющих аппетит нейропептидов и тормозит синтез веществ, стимулирующих аппетит, что обусловливает ощущение насыщения и препятствует развитию висцерального ожирения. По данным научной литературы, основными причинами лептинорезистентности являются уменьшение количества лептиновых рецепторов в гипоталамусе, повреждение путей передачи лептинового сигнала и нарушение продукции нейромедиаторов гипоталамусом [45].

В некоторых исследованиях (В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова), показаны гендерные особенности проявления метаболических нарушений и их взаимосвязи с уровнем лептина [46]. По результатам исследования DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic criteria in Europe) установлена высокая частота выявления метаболического синдрома (МС) у женщин в постменопаузе, которая достигает 38–49% [47].

Повышение уровня лептина у женщин может быть составной частью гормонального дисбаланса, развивающегося в перименопаузе. Показано, что в регуляции синтеза лептина принимают участие эстрогены. Однако в отношении уровня лептина у женщин в постменопаузе данные литературы противоречивы. С одной стороны, ряд гормональных изменений приводит к частому развитию абдоминального ожирения в этом периоде,

с другой — дефицит эстрогенов способствует снижению концентрации лептина.

У мужчин низкий уровень общего тестостерона является независимым предрасполагающим фактором к развитию МС и сахарного диабета. При этом известно, что у мужчин концентрация лептина обратно пропорциональна уровню тестостерона [48].

У пациентов с ожирением часто наблюдаются признаки поражения почек: повышенная альбуминурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В настоящее время лептин рассматривают как один из гуморальных факторов, участвующих в инициации фиброза почек. В ряде исследований показана его способность стимулировать пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, экспрессию трансформирующего фактора роста-β, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитие гиперфильтрации, последующего стойкого снижения почечного кровотока, гломерулосклероза, протеинурии и почечной недостаточности. Имеются данные об активации симпатоадреналовой системы и синтеза эндотелина-1 на фоне гиперлептинемии. Также экспериментально доказано, что экзогенное введение лептина приводит к развитию склероза клубочков и повышению экскреции белка с мочой [49, 50]. Продемонстрировано, что у женщин с повышенной экскрецией альбумина с мочой выявляются более высокие концентрации лептина. Примечательно, что корреляция между концентрацией лептина в сыворотке крови и альбуминурией, характерная для женщин, не выявляется у мужчин. Возможно, выявляемая у женщин корреляционная связь опосредована не только ожирением, но и собственно эффектами лептина, его профибротической активностью, вызывающей структурную перестройку сосудов почек у женщин.

Повышенный уровень лептина у женщин с избыточной массой тела представляет собой серьезную проблему акушерства и гинекологии, так как рядом исследований показана связь уровня данного гормона с риском развития преэклампсии (ПЭ). ПЭ представляет собой осложнение, затрагивающее до 2–5% всех беременностей и являющееся одной из основных причин перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. В то же время распространенность алиментарного ожирения среди женщин репродуктивного возраста и беременных составляет от 1,8 до 25,3% в разных странах, что способствует повышенному риску развития ПЭ. Согласно результатам научных исследований, существенную роль в развитии и исходах ПЭ играют гормоны жировой ткани. Так, показано, что у женщин с ПЭ увеличивается секреция лептина в плаценте по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности.

В проведенных исследованиях было показано, что уровень циркулирующего лептина при ПЭ повышается еще до появления клинических проявлений данного осложнения беременности. Установлено, что увеличение концентрации лептина на каждые 10 нг/мл повышает риск развития ПЭ на 30%. Следует также отметить, что при ПЭ происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), содействующая снижению реабсорбции натрия и воды, вазоспазму и гиповолемии, что негативно влияет на функциональную способность почек [49].

У женщин с физиологическим течением беременности отмечалось увеличение содержания лептина в крови по сравнению с небеременными на 114,6%. В связи с этим можно предполагать существенную роль лептина в поддержании материнского энергетического метаболизма во время беременности. При этом содержание инсулина и кортизола также повышалось на 36,8% и 48,2%, соответственно. Указанные изменения, вероятно, следует расценивать как компенсаторно-приспособительные, направленные на поддержание нормального обмена веществ и метаболизма плода. Исследование концентрации гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у этой группы женщин показало повыше-

ние уровня ренина, альдостерона и ангиотензина II на 24,3%, 23% и 153%, соответственно [49].

Гендерные особенности уровня лептина, растворимых рецепторов лептина и резистина у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела, изучались в ряде исследований. Их результаты показали, что концентрации лептина, резистина и инсулина были значимо выше, а концентрация растворимых рецепторов лептина ниже в группе лиц с артериальной гипертензией и ожирением. Гормональный статус жировой ткани при артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением, характеризуется более высоким уровнем лептина и резистина у женщин по сравнению с мужчинами [51–54].

Причиной лептинорезистентности может быть низкий уровень растворимых рецепторов лептина [55]. Резистентность к лептину может быть также следствием дефекта передачи сигнала лептина в клетку, связанного с действием его различных посредников. Важным посредником многих эффектов лептина является центральная система меланокортина, которая зачастую нарушена при лептинорезистентности.

Существует взаимосвязь между концентрациями адипокинов в сыворотке крови, массой и распределением жировой ткани (ЖТ), диаметром адипоцитов и васкуляризацией подкожной ЖТ у лиц с избыточной массой тела. Пациенты с сахарным диабетом и ожирением имеют более высокие уровни не только лептина, но также адипсина и висфатина [56].

В исследованиях Вербового А.Ф. и соавт. показано что как у мужчин, так и у женщин с избыточной массой тела часто отмечается нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ассоциированное с повышением уровня лептина [57]. Содержание лептина в крови у мужчин (12,20±4,5 нг/мл, $p<0,01$) и женщин (45,34±3,06 нг/мл, $p<0,001$) с НТГ было статистически значимо выше, чем в контрольной группе (3,59±0,38 нг/мл и 9,56±0,67 нг/мл соответственно). У женщин с НТГ уровень лептина положительно коррелировал с индексом массы тела ($r=0,612$, $p<0,001$), ОТ ($r=0,743$, $p<0,001$), отношением окружности талии к окружности бедер ($r=0,389$, $p=0,003$), уровнем инсулина ($r=0,519$, $p<0,001$) и индексом HOMA-IR ($r=0,496$, $p<0,001$). Полученные корреляции свидетельствуют о зависимости уровня лептина от степени ожирения и инсулинорезистентности. Возможно, повышенная секреция лептина также способствует развитию воспалительной реакции, что подтверждается выявленной корреляцией лептина и С-реактивного белка при НТГ у женщин ($r=0,460$, $p=0,006$) [58]. Теоретическим обоснованием этого являются экспериментальные данные о том, что лептин активирует воспалительные клетки (макрофаги, Т-лимфоциты) [59], и стимулирует секрецию цитокинов этими клетками [60, 61, 62].

Таким образом, лептинорезистентность — это состояние, которое ассоциировано не только с расстройствами углеводного и обмена и нарушениями пищевого поведения, но и с нарушениями функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, которые по-разному реализуются в женском и мужском организме. Следует также помнить, что для женщин с ожирением характерна более высокая гиперлептинемия, которая может оказывать влияние на особенности гормонально-метаболического статуса.

Необходимо дальнейшее изучение половых различий взаимосвязи лептина с метаболическими нарушениями при ожирении для более эффективного выявления групп высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и совершенствования персонализированных подходов к лечению. Кроме того, представляет интерес изучение почечных эффектов лептина и его роли в развитии провоспалительного состояния, характерного для лиц с избыточной массой тела.

Заявление о конфликте интересов: *Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

Финансирование: *Автор заявляет об отсутствии финансирования.*

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Беглова А.Ю., Елгина С.И. *Уровень лептина у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников в сравнении со здоровыми* // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. **2019**. №6(1). С. 32-37. [Beglova AY, Elgina SI. *Leptin level in women of reproductive age with the syndrome of the polycystic ovary in comparison with healthy women*. V.F. Snegirev Archives Of Obstetrics And Gynecology. **2019**;6(1):32-37. (in Russ.)] DOI: 10.18821/2313-8726-2019-6-1-32-37
2. Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Богданьянц М.В. *Ожирение у детей: состояние проблемы* // Астраханский медицинский журнал. **2017**. Т. 12. № 3. С. 13-21. [Bezrukova DA, Dzhumagaziev AA, Bogdan'yants MV, et al. Obesity in children: state of the problem. Astrakhan Medical Journal. **2017**;(3):13-21. (in Russ.)]
3. Белякова Н.А., Лясникова М.Б., Цветкова И.Г., и др. *Диагностические критерии метаболического синдрома у пациентов с ожирением* // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). **2012**. № 8. С. 66-69. [Belyakova NA, Lyasnikova MB, Tsvetkova IG, et al. *Diagnostic criteria for metabolic syndrome and insulin resistance of patients with obesity*. Siberian Medical Journal (Irkutsk). **2012**;115(8):66-69. (in Russ.)]
4. Донцов А.В. Лептин и ишемическая болезнь сердца // Вестник новых медицинских технологий. **2010**. Т. 27. № 2. С. 115-117. [Dontsov AV. *Leptin and coronary heart disease*. Journal Of New Medical Technologies. **2010**;17(2):115-117. (in Russ.)]
5. Blüher S, Mantzoros CS. *Leptin in humans: lessons from translational research*. Am J Clin Nutr. **2009**;89(3):991S-997S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26788E
6. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. *Оценка уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом и гипертрофией миокарда левого желудочка* // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. **2018**. Т. 14. № 1. С. 27-33. [Drapkina OM, Shepel RN, Deeva TA. *Evaluation of leptin serum levels in patients with metabolic syndrome and left ventricular myocardial hypertrophy*. Rational Pharmacotherapy In Cardiology. **2018**;14(1):27-33. (in Russ.)] DOI: 10.20996/1819-64462018-14-1-27-33
7. Szymczak E, Laskowska-Klita T. *The role of leptin in human obesity*. Med Wieku Rozwoj. **2001**;5(1):17-26.
8. Титов В.Н. *Биологическая функция трофологии, биологические реакции экзо- и эндотрофии. Патогенез метаболического синдрома, лептин и адипонектин (лекция)* // Клиническая лабораторная диагностика. **2014**. Т. 59. № 6. С. 27-40. [Titov VN. *The biological function of trophology, biological reactions of exoand endotrophy. The pathogenesis of metabolic syndrome, leptin and adiponectin: A lecture*. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. **2014**;59(6):27-40. (in Russ.)]
9. Титов В.Н. *Адипонектин — гуморальный медиатор обратной связи в адипоцитах подкожной жировой ткани. Филогенетическая теория общей патологии; функциональное различие лептина и адипонектина* // Клиническая лабораторная диагностика. **2015**. Т. 60. № 7. С. 4-14. [Titov VN. *Adiponertin as humoral mediator of feedback in adipocytes of subcutaneous fatty tissue. Phylogenetic theory of general pathology; functional difference of leptin and adiponertin*. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. **2015**;60(7):4-14. (in Russ.)]
10. Kumari R, Kumar S, Kant R. *An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome*. Diabetes Metab Syndr. **2019**;13(4):2409-2417. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.06.005
11. Ricci R, Bevilacqua F. *The potential role of leptin and adiponectin in obesity: a comparative review*. Vet J. **2012**;191(3):292-298. DOI: 10.1016/j.tvjl.2011.04.009
12. Крючкова О.Н., Шахбазиди Д., Шахбазиди Г. *Лептин — ключевое звено в патогенезе ожирения* // Крымский терапевтический журнал. **2012**. № 1. С. 33-36. [Kryuchkova ON, Shakhbazidi D, Shakhbazidi G. *Leptin — a key element in the pathogenesis of obesity*. Crimean Journal Of Internal Diseases. **2012**;(1):33-36. (in Russ.)]

