

Деева Татьяна Андреевна

**Клиническое значение неинвазивных маркеров фиброза у
пациентов с метаболическим синдромом**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Драпкина Оксана Михайловна

Официальные оппоненты:

Гиляревский Сергей Руджерович - доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии

Виллевалде Светлана Вадимовна - доктор медицинских наук, доцент, медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

Ведущая организация: ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2016 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.13 при ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, дом 37/1 и на сайте www.mma.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Архипова Дария Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В настоящее время пандемия ожирения охватила весь мир. По данным ВОЗ с 1980 по 2014 год число лиц, страдающих ожирением, удвоилось [WHO, 2015]. В основе метаболического синдрома (МС), как правило, лежит абдоминальное и висцеральное ожирение, воспаление и инсулинорезистентность (ИР). В данные патологические процессы вовлечены многие органы и ткани, в том числе сердечно-сосудистая система (ССС) и печень. МС повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Драпкина О.М. и соавт., 2012, Tarquini R. et al., 2010], неалкогольной жировой болезни печени [Targher G., et al., 2010, Chalasani N. et al., 2012]. При ожирении на фоне длительного хронического вялотекущего воспаления может формироваться фиброз органов-мишеней [Zibadi S., 2009], который в конечном итоге может приводить к нарушению их структуры и функции.

У пациентов с ожирением увеличивается синтез провоспалительных и уменьшается выработка противовоспалительных цитокинов жировой тканью. Одним из наиболее интересных провоспалительных адипокинов является лептин. У пациентов с ожирением концентрация лептина повышается по мере прогрессирования ожирения [Juge-Aubry C.E. et al., 2005, Frystyk J., et al. 2007]. Лептин обладает способностью подавлять аппетит, участвует в активации β -окисления свободных жирных кислот (СЖК), предотвращая липотоксичность в периферических тканях, а также снижает синтез и секрецию инсулина. Лептин может участвовать в синтезе оксида азота, что влияет на функцию эндотелия сосудов. Однако у пациентов с ожирением развивается гиперлептинемия [Frystyk J. et al, 2007, Lieb W. et al, 2009] и «селективная лептинорезистентность». Это может проявляться в резистентности лептина к подавлению аппетита, но сохраняющемуся действию на симпатическую нервную систему (СНС) с развитием артериальной гипертензии (АГ) [Shankar A. et al, 2010]. На фоне лептинорезистентности снижается процесс β -окисления СЖК, что способствует накоплению жира в эпикарде, в скелетных мышцах, печени, поджелудочной железе и других тканях. Избыточное атипичное отложение жира усугубляет ИР и развитие МС. Выявлена

связь между уровнем лептина и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [Abe Y. et al., 2007, Kwang K.K. et al., 2008, Lieb W. et al., 2009, Wang J. Et al., 2013]. В исследованиях лептин может выступать как молекула с провоспалительным [Gainsford T. et al., 1996, Gullicksen P.S. et al, 2003, Fantuzzi G. et al., 2007, Lumeng C.N., 2011], а также профибротическим действием [Zibadi S., 2009, Imajo K. et al., 2012]. Однако большинство данных получено в экспериментальных исследованиях на животных. Таким образом, у пациентов с МС в связи с высоким риском формирования воспаления и фиброза тканей, изучение лептина весьма актуально.

Механизмы развития фиброза в разных органах сходны. Возможно, это связано с тем, что фиброз - системный процесс, начинающийся с сосудистого русла. Сосудистая система пронизывает все органы и ткани, а процессы воспаления, повреждения и нарушения функции эндотелиальных клеток (эндотелиальная дисфункция) могут служить начальным этапом в развитии фиброза тканей. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) сопровождается фиброзом сосудистой стенки, который проявляется в повышении ее жесткости [Драпкина О.М. и соавт., 2013]. Таким образом, у пациентов с МС в связи с высоким риском развития ССЗ актуальным методом исследования может быть неинвазивная диагностика жесткости сосудов и функции эндотелия, как возможного признака воспаления и развития фиброза. Это требует более глубокого клинического изучения данного вопроса.

На фоне хронического воспаления у пациентов с МС может активироваться запрограммированная гибель клеток (апоптоз). По данным литературы апоптоз может быть патогномоничным процессом, развивающимся при ожирении, ССЗ [Драпкина О.М., 2011, Gullicksen P.S. et al., 2003, Garg S., 2005, Okere I.C., 2006] и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [Li C.P., 2014]. Апоптоз способствует развитию фиброза сосудистой стенки и тканей [Wiest R., 2002]. У пациентов с МС на фоне хронического воспаления высока вероятность активации апоптоза и фиброза, что требует подтверждения и проведения клинических исследований. Перспективными молекулами для диагностики апоптоза и фиброза являются сывороточные маркеры. В настоящее время клинические работы по

определению специфичного биомаркера и его порога, способного предсказать запуск апоптоза и фиброза у пациентов с МС, в доступной литературе отсутствуют. В роли таких молекул могут рассматриваться каспазы и лектиновые белки (галектины). Для подтверждения данной гипотезы требуется проведение клинических исследований.