13. Peng J, Yin L, Wang X. *Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise*. Horm Behav. **2021**;133:105006. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2021.105006
14. Огуркова О.Н., Суслова Т.Е., и др. *Исследование влияния аторвастатина на уровень лептина, инсулина, С-реактивного белка и показатели липидного спектра в сыворотке крови женщин с ишемической болезнью сердца и ожирением* // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). **2010**. Т. 25. № 2-2. С. 25-29. [Ogurkova ON, Suslova TE, et al. *Research of atorvastatin influence on the level of leptin, insulin, c-reactive protein and indicators of fats in blood serum of women with ischemic heart disease and obesity*. The Siberian Medical Journal. **2010**;25(2-2):25-29. (in Russ.)]
15. Лифшиц Г.И., Кох Н.В., Киреева В.В., и др. *Некоторые молекулярно-генетические механизмы формирования ожирения и метаболического синдрома* // Фармакогенетика и фармакогеномика. **2017**. № 1. С. 5-9. [Lifshits GI, Kokh NV, Kireeva VV, et al. *Some molecular genetic mechanisms of the obesity and metabolic syndrome*. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. **2017**;(1):5-9. (in Russ.)]
16. Zieba DA, Biernat W, Barć J. *Roles of leptin and resistin in metabolism, reproduction, and leptin resistance*. Domest Anim Endocrinol. **2020**;73:106472. DOI: 10.1016/j.domaniend.2020.10647217.
17. Боева Л.Н., Екимова М.В., Догадин С.А. *Лептин и адипонектин натощак и после глюкозной нагрузки у женщин с гипертиреозом* // Сибирское медицинское обозрение. **2012**. № 1(73). С. 11-15. [Boeva LN, Ekimova MV, Dogadin SA. *Fasting and after glucose load leptin and adiponektin in women with hyperthyreosis*. Siberian Medical Review. **2012**;(1):11-15. (in Russ.)]
18. Poetsch MS, Strano A, Guan K. *Role of Leptin in Cardiovascular Diseases*. Front Endocrinol (Lausanne). **2020**;11:354. DOI: 10.3389/fendo.2020.00354
19. Pereira S, Cline DL, Glavas MM, et al. *Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism*. Endocr Rev. **2021**;42(1):1-28. DOI: 10.1210/endrev/bnaa027
20. Василевская А.Д. *Медико-социальная характеристика детей, страдающих алиментарным ожирением* // FORCIPE. **2019**. Т. 2. № S1. С. 657-658. [Vasilevskaya AD. *Mediko-sotsial'naya kharakteristika detei, stradayushchikh alimentarnym ozhireniem (Medical and social characteristics of children suffering from alimentary obesity)*. FORCIPE. **2019**;2(S1):657-658. (in Russ.)]
21. Терещенко И.В. *Лептин и его роль в организме* // Проблемы Эндокринологии. **2001**. Т. 47. № 4. С. 40-46. [Tereshchenko IV. *Leptin and its role in the organism*. Problems of Endocrinology. **2001**;47(4):40-46. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl11588
22. Вербовой А.Ф., Соломонова Е.С., Пашенцева А.В. *Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа* // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. **2012**. № 3(23). С. 52-59. [Verbovoy AF, Solomonova ES, Pashentseva AV. *Leptin, rezistin i omentin u patsientov s narushennoi tolerantnost'yu k glyukoze i sakharnym diabetom 2-go tipa (Leptin, resistin and omentin in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus)*. University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences. **2012**;(3):52-59. (in Russ.)]
23. Груздева О.В., Паличева Е.И., Максимов С.А., и др. *Метаболические факторы риска развития болезней системы кровообращения в разных возрастных группах* // Клиническая медицина. **2017**. Т. 95. № 11. С. 1035-1041. [Gruzdeva OV, Palicheva EI, Maksimov SA, et al. *Metabolic risk factors, as a trigger mechanism of the disease of the cardiovascular system in different age periods in the adult population*. Klinicheskaia meditsina. **2017**;95(11):1035-1041. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-1035-1041
24. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. *Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом* // Ожирение и метаболизм. **2017**. Т. 14. №. 1. С.30-34. [Smirnova EN, Shulkina SG. *Leptin, soluble leptin receptor, and free leptin index in patients with metabolic syndrome*. Obesity and Metabolism. **2017**;14(1):30-34. (in Russ.)] DOI: 10.14341/omet2017130-34

25. Yang R, Barouch LA. *Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences*. Circ Res. **2007**;101(6):545-559. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.156596
26. Чу С., Киргизова О.Ю. *Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы* // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. **2016**. Т. 1. № 5(111). С. 187-194. [Chu X, Kirgizova OY. *Metabolic syndrome: some results and prospects for solving the problem*. Byulleten' VSNTs SO RAMN. **2016**;1(5):187-194. (in Russ.)]
27. Бойцов С.А. *Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации* // Российский кардиологический журнал. **2018**. Т. 23. № 6. С. 7-122. [Boitsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. *Cardiovascular prevention 2017. National guidelines*. Russian Journal of Cardiology. **2018**;23(6):7-122. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
28. Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, et al. *Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function*. Endocrinology. **2009**;150(6):2805-2812. DOI: 10.1210/en.2008-1693
29. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Адамян Л.В. *Этиологические и патогенетические факторы дисфункции яичников у женщин репродуктивного периода* // Проблемы репродукции. **2020**. Т. 26. № 6. С. 34-43. [Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Adamyan LV. *Etiological and pathogenetic factors of ovarian dysfunction in women of reproductive age*. Russian Journal of Human Reproduction. **2020**;26(6):34-43. (in Russ.)] DOI: 10.17116/repro20202606134
30. Деркач К.В., Сухов И.Б., Бондарева В.М., Шпаков А.О. *Влияние метформина на метаболические показатели и гипоталамические сигнальные системы у крыс с ожирением, вызванным высокоуглеводной и высокожировой диетой* // Успехи геронтологии. **2018**. Т. 31. № 1. С. 139-146. [Derkach KV, Sukhov IB, Bondareva VM, Shpakov AO. *The effect of metformin on metabolic parameters and hypothalamic signaling systems in rats with obesity induced by a high-carbohydrate/high-fat diet*. Uspekhi gerontologii. **2018**;31(1):139-146. (in Russ.)]
31. Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, et al. *Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension*. Diabetes. **2005**;54(7):2012-2018. DOI: 10.2337/diabetes.54.7.2012
32. Romanova IV, Derkach KV, Mikhrina AL, et al. *The Leptin, Dopamine and Serotonin Receptors in Hypothalamic POMC-Neurons of Normal and Obese Rodents*. Neurochem Res. **2018**;43(4):821-837. DOI: 10.1007/s11064-018-2485-z
33. Ершевская А.Б., Новикова А.П., Лесик И.П. *Патогенетические механизмы ожирения у детей* // Вестник Новгородского государственного университета. 2018. № 5(111). С. 35-37. [Ershevskaya AB, Novikova AP, Lesik IP. *Pathogenetic mechanisms of obesity in children*. Vestnik NOVSU. **2018**;(5):35-37. (in Russ.)]
34. Киреева В.В., Лепехова С.А., Мансурова Л.Н., и др. *Эпигенетические и молекулярно-генетические аспекты ожирения как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф* // Евразийский Союз Ученых. **2020**. № 7-5(76). С. 39-44. [Kireeva VV, Lepekhova SA, Mansurova LN, et al. *Epigenetic and molecular and genetic aspects of obesity as a risk factor of cardiovascular catastrophes*. Evraziyskiy Soyuz Uchenykh. **2020**;(7-5):39-44. (in Russ.)]
35. Клесов Р.А., Степанова О.И. *Генетические биомодели метаболического синдрома* // Биомедицина. **2018**. № 1. С. 50-58. [Klesov RA, Stepanova OI. *Genetic biomodels of metabolic syndrome*. Journal Biomed. **2018**;(1):50-58. (in Russ.)]
36. Beltowski J. *Leptin and atherosclerosis*. Atherosclerosis. **2006**;189(1):47-60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.003
37. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. *Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease*. J Am Coll Cardiol. **2008**;52(15):1201-1210. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.060
38. Веселовская Н.Г. *Клиническое и прогностическое значение эпикардиального ожирения у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска*: автореф. дисс. ... д.м.н. Барнаул, **2014**. 38 с. [Veselovskaya NG.

Klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie epikardial'nogo ozhireniya u patsientov vysokogo serdechno-sosudistogo riska (Clinical and Prognostic Significance of Epicardial Obesity in Patients at High Cardiovascular Risk). diss. abst. Barnaul, **2014**. 38 p. (in Russ.)]

39. Отт А.В. *Особенности кардиометаболических факторов риска и их связь с показателями лептинорезистентности у мужчин с разными фенотипами ожирения* : дисс. к.м.н. Барнаул, **2017**. 129 с. [Ott AV. *Osobennosti kardiometabolicheskikh faktorov riska i ikh svyaz' s pokazatelyami leptinorezistentnosti u muzhchin s raznymi fenotipami ozhireniya (Features of cardiometabolic risk factors and their relationship with indicators of leptin resistance in men with different obesity phenotypes).* diss. Barnaul, **2017**. 129 p. (in Russ.)]
40. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., и др. *Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения* // Вопросы современной педиатрии. **2016**. Т. 15. № 3. С. 250-256. [Dzhumagaziev AA, Bezrukova DA, Bogdanyants MV, et al. *Obesity in children in the modern world: realities and possible solutions*. Current Pediatrics (Moscow). **2016**;15(3):250-256. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1561
41. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Жестянникова Е.И. *Эндотелиальная дисфункция при ожирении у детей* // Медицина: теория и практика. **2019**. Т. 4. № 2. С. 35-41. [Smirnova NN, Kuprienko NB, Gestjannikova EI. *Endothelial dysfunction in obese children*. Medicine: Theory and Practice. **2019**;4(2):35-41. (in Russ.)]
42. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, et al. *The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes*. Horm Mol Biol Clin Investig. **2014**;18(1):37-45. DOI: 10.1515/hmbci-2013-0053
43. Болотова Н.В., Посохова Н.В., Новикова Е.П., и др. *Состояние сосудистой стенки у детей и подростков с метаболическим синдромом* // Проблемы эндокринологии. **2014**. Т. 60. № 2. С. 8-12. [Bolotova NV, Posokhova NV, Novikova EP, et al. *The state of the vascular system in the children and adolescents presenting with metabolic syndrome*. Problems of Endocrinology. **2014**;60(2):8-12. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl20146028-12
44. Данилюк Л.В., Погодина А.В., Рычкова Л.В. *Жесткость артериальных сосудов: основные детерминанты, методы оценки и связь с ожирением у детей (обзор литературы)*. Acta Biomedica Scientifica. **2017**. Т. 2. № 5(1). С. 106-110. [Danilyuk LV, Pogodina AV, Rychkova LV. *Arterial stiffness: basic determinants, methods of assessment, and the connection with obesity in children (literature review)*. Acta Biomedica Scientifica. **2017**;2(5):106-110. (in Russ.)] DOI: 10.12737/article_59e85cdc033e93.89915718
45. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. *Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication*. Front Endocrinol (Lausanne). **2021**;12:585887. DOI: 10.3389/fendo.2021.585887
46. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. *Гендерные особенности микроальбуминурии и ее взаимосвязь с показателями внутрипочечной гемодинамики и уровнем лептина у больных артериальной гипертензией* // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. **2012**. Т. 8. № 1. С. 31-36. [Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova JN. *Gender distinctions of microalbuminuria and its relation to intrarenal hemodynamic and leptin level in arterial hypertension*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. **2012**;8(1):31-36. (in Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-1-31-36
47. Соснова Е.А. *Метаболический синдром* // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. **2016**. Т. 3. № 4. С. 172-180 [Sosnova EA. Metabolic syndrome. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. **2016**;3(4):172-180. (in Russ.)] DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180
48. Zhang J, Jin PP, Gong M, et al. *Role of leptin and the leptin receptor in the pathogenesis of varicocele-induced testicular dysfunction*. Mol Med Rep. **2018**;17(5):7065-7072. DOI: 10.3892/mmr.2018.8753
49. Рымашевский А.Н., Туманян С.С., Франциянц Е.М., Туманян С.В. *Эндокринная дисфункция у женщин с преэклампсией и алиментарным ожирением* // Акушерство, гинекология и репродукция. **2017**. Т. 11. № 1. С. 14-18. [Rymashevskii AN, Tumanyan SS, Frantsiyants EM, Tumanyan SV. *Endocrine*

disfunction in women with pre-eclampsia and alimentary obesity. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. **2017**;11(1):14-18. (in Russ.)] DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.014-018

50. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., и др. *Структурные и воспалительные изменения в процессе прогрессирования хронической болезни почек при избыточной массе тела и ожирении* // The scientific heritage. **2020**. № 54. С. 38-48. [Murkamilov I, Sabirov I, Fomin V, et al. *Structural and inflammatory changes in the process of chronic kidney disease with excess body weight and obesity*. The scientific heritage. **2020**;(54):38-48. (in Russ.)]
51. Шулькина С.Г. *Гендерные особенности уровня лептина, растворимых рецепторов лептина и резистина у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением* // Пермский медицинский журнал. **2016**. Т. 33. № 2. С. 44-49. [Shulkina SG. *Gender peculiarities of leptin, soluble leptin receptors and resistin levels in patients suffering from arterial hypertension associated with obesity*. Perm Medical Journal. **2016**;33(2):44-49. (in Russ.)]
52. Bravo PE, Morse S, Borne DM, et al. *Leptin and hypertension in obesity*. Vasc Health Risk Manag. **2006**;2(2):163-169. DOI: 10.2147/vhrm.2006.2.2.163
53. Kshatriya S, Liu K, Salah A, et al. *Obesity hypertension: the regulatory role of leptin*. Int J Hypertens. **2011**;2011:270624. DOI: 10.4061/2011/270624
54. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, et al. *Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited*. Can J Cardiol. **2020**;36(5):671-682. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.02.066
55. Федотова А.В., Чернышева Е.Н., Панова Т.Н., Ахтямова К.В. *Взаимосвязь сывороточного лептина и плазменного апелина у мужчин с метаболическим синдромом* // Альманах клинической медицины. **2016**. Т. 44. № 4. С. 457-461. [Fedotova AV, Chernysheva EN, Panova TN, Akhtyamova KV. *The relationship of serum leptin and plasma apelin levels in men with metabolic syndrome*. Almanac of Clinical Medicine. **2016**;44(4):457-461. (in Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-457-461
56. Суханова О.С., Дворяшина И.В. *Взаимосвязь уровня лептина с клиникометаболическими параметрами пациентов с различными вариантами впервые выявленного предиабета* // Эндокринология: новости, мнения, обучение. **2017**. № 1. С. 69-76. [Sukhanova OS, Dvoryashina IV. *Correlation of serum leptin level with clinic and metabolic parameters in patients with different variants of primary revealed prediabetes.* Endocrinology. News. Opinions. Training. **2017**;(1):69-76. (in Russ.)]
57. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. *Ожирение и сердечно-сосудистая система* // Клиническая медицина. **2017**. Т. 95. № 1. С. 31-35. [Verbovoy AF, Pashentseva AV, Sharonova LA. *Obesity and cardiovascular system*. Klinicheskaia meditsina. **2017**;95(1):31-35. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-1-31-35
58. Вербовой А.Ф., Соломонова Е.С., Пашенцева А.В. *Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа* // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. **2012**. – № 3(23). С. 52-59. [Verbovoy AF, Solomonova ES, Pashentseva AV. *Leptin, rezistin i omentin u patsientov s narushennoy tolerantnost'yu k glyukoze i sakharnym diabetom 2-go tipa (Leptin, resistin and omentin in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus)*. University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences. **2012**;(3):52-59. (in Russ.)]
59. Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е. *Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции* // Ожирение и метаболизм. **2017**. Т. 14. № 3. С. 3-10. [Kologrivova IV, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA, Suslova TE. *Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation*. Obesity and Metabolism. **2017**;14(3):3-10. (in Russ.)] DOI: 10.14341/omet201733-10
60. Сваровская А.В., Гарганеева А.А. *Антропометрические индексы ожирения и кардиометаболический риск: есть ли связь?* // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. **2021**. Т. 20. № 4. С. 114-

121. [Svarovskaya AV, Garganeeva AA. *Anthropometric obesity indices and cardiometabolic risk: is there an association?*. Cardiovascular Therapy and Prevention. **2021**;20(4):114-121. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2746

61. Ter Horst R, van den Munckhof ICL, Schraa K, et al. *Sex-Specific Regulation of Inflammation and Metabolic Syndrome in Obesity*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. **2020**;40(7):1787-1800. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314508
62. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, et al. *Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial*. J Clin Oncol. **2018**;36(9):875-883. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.7526

Поступила в редакцию: 24.12.2021
После доработки: 16.02.2022

Обзорная статья DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_32-41

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕРИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА ДЛЯ СЕРДЦА И ПРИЛЕЖАЩИХ СОСУДОВ

А. Чёрная , И. Г. Камышанская , И. Ю. Пчелин
Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

✉ Чёрная Анна — anulea30@mail.ru

Изучение жировой ткани, окружающей сердце и крупные сосуды, так называемого перикардиального жира, вызывает большой интерес у исследователей. Перикардиальный жир в настоящее время рассматривается как новый фактор кардиоваскулярного риска, что заставляет пересматривать патогенез различных сердечно-сосудистых заболеваний. В статье раскрывается содержание понятия перикардиального жира, подчеркивается его неоднородное строение и происхождение, которые и определяют его функциональную роль. Помимо этого, описаны характерные особенности перикардиального жира у пациентов различных клинических групп. Основное внимание в работе уделяется значению метаболической активности перикардиальной жировой ткани и ее влиянию на близлежащие структуры, такие как сердце и коронарные артерии. Опираясь на современные научные представления, в данном обзоре литературы мы выделили основные звенья патогенеза коронарного атеросклероза, фиброза миокарда и фибрилляции предсердий в контексте влияния на них перикардиальной жировой ткани. Дискуссионным продолжает оставаться вопрос о взаимосвязи характеристик этой ткани с другими факторами риска развития заболеваний сердца, что требует проведения дальнейших исследований. Статья подводит некоторые итоги о важности последующего изучения параметров и свойств жировой ткани у лиц с выявленной сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: перикардиальный жир, сердечно-сосудистые заболевания, коронарный атеросклероз, ожирение, дисфункция жировой ткани, адипокины, воспаление.

Для цитирования: Чёрная А., Камышанская И.Г., Пчелин И.Ю. *Физиологическое и патологическое значение перикардиального жира для сердца и прилежащих сосудов* // Juvenis scientia. 2022. Том 8. № 1. С. 32-41. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_32-41.

Эта статья доступна по лицензии Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная.