Таким образом, ранняя комплексная диагностика пациентов с МС имеет большое клиническое значение. Анализ данных литературы позволяет сделать вывод, что неинвазивные способы оценки фиброза сердечно-сосудистой системы и печени у пациентов с МС малоизучены. Интерес и значимость неинвазивных методов и способов оценки фиброза в клинической практике послужили отправной точкой для данного исследования. Все вышеперечисленное делает данную работу актуальной и служит предпосылкой для постановки целей и основных задач настоящего исследования.

Цель исследования:

Изучить и оценить неинвазивные маркеры фиброза сердечно-сосудистой системы и печени у пациентов с метаболическим синдромом.

Задачи планируемого исследования:

1. Исследовать уровень лептина, как маркера ожирения, воспаления и фиброза и выявить корреляционные связи между его концентрацией и клиническими характеристиками, результатами лабораторно-инструментальных методов исследования у пациентов с МС.
2. Исследовать уровень каспазы-8, как маркера апоптоза, и провести корреляционный анализ между его концентрацией и основными клиническими характеристиками, результатами лабораторно-инструментальных методов исследования у пациентов с МС.
3. Исследовать уровень галектина-3, как маркера фиброза, и выявить взаимосвязи между его концентрацией и клиническими характеристиками, результатами лабораторно-инструментальных методов исследования у пациентов с МС.
4. Провести измерение толщины эпикардального жира методом ЭХОКГ и расчет процентного показателя фиброза в межжелудочковой перегородке сердца у

пациентов с МС с применением метода эхокардиографии с последующим компьютерным анализом изображений.

5. Провести анализ частоты стеатоза и выраженного фиброза печени с применением современных шкал и индексов среди пациентов с МС.

6. Оценить эндотелиальную функцию сосудов у больных с МС.

Научная новизна

1. У пациентов с метаболическим синдромом впервые проведено комплексное обследование с оценкой уровней лептина, каспазы-8, галектина-3, толщины эпикардального жира (ТЭЖ), диастолической и систолической функций левого желудочка (ЛЖ), объемной фракции фиброза миокарда, расчетом по современным шкалам и индексам частоты стеатоза и фиброза печени, функции эндотелия сосудов, проведен корреляционный анализ между данными показателями и признаками МС.

2. Установлено, что сывороточные уровни лептина, каспазы-8, галектина-3 статистически достоверно выше в группе пациентов с МС по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Установлены корреляционные связи между их концентрацией и клиническими, лабораторно-инструментальными характеристиками течения МС. Предложены наиболее информативные лабораторные и инструментальные маркеры для включения их в план обследования пациентов с МС.

3. Показана возможность оценки объемной фракции фиброза в межжелудочковой перегородке (МЖП) сердца с помощью ЭХОКГ и программного обеспечения Image J, 2009. Выявлено, что фракция фиброза в МЖП выше у больных с МС и обнаружены корреляционные связи между данным показателем и клиническими, лабораторно-инструментальными характеристиками течения МС.

4. Показана возможность использования современных шкал Fatty Liver Index (FLI) и NAFLD fibrosis score у пациентов с МС с выделением групп повышенного риска развития стеатоза и фиброза печени, которым рекомендовано дальнейшее обследование (УЗИ, эластография, биопсия печени). Выявлены корреляционные связи между данными шкалами и клиническими, лабораторно-инструментальными характеристиками течения МС.

5. Уровни галектина-3 и лептина, показатели объемной фракции фиброза МЖП

сердца, значения шкалы NAFLD fibrosis score, данные оценки эндотелиальной функции сосудов свидетельствуют о более выраженном фиброзе сердечно-сосудистой системы и печени у пациентов с МС по сравнению с группой пациентов без МС, что может служить основой для дальнейшего изучения патогенеза МС и совершенствования неинвазивных методов его диагностики.

Практическая значимость

Практическое значение результатов исследования заключается в оптимизации и детализации диагностики пациентов с МС. Впервые у пациентов с МС проведена комплексная оценка уровней лептина, каспазы-8, галектина-3, толщины эпикардального жира (ЭЖ), диастолической и систолической функций ЛЖ, объемной фракции фиброза миокарда, функции эндотелия сосудов, шкал оценки стеатоза и выраженного фиброза печени и получены корреляционные связи между данными показателями и характеристиками течения МС. Полученные данные позволяют рекомендовать исследование уровней лептина и галектина-3, оценку толщины ЭЖ, объемной фракции фиброза МЖП сердца, расчет шкал Fatty Liver Index и NAFLD fibrosis score, оценку функции эндотелия сосудов как дополнительные, доступные методы для комплексного обследования пациентов с МС, с учетом высокого риска развития у них фиброза ССС и печени.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Средние уровни лептина, галектина-3, каспазы-8 достоверно выше у больных с МС по сравнению с группой без МС, $p < 0,01$. Выявлены корреляционные связи между их концентрациями и клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками течения МС.
2. Средние значения толщины эпикардального жира достоверно выше у больных с МС по сравнению с группой контроля, $p < 0,01$. У пациентов группы МС с увеличением ТЭЖ повышает риск развития артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), диастолической дисфункции ЛЖ, сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), стеатоза печени, что делает возможным использование измерения толщины эпикардального жира как маркера данных заболеваний.