Review article DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_32-41

PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL SIGNIFICANCE OF PERICARDIAL FAT FOR THE HEART AND ADJACENT VESSELS

A. Chiornaya , I. G. Kamyshanskaya , I. Yu. Pchelin
Saint Petersburg State University
7-9, Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

✉ Chiornaya Anna — anulea30@mail.ru

Investigating the adipose tissue surrounding the heart and large vessels, the so-called pericardial fat, is of great interest for researchers. Pericardial fat is currently being considered a new cardiovascular risk factor, which forces us to reconsider the pathogenesis of various cardiovascular disorders. The article describes the concept of pericardial fat, including its heterogeneous structure and origin determining its functional role. In addition, the specific characteristics of pericardial fat in patients from various clinical groups are described. The main attention is paid to the significance of the metabolic activity of pericardial adipose tissue and its effect on nearby structures, such as the heart and coronary arteries. Based on modern scientific concepts, we have identified the main components of pathogenesis of coronary atherosclerosis, myocardial fibrosis and atrial fibrillation and the role of pericardial adipose tissue. The relationship between adipose tissue characteristics and risk factors for heart disease development remains questionable and requires further investigation. The article summarizes the importance of future studies of the parameters and properties of adipose tissue in individuals with identified cardiovascular pathology.

Keywords: pericardial fat, cardiovascular disorders, coronary atherosclerosis, obesity, adipose tissue dysfunction, adipokines, inflammation.

For citation: Chiornaya A, Kamyshanskaya IG, Pchelin IYu. *Physiological and pathological significance of pericardial fat for the heart and adjacent vessels.* Juvenis scientia. 2022;8(1):32-41. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_32-41.

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. Введение. Глобальной эпидемией XXI века стало ожирение. Оно ассоциировано с резистентностью к инсулину, сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушением дыхания во сне и некоторыми видами рака, а также, по данным эпидемиологических исследований, ожирение является независимым фактором риска заболеваемости и смертности от всех причин [1].

Регионарное распределение жировой ткани играет значимую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Большая часть нашего понимания о роли висцеральной жировой ткани была получена благодаря изучению жировых отложений в брюшной полости [2]. К настоящему моменту доказано, что ранее считавшийся незначимым или случайно найденным жир, окружающий сердце, принадлежит к независимым, количественно измеряемым факторам сердечно-сосудистого риска [3].

В последние два десятилетия сообщается, что отложение жира в перикарде играет важную физиологическую и метаболическую роль в патогенезе коронарного атеросклероза, как за счет локальной близости к коронарным сосудам, так и за счет системного влияния биологически активных веществ, выделяемых жировыми клетками перикарда [4]. Перикардиальная жировая ткань считается метаболически активным органом, окружающим сердце и прилегающие сосуды [5].

2. Понятие перикардиального жира и его свойства. Стандартная таксономия распределения жировых масс вокруг сердца отсутствует, поэтому появляется значительная неоднородность и непоследовательность в терминологии, используемой для определения жирового депо вокруг сердца [3].

Большинством авторов предполагается, что перикардиальная жировая ткань охватывает как эпи-, так и паракардиальный жир. Эпикардиальная жировая ткань представлена висцеральным жиром, расположенным под париетальным перикардом, окружающим миокард, без разделяющей фасции к последнему, что объясняет общую микроциркуляцию. Он может распространяться в миокард, следуя за адвентицией ветвей коронарных артерий. Паракардиальная жировая ткань определяется как жировое отложение в средостении, прилегающее к париетальному перикарду [5, 6]. По данным других авторов, перикардиальной жировой тканью считается ткань, расположенная в перикардиальном мешке [2, 7, 8].

Определение эпикардиальной, перикардиальной и паракардиальной жировой ткани имеет большое значение, поскольку эти ткани различаются по своему эмбриологическому происхождению и функциям.

Клетки эпикардиального жира, как и клетки брыжейки тонкой кишки и сальника, происходят из спланхноплевральной мезодермы и представлены бурым жиром. Он имеет иннервацию и содержит стромальные, воспалительные и иммунные клетки. Паракардиальный жир развивается из производной мезодермы — мезенхимы, которая разделяется на два слоя, образуя париетальный перикард из внутреннего слоя и наружную грудную стенку из наружного слоя. Поэтому паракардиальный жир перфузируется ветвями внутренней грудной артерии [5, 9, 10, 11].

Жир в перикардиальном пространстве обладает целым рядом свойств и может оказывать как неблагоприятные, так и защитные эффекты на миокард и другие близко расположенные анатомические структуры. Перикардиальный жир имеет весомое значение для нормального гомеостаза миокарда. Среди его физиологических функций: локальная регуляция сосудистого потока с помощью вазокринных механизмов; иммунный барьер, защищающий миокард и коронарные артерии от воспалительных и патогенных веществ; механическая защита коронарных артерий от скручивания, вызванного артериальной пульсовой волной и сокращением сердца; обеспечение пространства для расширения артериальной стенки на ранних стадиях атеросклероза; местная продукция

жирных кислот для миокарда в периоды повышенной потребности в них и термогенные эффекты, связанные с бурой жировой тканью [3, 9, 12, 13]. Учитывая, что эпикардиальная жировая ткань обладает такими высокими показателями синтеза, включения и распада свободных жирных кислот, считается, что эпикардиальный жир может фактически действовать как буфер между миокардом и местной сосудистой сетью, удаляя избыток свободных жирных кислот и, таким образом, защищая сердце от липотоксичности [14]. Также было показано, что эпикардиальная жировая ткань является источником многих адипокинов с антиатерогенными и противовоспалительными эффектами [10, 15].

Неблагоприятные эффекты появляются вследствие адипозопатии, т. е. патологической реакции жировой ткани на избыточное поступление энергии с пищей. По мере расширения жир становится гипоксичным и дисфункциональным, подвергается воздействию увеличенного количества макрофагов и Т-лимфоцитов, что приводит к изменению его метаболического профиля [12, 16].

3. Отложение перикардиального жира у мужчин и женщин разных возрастных групп и его связь с жировым депо в других областях. Подобно различиям, связанных с полом, при сердечно-сосудистых заболеваниях наблюдается специфическое для пола отложение жировой ткани. У женщин отмечается значительно меньшее количество перикардиального и абдоминального жира, чем у мужчин, что показывает более низкий уровень висцерального жира в целом у женщин. Данный факт может быть обусловлен различиями в уровне половых гормонов. В отличие от других типов жира, количество которых не имеет существенной корреляции с возрастом, объем перикардиального жира имеет статистически значимую слабую положительную корреляцию с возрастом. Это может свидетельствовать о медленном увеличении объема перикардиального жира с течением жизни [17, 18].

Общее ожирение не всегда напрямую связано с увеличенным количеством перикардиального жира. Имеются доказательства того, что общее ожирение, диагностируемое по индексу массы тела, имеет существенные ограничения в качестве антропометрического маркера для оценки метаболического риска и сердечно-сосудистых заболеваний, что связано с целым рядом соображений [19]. Во-первых, индекс массы тела не предоставляет информации о распределении различных видов жировой ткани в организме [20]. Во-вторых, его использование у пациентов с высокой мышечной массой может приводить к гипердиагностике избыточной массы тела и ожирения. В-третьих, попытки применения индекса массы тела для прогнозирования неблагоприятных событий у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями неоднократно приводили к выявлению обратной взаимосвязи между индексом массы тела и риском смерти, что было названо «парадоксом ожирения» [16].

Кроме того, имеются клинические доказательства, подтверждающие наличие нарушений структуры и функции жировой ткани, независимых от ее количества или общей массы тела. Следовательно, наличие дисфункциональной жировой ткани, вне зависимости от ее объема, может способствовать увеличению кардиометаболического риска [4]. Таким образом, подтверждается мнение о том, что перикардиальная жировая ткань является более полезным маркером кардиометаболических нарушений, связанных с различными фенотипами ожирения, чем индекс массы тела как таковой.

В то же время обнаружена сильная связь между количеством перикардиальной и абдоминальной висцеральной жировой ткани, что предоставляет дополнительный инструмент для понимания взаимодействия между центральным ожирением, резистентностью к инсулину и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти результаты показывают, что объем жировой ткани перикарда является

надежным показателем центрального ожирения и может быть полезен при выявлении лиц, подверженных риску метаболического синдрома [21]. Помимо объема стоит принять во внимание характеристики перикардиального жира и их роль в развитии метаболических нарушений. Обнаружена обратная корреляционная связь между плотностью эпикардиального жира и уровнем холестерина ЛПНП и триглицеридов в плазме и положительная корреляция с уровнем холестерина ЛПВП в плазме. Эта связь уровней липидов и характеристик эпикардиальной жировой ткани может быть объяснена установленной ассоциацией между увеличением объема этого жира и метаболическим синдромом, а также накоплением триглицеридов в эпикардиальном жире для обеспечения свободными жирными кислотами, которые являются источниками энергии для миокарда [22, 23].

4. Аритмогенное влияние жировой ткани вокруг сердца. Целый ряд патофизиологических механизмов указывает на наличие взаимосвязи между количеством перикардиального жира и развитием фибрилляции предсердий. Путь воздействия прокладывается посредством структурного и электрического ремоделирования предсердий, который может быть прямым и косвенным.

Одним из вероятных механизмов является непосредственная инфильтрация адипоцитами подлежащего миокарда предсердий, особенно задней стенки левого предсердия. Такая прямая жировая инфильтрация, разделяющая миоциты, может привести к замедлению проведения электрического импульса, что дополнительно усугубляется неоднородными контактами между адипоцитами и кардиомиоцитами предсердий [17, 24].

Более того, прямая анатомическая непрерывность эпикардиального жира с миокардом, может способствовать паракринному воздействию накопленных в клетках жировой ткани адипокинов, следствием чего может быть фиброз. В поддержку этой теории приводятся данные, демонстрирующие, что секрет из эпикардиального жира человека, но не из подкожной жировой ткани, оказывает выраженное профиброгенное воздействие на миокард предсердий крыс [25]. К компонентам секрета, которые с наибольшей вероятностью могут стимулировать развитие фиброза, относятся: активин А — член суперсемейства трансформирующего ростового фактора β (TGF-β), матриксные металлопротеиназы 2 и 7 — ключевые регуляторы активности внеклеточного матрикса. Кроме того, избыточная экспрессия TGF-β1 также может вызывать селективный фиброз предсердий и фибрилляцию предсердий.

Существует ряд доказательств, указывающих на роль воспалительных процессов в патофизиологии мерцательной аритмии. Во-первых, уровень маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-1 β (IL-1β) и фактор некроза опухоли-α (TNF-α), связан с частотой, тяжестью и риском рецидивов фибрилляции [26]. Эти маркеры секретируются эпикардиальным жиром и могут оказывать местное провоспалительное действие на соседний миокард предсердий, что способствует аритмогенезу [27]. Во-вторых, было показано, что эпикардиальный жир имел большее поглощение 18-фтордезоксиглюкозы при позитронно-эмиссионной томографии по сравнению с другими висцеральными или подкожными депо жировой ткани. Это может отражать высокую метаболическую и провоспалительную активность эпикардиального жира, что способствует развитию фибрилляции предсердий [28]. Наконец, использование системных противовоспалительных препаратов, таких как кортикостероиды, тормозило ремоделирование предсердий и частоту возникновения фибрилляции предсердий [29]. Не исключается роль оксидативного стресса, возникающего при усиленной выработке активных форм кислорода в эпикардиальном жире человека, которая выше, чем в другой жировой ткани. Стоит также учесть потенциальную роль

ганглионарных сплетений в эпикардиальной жировой клетчатке, являющихся частью автономной нервной системы, дисфункция которой может вызывать как парасимпатическую, так и симпатическую стимуляцию, что приводит к сокращению продолжительности потенциала действия и увеличению кальциевого градиента в миокарде предсердий. Еще одним механизмом развития аритмии служит прямая компрессия жировой тканью миокарда предсердий, которая препятствует нормальному протеканию диастолической фазы сердечного цикла. По данным клинических исследований, количество эпикардиального жира независимо связано с частотой, тяжестью и риском рецидивов фибрилляции предсердий, причем значимость этой взаимосвязи сохраняется после исключения влияния других кардиоваскулярных факторов риска и общего ожирения. Учитывая это, эпикардиальный жир может быть потенциально использован для стратификации риска возникновения фибрилляции предсердий, а также для выявления групп высокого риска ее рецидивирующего течения [2, 30, 31].

5. Атерогенные свойства перикардиального жира. Поскольку жировая ткань рассматривается в настоящее время как эндокринный и паракринный орган, отложение ее во внутренних органах не только способствует развитию метаболических нарушений в организме в целом, но и оказывает местное влияние. Эпикардиальная жировая ткань обладает возможностью выделять ряд цитокинов и хемокинов, известных в совокупности как адипокины. Они являются биологически активными молекулами, которые секретируются самими зрелыми адипоцитами, а также стромальными преадипоцитами, макрофагами, фибробластами, тучными клетками и лимфоцитами, которые расположены в жировой ткани. К ним относятся: интерлейкины (IL)-1β, -6, -8 и -10, фактор некроза опухоли α (TNF-α), моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1(MCP-1), адипонектин, лептин и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) [12, 32]. При этом известно, что, например, повышенный уровень IL-6, TNF-α, MCP-1 и снижение уровня адипонектина коррелируют с развитием атеросклероза [33]. Помимо непосредственного проникновения липидов из жировой ткани в стенки коронарных артерий, предполагается наличие паракринного механизма сигнализации, при котором адипокины, вырабатываемые эпикардиальным жиром, могут диффундировать через слои стенки сосуда и оказывать влияние на гладкомышечные клетки, эндотелиоциты и клеточные элементы атеросклеротической бляшки. Также рассматривается альтернативный механизм — вазокринная сигнализация, означающая, что адипокины, секретируемые жировой тканью, попадают в просвет близко расположенных vasa vasorum и, таким образом, транспортируются в артериальную стенку, где они могут воздействовать на клетки внутри и вокруг атеросклеротических бляшек. Описанные провоспалительные свойства эпикардиальной жировой ткани являются независимыми от концентрации циркулирующих биомаркеров в плазме, а также от наличия сахарного диабета и приема препаратов из группы статинов [9, 10].

6. Данные клинических исследований перикардиального жира в сопоставлении с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В ряде исследований параметры перикардиального жира сопоставлялись с другими факторами, предрасполагающими к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследования A. A. Mahabadi и др., была обнаружена значимая связь объема перикардиального жира с другими факторами сердечно-сосудистого риска. Напротив, корреляция с индексом коронарного кальция не была значимой после исключения влияния традиционных факторов риска. Выдвигается гипотеза о том, что перикардиальный жир оказывает на атерогенез иное влияние, отличное от коронарной кальцификации. Примечательно, что связь между развитием коронарных событий и объемом перикарди-

ального жира была более отчетливо выражена у пациентов с отсутствием отложения кальция или низким уровнем кальция в коронарных артериях [34, 35].

Схожие результаты были представлены в другом исследовании S. Kenchaiah и др., по данным которого перикардиальный жир являлся фактором риска сердечной недостаточности у лиц обоих полов. Другие факторы сердечно-сосудистого риска, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия, объясняли лишь треть случаев выявленной сердечной недостаточности [37]. Также перикардиальный жир слабо коррелировал с антропометрическими показателями, характеризующими степень ожирения и выраженность абдоминального жира [21].

Показано, что определенное значение может иметь не только чрезмерное накопление жировой ткани, окружающей миокард, но и плотность этого жира. Пациенты, которые перенесли сердечную смерть или инфаркт миокарда, имели значительно больший объем эпикардиального жира и значительно меньшую его плотность по сравнению с субъектами без острого коронарного синдрома в анамнезе [22]. Кроме того, у пациентов с атеросклеротическими бляшками высокого риска средняя плотность эпикардиальной жировой ткани была значительно ниже по сравнению с субъектами без бляшек высокого риска [37, 38].

7. Заключение. Таким образом, перикардиальный жир является «игроком на два поля». В физиологических условиях он обладает рядом полезных свойств для сердечно-сосудистой системы, но при его избыточном отложении может стать предвестником начинающихся изменений в сердце и прилегающих сосудах или прогрессирования уже имеющейся патологии. Корреляции между объемом этого жира и клинико-метаболическими параметрами (уровень липидов плазмы, глюкозы, показатели ремоделирования) подтверждают возможность его использования в качестве маркера кардиоваскулярного риска. Не исключается влияние перикардиального жира на резистентность к терапии заболеваний сердца. В настоящее время не существует общепринятых методов измерения параметров жирового депо сердца, а также градаций степени его выраженности. Не разработаны рекомендации по скрининговой оценке данных показателей у кардиологических пациентов и лиц с ожирением. Можно предположить, что будущее применение оценки параметров перикардиального жира увеличит прогностическую пользу существующих в настоящее время методов стратификации риска и скрининга субклинических изменений в сердце.

Заявление о конфликте интересов: *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Финансирование: *Авторы заявляют об отсутствии финансирования.*

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Maurovich-Horvat P, Massaro J, Fox CS, et al. *Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography*. Int J Obes (Lond). **2007**;31(3):500-506. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803454
2. Thanassoulis G, Massaro JM, Hoffmann U, et al. *Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high pericardial and intrathoracic fat depots in the Framingham heart study.* Circ Cardiovasc Imaging. **2010**;3(5):559-566. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.956706
3. Lavie CJ, Oktay AA, Pandey A. *Pericardial Fat and CVD: Is All Fat Created Equally?*. JACC Cardiovasc Imaging. **2017**;10(9):1028-1030. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.11.018
4. Hassan MB, Nafakhi H, Al-Mosawi AA. *Pericardial fat volume and coronary atherosclerotic markers among body mass index groups*. Clin Cardiol. **2020**;43(9):993-998. DOI: 10.1002/clc.23396
5. Kroll L, Nassenstein K, Jochims M, et al. *Assessing the Role of Pericardial Fat as a Biomarker Connected to*

Coronary Calcification-A Deep Learning Based Approach Using Fully Automated Body Composition Analysis. J Clin Med. **2021**;10(2):356. DOI: 10.3390/jcm10020356

6. Magdas A, Ding J, McClelland RL, et al. *The relationship of circulating fibroblast growth factor 21 levels with pericardial fat: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Sci Rep. **2019**;9(1):16423. DOI: 10.1038/s41598-019-52933-9
7. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. *Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study*. Circulation. **2007**;116(1):39-48. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355
8. Fox CS, Gona P, Hoffmann U, et al. *Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study*. Circulation. **2009**;119(12):1586-1591. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828970
9. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. *Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes*. Arq Bras Cardiol. **2013**;101(1):e18-e28. DOI: 10.5935/abc.20130138
10. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, et al. *Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot*. Cardiovasc Diagn Ther. **2014**;4(6):416-429. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05
11. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С. *Эпикардиальный жир: нападающий или запасной?* // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. **2013**. Т. 9. № 3. С. 287-291. [Drapkina OM, Korneeva ON, Drapkina YS. *Epicardial fat: a striker or a spare?*. Ration Pharmacother Cardiol. **2013**;9(3):287-291. (in Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-3-287-291
12. Shah RV, Anderson A, Ding J, et al. *Pericardial, But Not Hepatic, Fat by CT Is Associated With CV Outcomes and Structure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. JACC Cardiovasc Imaging. **2017**;10(9):1016-1027. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.10.024
13. Muzurović EM, Vujošević S, Mikhailidis DP. *Can We Decrease Epicardial and Pericardial Fat in Patients With Diabetes?*. J Cardiovasc Pharmacol Ther. **2021**;26(5):415-436. DOI: 10.1177/10742484211006997
14. de Wit-Verheggen VHW, Altintas S, Spee RJM, et al. *Pericardial fat and its influence on cardiac diastolic function*. Cardiovasc Diabetol. **2020**;19(1):129. DOI: 10.1186/s12933-020-01097-2
15. Lim S, Meigs JB. *Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk*. Int J Cardiol. **2013**;169(3):166-176. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.077
16. Миклишанская С.В., Мазур Н.А. *Типы ожирения и их влияния на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями* // Ожирение и метаболизм. **2021**. Т. 18. № 2. С. 125-131. [Miklishanskaya SV, Mazur NA. *Types of obesity and their impact on long-term outcomes in patients with cardiovascular disease*. Obesity and metabolism. **2021**;18(2):125-131. (In Russ.)] DOI: 10.14341/omet12367
17. Ni X, Jiao L, Zhang Y, et al. *Correlation Between the Distribution of Abdominal, Pericardial and Subcutaneous Fat and Muscle and Age and Gender in a Middle-Aged and Elderly Population*. Diabetes Metab Syndr Obes. **2021**;14:2201-2208. DOI: 10.2147/DMSO.S299171
18. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, et al. *Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study*. Circulation. **2008**;117(5):605-613. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062
19. Nafakhi H, Al-Mosawi A, Elwali H, et al. *Impact of Body Mass Index on Vascular Calcification and Pericardial Fat Volume Among Patients with Suspected Coronary Artery Disease.* Sultan Qaboos Univ Med J. **2016**;16(3):e310-e316. DOI: 10.18295/squmj.2016.16.03.008
20. Nafakhi H, Al-Mosawi AA, Al-Buthabhak K. *Sex-Related Differences in the Association of BMI and Pericardial Fat Volume With Coronary Atherosclerotic Markers in Young*. Angiology. **2021**;72(3):285-289. DOI: 10.1177/0003319720974237
21. Wheeler GL, Shi R, Beck SR, et al. *Pericardial and visceral adipose tissues measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families*. Invest Radiol. **2005**;40(2):97-101. DOI: 10.1097/00004424-200502000-00007

22. Goeller M, Achenbach S, Marwan M, et al. *Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects*. J Cardiovasc Comput Tomogr. **2018**;12(1):67-73. DOI: 10.1016/j.jcct.2017.11.007
23. Harada K, Amano T, Kataoka T, et al. *Impact of abdominal and epicardial fat on the association between plasma adipocytokine levels and coronary atherosclerosis in non-obese patients*. Atherosclerosis. **2014**;237(2):671-676. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.014
24. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, et al. *Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. Circ Arrhythm Electrophysiol. **2010**;3(4):345-350. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.912055
25. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. *Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokines*. Eur Heart J. **2015**;36(13):795-805a. DOI: 10.1093/eurheartj/eht099
26. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. *C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation*. Circulation. **2001**;104(24):2886-2891. DOI: 10.1161/hc4901.101760
27. Lee JJ, Yin X, Hoffmann U, Fox CS, Benjamin EJ. *Relation of Pericardial Fat, Intrathoracic Fat, and Abdominal Visceral Fat With Incident Atrial Fibrillation (from the Framingham Heart Study)*. Am J Cardiol. **2016**;118(10):1486-1492. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.08.011
28. Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, et al. *Relation of proinflammatory activity of epicardial adipose tissue to the occurrence of atrial fibrillation*. Am J Cardiol. **2014**;113(9):1505-1508. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.02.005
29. Halonen J, Halonen P, Järvinen O, et al. *Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial*. JAMA. **2007**;297(14):1562-1567. DOI: 10.1001/jama.297.14.1562
30. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. *Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions*. Eur Heart J. **2017**;38(17):1294-1302. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw045
31. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. *Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium*. J Am Heart Assoc. **2013**;2(2):e000102. DOI: 10.1161/JAHA.112.000102
32. Kallianos KG, Lorca MC, Moraes GL, et al. *Pericardial Fat Enhancement: New Computed Tomography Biomarker Influences the Relationship Between Pericardial Fat and Coronary Artery Disease*. J Thorac Imaging. **2020**;35(4):270-275. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000470
33. Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Азимова М.О., и др. *Эпикардиальный жир: новый маркер кардиометаболического риска — новая терапевтическая цель у пациентов с ожирением* // Системные гипертензии. **2018**. Т. 15. № 4. С. 66-69. [Blinova NV, Zhernakova YV, Azimova MO, et al. *Epicardial fat: a new cardiometabolic risk marker, a new therapeutic goal in obese patients*. Systemic Hypertension. 2018;15(4);66-69. (in Russ.)] DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180111
34. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, et al. *Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study*. J Am Coll Cardiol. **2013**;61(13):1388-1395. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.062
35. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, et al. *Longitudinal Associations of Pericardial and Intrathoracic Fat With Progression of Coronary Artery Calcium (from the Framingham Heart Study)*. Am J Cardiol. **2018**;121(2):162-167. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.10.006
36. Kenchaiah S, Ding J, Carr JJ, et al. *Pericardial Fat and the Risk of Heart Failure*. J Am Coll Cardiol. **2021**;77(21):2638-2652. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.003
37. Lu MT, Park J, Ghemigian K, et al. *Epicardial and paracardial adipose tissue volume and attenuation —*

Association with high-risk coronary plaque on computed tomographic angiography in the ROMICAT II trial. Atherosclerosis. **2016**;251:47-54. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.033

38. Monti CB, Capra D, Zanardo M, et al. *CT-derived epicardial adipose tissue density: Systematic review and meta-analysis*. Eur J Radiol. **2021**;143:109902. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109902

Поступила в редакцию: 23.01.2022
После доработки: 08.02.2022

Клинический случай DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_42-48

СЛУЧАЙ СИНДРОМА ФИШЕРА-ЭВАНСА У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПОСЛЕ COVID-19

Ф. А. Хайдарова , А. В. Алиева , Х. А. Камалова ,
К. Х. Рахманкулов, Д. М. Есимова, И. М. Тожиева
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я. Х. Туракулова
Узбекистан, 100125, г. Ташкент, ул Мирзо Улугбека, 56

✉ Алиева Анна Валерьевна — annaalieva@yahoo.com

Пациентка 57 лет с сахарным диабетом 2-го типа была госпитализирована с жалобами на усиливающуюся общую слабость, субфебрильную температуру тела, тошноту, отсутствие аппетита, желтушность кожных покровов и склер в течение недели, появление синяков и гематом при заборе крови. За 2 месяца до поступления в стационар пациентка перенесла COVID-19.
На следующий день после поступления на слизистой оболочке полости рта появились множественные кровоизлияния, снизилось артериальное давление, наблюдалось повышение температуры тела. По лабораторным данным подтвержден синдром Фишера-Эванса. Начато лечение по протоколу. На третьи сутки у пациентки наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния. Несмотря на интенсивную терапию (трансфузии плазмы и крови, глюкокортикоидная пульс-терапия) состояние прогрессивно ухудшалось. В динамике наблюдалось снижение уровня гемоглобина и тромбоцитов, развились признаки отека головного мозга. На четвертые сутки пациентка скончалась.
Описанный клинический случай согласуется с данными научной литературы о возможности развития аутоиммунных процессов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Поскольку в настоящее время все больше пациентов по различным показаниям получают антиагреганты и антикоагулянты, необходимо помнить, что вирусные инфекции могут провоцировать гемолиз.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, сахарный диабет, синдром Фишера-Эванса, анемия, тромбоцитопения, гемолиз.

Для цитирования: Хайдарова Ф.А., Алиева А.В., Камалова Х.А., Рахманкулов К.Х., Есимова Д.М., Тожиева И.М. *Случай синдрома Фишера-Эванса у пациентки с сахарным диабетом 2-го типа после COVID-19* // Juvenis scientia. 2022. Том 8. № 1. С. 42-48. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_42-48.

Эта статья доступна по лицензии Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная.

Case report DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_42-48

A CASE OF FISHER-EVANS SYNDROME IN A PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER COVID-19

F. A. Khaydarova, A. V. Alieva, Kh. A. Kamalova, K. Kh. Rakhmankulov, D. M. Yesimova, I. M. Tojieva
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology
Named after Academician Y. Kh. Turakulov
56 Mirzo Ulugbek St., 100125 Tashkent, Uzbekistan

✉ Alieva Anna — annaalieva@yahoo.com

A 57-year-old female patient with type 2 diabetes was admitted to the hospital with complaints of increasing general weakness, low-grade fever, nausea, lack of appetite, icteric skin and sclera during the last week, the appearance of bruises on the skin and hemorrhages after injections. The patient linked her condition with a history of COVID-19, 2 months before admission.
The next day after admission, multiple hemorrhages appeared on the oral mucosa, the blood pressure decreased, and there was a rise in the body temperature. Laboratory data showed Fisher-Evans syndrome signs. Standard treatment was initiated. On the third day, the patient's condition showed progressive deterioration. Despite intensive therapy (plasma and blood transfusion, glucocorticoids pulse-therapy), the patient's status progressively worsened. Hemoglobin level and platelet count continued decreasing, and the signs of cerebral edema developed. On day 4 the patient deceased.
The described clinical case is consistent with the literature data on the possibility of developing autoimmune disorders after COVID-19. As more and more patients are currently receiving antiplatelet and anticoagulant medications for various indications, it is important to remember that viral infections can provoke hemolysis.

Keywords: COVID-19, coronavirus disease, diabetes mellitus, Fisher-Evans syndrome, anemia, thrombocytopenia, hemolysis.

For citation: Khaydarova FA, Alieva AV, Kamalova KA, Rakhmankulov KK, Yesimova DM, Tojieva IM. *A case of Fisher-Evans syndrome in a patient with type 2 diabetes mellitus after COVID-19.* Juvenis scientia. 2022;8(1):42-48. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_42-48.

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Синдром Фишера-Эванса (СФЭ) – редкое заболевание, характеризующееся сочетанием иммунной тромбоцитопении (ИТП) и Кумбс-позитивной аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА). При этом ИТП и АИГА могут развиваться одновременно или последовательно с интервалом от нескольких месяцев до нескольких лет [1].

Впервые СФЭ был описан у детей в 1950-х годах. Однако, исследования последних лет показывают, что синдром может развиться в любом возрасте. На момент диагностики средний возраст составляет 55–70 лет. Чаще болеют женщины [1, 2].

СФЭ подразделяется на первичный (идиопатический) и вторичный (симптоматический), частота у пациентов с АИГА составляет 37–73%. Первичный, или идиопатический, СФЭ не имеет какой-либо связи с другими заболеваниями, в то время как вторичный СФЭ может быть проявлением другого предсуществующего заболевания или сочетаться с ним. Симптоматическая форма в 82% случаев наблюдалась при хроническом гепатите, системной красной волчанке, хроническом лимфолейкозе, лимфомах, ревматоидном артрите, туберкулезе, аутоиммунном гепатите, сахарном диабете [1, 3].

В основе патогенеза лежит повышенное разрушение эритроцитов и тромбоцитов вследствие фиксации на их поверхности аутоантител. Антиэритроцитарные антитела чаще являются неполными агглютининами и принадлежат к иммуноглобулинам различных классов (G, реже — M или A). Они специфически связываются с антигенами системы резус, в некоторых случаях направлены против антигенов других систем [4].

Приводим описание клинического случая. Больная 57 лет поступила в стационар с жалобами на нарастание общей слабости, субфебрильную температуру тела, дискомфорт в правом подреберье, тошноту, отсутствие аппетита, в течение последней недели изменение цвета кожи и склер до иктеричной окраски, появление на теле синяков, кровоизлияний после инъекций или взятия крови, что пациентка связывала с перенесенной за 2 месяца до поступления в стационар новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения.

Anamnesis vitae: В течение 5 лет болеет сахарным диабетом 2 типа. С начала заболевания получала пероральные сахароснижающие препараты: метформин 1000 мг 2 р/день, вилдаглиптин 50 мг в сутки. Колебания гликемии 7,6–9,8 ммоль/л. В течение многих лет страдает гипертонической болезнью. В 2013 году перенесла острое нарушение мозгового кровообращения. Амбулаторно в течение длительного времени получала бисопролол 2,5 мг, гидрохлоротиазид 6,25 мг, ацетилсалициловую кислоту 75 мг в сутки.

Status praesens objectivus: При поступлении состояние больной тяжелое. Телосложение гиперстеническое. Рост — 160 см, вес — 102 кг, ИМТ — 37,9 кг/м^2 (ожирение 2 степени). Кожные покровы и видимые слизистые бледно-желтой окраски, имеются геморрагические высыпания. Пастозность нижних конечностей. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без деформаций. Система органов дыхания: дыхание через нос, самостоятельное. Аускультативно в легких везикулярное дыхание, проводится по всем отделам. ЧДД — 20 в мин. Сердечно-сосудистая система: визуально область сердца не изменена. Верхушечный толчок в V межреберье по левой срединно-ключичной линии. Относительные границы сердца по левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. АД — 110/70 мм рт. ст, пульс — 82 в мин. Система пищеварения: Язык суховат, обложен коричневатым налетом, на слизистой зева имеются мелкоточечные кровоизлияния. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Границы печени по Курлову 12×9×8 см. Селезенка не пальпируется. Мочевыделительная система: визуально область почек не изменена, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Лабораторные данные на момент поступления и в динамике отражены в таблице 1. Ультра-

Таблица 1

Данные лабораторных методов обследования (в скобках указаны референсные значения)

Показатель	Сроки		
	День 1	День 3	День 4
Общий анализ крови			
Гемоглобин (120-140 г/л)	86	77	69
Гематокрит (33-44%),	27	22,8	19,9
Эритроциты (3,9-4,7×10^{12}/л)	2,8	2,4	2,1
Лейкоциты (4,0-9,0×10^{9}/л)	9,3	10,2	20,5
Тромбоциты (180-320*10^{9}/л)	69	48	18
Тромбокрит (0,108-0,282%)	0,27	0,26	0,012
СОЭ (0-15 мм/час)	36	45	54
Формула крови:			
Палочкоядерные (1-5%)	1	2	4
Сегментоядерные (47-72%)	45	43	82
Эозинофилы (1-6%)	6	7	0
Моноциты (3-11%);	4	5	6
Лимфоциты (19-39%)	44	43	8
Общий анализ мочи			
Белок, г/л	0,033	0,066	1,68
Биохимический анализ крови			
Щелочная фосфатаза (30-120 ед/л)	95	120	-
АЛТ (7-31 МЕ/л)	34	36	-
АСТ (7-34 МЕ/л)	49	60	-
Общий билирубин (5,1-17 мкмоль/л)	126,4	193,6	-
Коагулограмма			
Фактор Виллебранда (50-150%)	144	-	-
Фибриноген (2-4 г/л)	3,9	3,6	-
АЧТВ (20-30 сек)	28,4	26,4	-
Д-димер (0-0,5 мг/л)	1,63	-	-
Интерлейкин-6 (1-7 пг/мл)	4,03	-	-

звуковое исследование органов брюшной полости выявило жировой гепатоз, умеренную спленомегалию.

Таблица 2

Миелограмма

Клетки костного мозга	Референсные значения, %	Показатель, %
Бласты	0,3-2,8	0,8
Промиелоциты	1,0-4,1	0,4
Миелоциты	6,9-12,12	8,4
Метамиелоциты	8,0-14,9	8,8
Палочкоядерные	12,8-23,7	10,0
Сегментоядерные	13,1-24,1	19,2
Эозинофилы	0,5-5,8	0,4
Лимфоциты	4,3-13,7	2,0
Моноциты	0,7-3,1	0,4
Плазмоциты	0,1-1,8	0,4
Базофильные нормоциты	1,4-4,6	1,6
Полихроматофильные нормоциты	8,9-16,9	33,8
Оксифильные нормоциты	0,8-5,6	13,8
Лейко-эритробластное соотношение	2,1-4,5:1	1:1
Мегакариоциты	5-13	30

На следующий день после поступления появились множественные геморрагии на слизистой полости рта, отмечалось снижение АД до 80/50 мм рт. ст., повышение температуры тела до 37,2 °С. Была консультирована гепатологом и гематологом. В связи с подозрением на синдром Фишера-Эванса с симптоматической тромбоцитопенией и гемолизом посредством стернальной пункции был проведен забор костного мозга (см. результаты в таблице 2). Начата терапия глюкокортикоидами, гемотрансфузия.

На третьи сутки у больной отмечается прогрессивное ухудшение состояния, что проявлялось нарастанием общей слабости, моторной афазии с последующим появлением генерализованных тонико-клонических су-

дорог со спонтанным разрешением. Компьютерная томография головного мозга не проведена по техническим причинам. Начата пульс-терапия преднизолоном, проведена трансфузия эритроцитарной массы, плазмотрансфузии.

Несмотря на проведение интенсивной терапии состояние больной прогрессивно ухудшалось. В динамике — снижение гемоглобина до 69 г/л, тромбоцитов — до 18×10^9/л, а также прогрессирующее ухудшение показателей гемодинамики в виде аритмии, критического снижения АД до 70/30 мм рт. ст., тахипноэ (ЧД — 24 в минуту) и повышения температуры до 39,0 °С. Нарастали признаки отека головного мозга. На четвертые сутки от момента поступления у больной произошла остановка сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности и после проведенных реанимационных мероприятий констатирована биологическая смерть.

На момент первичного осмотра пациентки клиническая картина была обусловлена анемическим синдромом. Трудность диагностики заключалась в дифференцировании анемии хронических заболеваний и начала острого жизнеугрожающего состояния. В данном случае в момент развития СФЭ у больной уже имелся сахарный диабет. Кроме того, больная перенесла коронавирусную инфекцию за 2 месяца до данной госпитализации, что также могло послужить причиной роста уровня иммуноглобулинов и развития симптомов тромботической микроангиопатии. Но ИТП сама по себе несет не столь высокий риск сердечно-сосудистых и неврологических осложнений, возникших у пациентки, как АИГА, которая тоже наблюдалась у больной.

Помимо всего прочего, наличие гемодинамических показателей в виде артериальной гипотензии, тахикардии и тахипноэ требовали исключения синдрома органной дисфункции, в связи с чем больная была переведена в отделение интенсивной терапии и реанимации. При оценке по шкале Quick-SOFA на момент осмотра в условиях реанимации ее состояние оценивалось в 2 балла (частота дыхания — 24 в минуту, систолическое АД — 70 мм рт. ст. сознание по шкале Глазго — 8 баллов), что указывало на высокую вероятность сепсиса и могло поставить под сомнение постановку редко встречающегося диагноза.

Клинические проявления СФЭ включают в себя обычные симптомы тромбоцитопении (геморрагическая сыпь, синяки, кровотечения) и гемолитической анемии (слабость, бледность, сонливость, желтуха), отмечавшиеся у больной при поступлении. Симптомы заболевания могут развиться остро или постепенно [2].

Лабораторно наличие синдрома подтверждалось обнаружением гемолитической анемии, тромбоцитолиза, ретикулоцитоза и относительной нейтропении в миелограмме.

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и прямой реакции Кумбса, подтверждающей аутоиммунный характер гемолиза. Однако в некоторых случаях отрицательные результаты пробы Кумбса не исключали наличие у больного иммунного гемолиза, так как при усилении гемолиза значительная часть нагруженных антителами эритроцитов разрушается [4, 5].

Также проводилась дифференциальная диагностика с гемолитико-уремическим синдромом, характеризующимся микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, лейкоцитозом и клинически проявляющимся диареей, рвотой, лихорадкой, бледностью, острой почечной недостаточностью, преимущественно вторичной по отношению к инфекциям, вызванным *Escherichia coli, Shigella* или *Streptococcus pneumoniae* [6, 7].

Из-за недостаточности данных о дозировках препаратов, применявшихся при лечении предшествующей коронавирусной инфекции у больной, вызывает затруднения исключение гепарин-индуцированной тромбоцитопении и анемии.

Заключние. Синдром Фишера-Эванса — хроническое рецидивирующее заболева-

ние, не просто комбинация иммунных цитопений, а состояние, вызванное глубоким нарушением регуляции иммунной системы. Из-за малой численности пациентов с синдромом Фишера-Эванса рандомизированных исследований с целью разработки оптимальных методов лечения не проводилось. СФЭ в большинстве случаев выступает как вторично развившийся синдром, ассоциированный с другими заболеваниями аутоиммунной природы. Все проводившиеся до сегодняшнего дня исследования указывают на неблагоприятный прогноз течения заболевания. На сегодняшний день не представлено литературных данных и клинических случаев с развитием синдрома Фишера-Эванса у взрослых пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Все описанные до настоящего времени случаи выявления синдрома Фишера-Эванса указывали на постепенное развитие симптомов заболевания, отягощенный гематологический анамнез или наличие сосудистой патологии в виде тромбозов. В других случаях отмечался длительный прием глюкокортикостероидов или, по крайней мере, один случай переливания компонентов крови или плазмы в анамнезе.

Исходя из этого, следует уделять особое внимание профилактике рецидивов гемолиза и (или) тромбоцитолиза при возникновении инфекционных болезней, в особенности, вирусных. Должен строго контролироваться прием препаратов, блокирующих функцию тромбоцитов (например, антиагрегантов). Помимо классической гепарин-индуцированной тромбоцитопении, существует много описаний случаев снижения количества тромбоцитов на фоне приема НПВС, антиаритмических и антибактериальных средств. Наиболее часто лекарственные тромбоцитопении развиваются в течение 1–5 суток приема препарата.

Важное значение также имеет исключение ургентной патологии, требующей экстренной госпитализации. Особую категорию пациентов составляют больные инфекционной патологией. Основной причиной тромбоцитопении в отделениях реанимации является сепсис, осложненный синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Наиболее часто септические состояния обусловлены пневмонией, уросепсисом, инфекцией мягких тканей.

При ведении пациентов с аутоиммунной патологией в амбулаторных условиях необходимо их наблюдение не только терапевтами, но также гематологами и иммунологами.

Дальнейшее изучение этиологии, патогенеза и течения СФЭ позволит выявить предикторы тяжести заболевания и усовершенствовать стратегии терапии.

Заявление о конфликте интересов: *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Финансирование: *Авторы заявляют об отсутствии финансирования.*

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Сунцова Е., Байдильдина Д., Кузьминова Ж., и др. *Синдром Фишера-Эванса* // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. **2018**. Т. 17. № 1. С. 75-86. [Suntsova EV, Baydildina DD, Kuzminova GA, et al. *Fisher-Evans syndrome*. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. **2018**;17(1):75-86. (in Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-75-86
2. Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón PE, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. *Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities*. J Blood Med. **2018**;9:171-184. DOI: 10.2147/JBM.S176144
3. Ахунова Р.Р., Сайфутдинов Р.Р., Сергеев В.А., и др. *Синдром Фишера-Эванса (клинический случай)* // Дневник казанской медицинской школы. **2017**. № 3(17). С. 88-95. [Akhunova RR, Saifutdinov RR, Sergeev VA, et al. *Fischer's and Evan's Syndrome (A clinical case)*. Dnevnik Kazanskoi Meditsinskoi Shkoly. **2017**;3:88-95. (in Russ.)]

4. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Фишера-Эванса у детей*. М.: НОДГО, 2015. 18 с. [Rumyantsev AG, Maschan AA, Zhukovskaya EV. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma Fishera-Evansa u detei (Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Fisher-Evans Syndrome in Children)*. Moscov, NODGO, **2015**. (in Russ.)]
5. Shaikh H, Mewawalla P. *Evans Syndrome*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; **2022**. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519015
6. Мельник А.А. *Лабораторная диагностика тромботической микроангиопатии* // Здоров'я України 21 сторіччя. **2019**. № 21(466). С. 30-31. [Melnik AA. *Laboratornaya diagnostika tromboticheskoy mikroangiopatii (Laboratory diagnostics of thrombotic microangiopathy)*. Zdorov'ya Ukraïni 21 storichchya. **2019;**(21):30-31. (in Russ.)] URL: https://health-ua.com/multimedia/4/3/2/2/8/1575194941.pdf

Поступила в редакцию: 13.01.2022
После доработки: 02.02.2022

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. ПОРЯДОК ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КОМПЛЕКТНОСТЬ МАТЕРИАЛОВ

Для подачи рукописи на рассмотрение зарегистрируйтесь на сайте журнала, после чего Вам станет доступна форма отправки статьи. В личном кабинете также можно будет следить за статусом рассмотрения статьи.

К рассмотрению принимаются: не опубликованные ранее и не находящиеся на рассмотрении в других журналах статьи на русском и английском языках.

Разделы журнала:

Оригинальные исследования, Обзорные статьи, Клинические случаи, Краткие сообщения, Рецензии

Рекомендуемый объем: оригинальная статья — 8-16 страниц, обзор — 16-32 страницы, описание клинического случая — 8-16 страниц, краткое сообщение — до 8 страниц, рецензия — до 8 страниц.

К статье должно быть приложено сопроводительное письмо, содержащее подписи всех авторов (см. образец на сайте). Перед отправкой на рассмотрение статью необходимо оформить по образцу, опубликованному на сайте журнала.

Все статьи проходят обязательное рецензирование и проверку системой «Антиплагиат». Результаты рецензирования и решение редколлегии о принятии к публикации или отклонении представленной статьи сообщаются авторам по электронной почте и отражаются в личном кабинете в системе электронной редакции на сайте журнала.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, включая графический материал, не изменяя их смысла. Перед публикацией гранки статьи высылаются авторам на вычитку и согласование.

2. ОБЩИЕ ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

Набор текста осуществляется в редакторе MS Word (формат файла .docx/.doc) или OpenOffice (формат .odt).

Текст набирается без жестких концов строк, применения макрокоманд и шаблонов. Использование автоматических переносов не допускается.

Все сокращения должны быть расшифрованы при первом упоминании отдельно в резюме и в тексте статьи.

Шрифт — Times New Roman, размер шрифта основного текста — 12, таблиц — 12 или (при необходимости) 10, интервал — 1,5.

Параметры страницы: поля слева 3 см, сверху и снизу 2 см, справа 1,5 см. Абзацный отступ — 1 см.

Изображения (фотографии) располагаются по тексту статьи в формате .png (предпочтительно) или .jpeg, разрешение 300 dpi.

Диаграммы, схемы, графики вставляются в текст с возможностью редактирования.

Иллюстрации могут быть как черно-белыми, так и цветными.

Формулы выполняются в редакторе MS Equation или MathType (не во встроенном редакторе MS Word). Простые формулы, символы и обозначения набираются без использования редактора формул. Перенос длинных формул выполняется так, чтобы длина каждой строки не превышала ширину колонки (68 мм).

Ссылки на цитируемую литературу даются цифрами, заключенными в квадратные скобки: например, [1]. В случае необходимости указания страницы, ее номер приводится после номера ссылки через запятую: [1, с. 223]. Нумерация в списке литературы приводится в порядке упоминания источников в тексте. Каждый источник указывается в списке литературы один раз (ему присваивается уникальный номер, который используется по всему тексту публикации). Не допускается замена названия источника на фразу «Там же». Ссылки на законы, подзаконные акты, стандарты, статьи из словарей и энциклопедий, страницы сайтов, для материалов которых не указан автор и другие подобные материалы следует оформлять как сноски по ходу текста статьи и не выносить в список литературы. В список литературы также не рекомендуется включать учебники и учебные пособия.

3. ОСНОВНОЙ ТЕКСТ

Каждая статья должна содержать аннотацию на русском и английском языках (Abstract). Аннотация размещается в начале статьи и содержит в себе следующие элементы:

Название статьи Основное требование к названию статьи — краткость и ясность. Рекомендуемая длина — не более 12 слов. Название должно быть содержательным, информативным, выразительным, отражать содержание статьи, привлекать внимание читателя, Для раздела «клинические случаи»: указывается в названии (через двоеточие) «клинический случай» (или «клинические случаи», если в рукописи представлено описание двух и более пациентов);

ФИО всех авторов полностью;

Аффилиации авторов — наименования и адреса организаций, где выполнялась работа. Наименования организаций указываются без организационно-правовой формы, адреса приводятся в четком соответствии с примером в файле с образцом оформления статьи;

Контактные адреса электронной почты (email) всех авторов. Указывайте действующие адреса электронной почты. В журнале публикуется только email автора-корреспондента, остальные нужны для подтверждения идентификатора ORCID;

Идентификаторы ORCID всех авторов;

Резюме объемом 150-200 слов. Резюме должно содержать основные сведения об актуальности и цели работы, использованных методах, полученных результатах и выводах. Не допускается наличие в резюме ссылок на другие работы (за исключением случаев, когда сама статья посвящена обсуждению работы другого автора). *Резюме оригинальных исследований должно быть структурировано следующим образом:* Введение, Пациенты и методы (Материалы и методы — для экспериментальных исследований), Результаты, Заключение. Помните, что англоязычное резюме будет самостоятельным источником информации для англоговорящих читателей, и должно, по возможности, давать исчерпывающее представление о проведенном исследовании, чтобы читатели смогли сослаться на статью при написании своей рукописи;

Ключевые слова: (5-10) помещают под резюме после обозначения «Ключевые слова». Ключевые слова должны использовать термины из текста статьи, определяющие предметную область и способствующие индексированию статьи в поисковых системах и не повторять название статьи. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH) (https://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html).

Текст оригинальной статьи должен быть структурирован следующим образом: Введение, Пациенты и методы (Материалы и методы — для экспериментальных исследований), Результаты, Обсуждение, Заключение. Рубрикация статей другого типа может быть произвольной.

4. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены все авторы. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «..., и др.» или «..., et al.».

Библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и англоязычной (подряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем — англоязычную [в квадратных скобках] — см. примеры ниже.

Русскоязычную часть библиографического описания русскоязычного источника в списке литературы следует оформлять в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008.

Англоязычную часть библиографического описания ссылок на русскоязычные источники следует приводить в формате Vancouver в версии AMA (Journal of American Medical Association style, http://www.amamanualofstyle.com).

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице http://ru.translit.net/?account=bsi).

Если у цитируемой работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала и в базах данных, в т. ч. в eLibrary), следует указать именно его. Если в официальных источниках название публикации на латинице не дано, то следует привести транслитерацию названия (транслитерировать его самостоятельно по стандарту BSI (http://ru.translit.net/?account=bsi) и после транслитерированного в скобках дать авторский перевод — см. примеры ниже.

Ссылки на англоязычные источники рекомендуем проверять на сайте https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov и копировать описание из поля “Cite” в формате AMA.

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier — DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки.

Примеры оформления библиографического списка см. на сайте журнала.

5. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

В конце статьи, после списка литературы необходимо разместить заявление о конфликтах интересов или их отсутствии, сведения о финансировании, соответствии исследования этическим нормам и принципам и вклад авторов, если авторов больше четырех.

Финансирование: необходимо указывать источник финансирования, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется. При отсутствии источника финансирования использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии финансирования».

Конфликт интересов: указать наличие или отсутствие конфликта интересов, то есть условий и факторов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.). При отсутствии таковых использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».

Вклад авторов: если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора. Участие авторов в работе может быть следующим: 1) разработка концепции и дизайна; 2) анализ и интерпретация данных; 3) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 4) окончательное утверждение для публикации рукописи.

Соответствие принципам этики. Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинкской декларации. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, номера протокола и даты заседания комитета).