3. Объемная фракция фиброза в межжелудочковой перегородке сердца достоверно выше у больных с МС по сравнению с группой контроля, $p < 0,01$. Установлены корреляционные связи между объемной фракцией фиброза миокарда и наличием АГ, функциональным классом ИБС, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, СД 2 типа, уровнем галектина-3, индексом FLI, диастолической дисфункцией ЛЖ, ГЛЖ, а также УЗ-признаками стеатоза печени и поджелудочной железы, $p < 0,05$.

4. Шкалы оценки стеатоза и фиброза печени - доступные способы, которые могут быть использованы в комплексной диагностике пациентов с МС с выделением групп повышенного риска развития стеатоза и фиброза печени, которым рекомендовано дальнейшее обследование.

5. По результатам фотоплетизмографии у пациентов с МС обнаружены более выраженные признаки эндотелиальной дисфункции сосудов по сравнению с группой без МС, а также обнаружены отрицательные корреляционные связи между показателями фотоплетизмографии и некоторыми ССЗ, стеатозом печени.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в реализации работы на всех этапах. Все материалы и результаты исследования получены лично автором, как на этапе постановки цели и задач, так и при их выполнении, сборе первичных данных, обработке, анализе и обобщении полученных результатов, формулировке выводов, оформлении рукописи диссертации.

Внедрение в практику

Полученные результаты исследования используются в педагогическом и научно-исследовательском процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и лечебно-диагностическом процессе УКБ № 2 ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности 14.01.04 – внутренние болезни, а также области исследований согласно пунктам 2, 3, 5.

Апробация диссертации

Апробация диссертационной работы проведена на научной конференции кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ имени И.М. Сеченова 21 октября 2015 года, протокол № 6.

Результаты проведенной работы доложены на 50-ом ежегодном конгрессе Европейского Общества по Изучению Печени (EASL) (Вена, апрель 2015), на XX ежегодном Российском конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, апрель 2015), на 25-ом конгрессе Европейского Собрания по Гипертензии и защите Сердечно-сосудистой системы (European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection) (Милан, июнь 2015), на 23-й Международной Европейской Гастроэнтерологической Неделе (Барселона, октябрь 2015), на XXI Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, октябрь 2015).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 работ, из них 6 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 171 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 4 главы, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель содержит 194 источника литературы (37 отечественных и 157 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 12 таблицами, 72 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Первичному скринингу было подвергнуто 220 пациентов, находящихся на лечении в отделении кардиологии (зав. отделением д.м.н., проф. О.М. Драпкина) клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (директор академик РАН, проф. В.Т. Ивашкин) УКБ № 2 ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. 76 пациентов соответствовали критериям отбора и вошли в исследование. Больные разделены на 2 группы: 43 больных с метаболическим синдромом (группа МС); 33 больных отделения кардиологии без

критериев МС (группа без МС), сопоставимых по возрасту и полу, включенных в группу контроля. Две группы были однородными, что делало оправданным дальнейший статистический анализ групп.

Для включения пациентов в группу МС использовались основные критерии Международной федерации по сахарному диабету (IDF - International Diabetes Federation), 2005 года (<http://www.idf.org/metabolic-syndrome>). Критерии не включения: давность хирургического вмешательства менее 6 месяцев; недавно перенесенные ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения); тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ); врожденные и приобретенные пороки сердца; постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий; выраженная почечная и печеночная недостаточности; вторичные заболевания печени, приводящие к ее стеатозу; аутоиммунные заболевания или наличие аутоиммунных маркеров; злокачественные новообразования любой локализации; заболевания системы крови; острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 месяца, беременность, декомпенсация сахарного диабета 2-го типа, сахарный диабет 1-го типа, любые системные заболевания; психиатрические заболевания; нестабильное эндокринное заболевание (гипотиреоз, тиреотоксикоз), а также прием глюкокортикоидов; злоупотребление алкоголем (критериями исключения служили анамнез употребления алкоголя (более 20 г в сутки для мужчин и 10 г в сутки для женщин); прием любых лекарственных препаратов с доказанной гепатотоксичностью за последние 6 мес.

Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения, лабораторные анализы, в том числе исследование уровней галектина-3, лептина и каспазы-8 (методом ИФА, наборы «Platinum ELISA» фирмы eBioscience, Австрия), ЭКГ в 12 отведениях, УЗИ органов брюшной полости, а также расчет и оценка стеатоза и фиброза печени по современным шкалам и индексам (Fatty Liver Index, NAFLD fibrosis score), ЭХОКГ (аппарат Acuson Sequoia 512), помимо стандартных методов обследования при ЭХОКГ всем пациентам проводилось измерение толщины эпикардального жира, доплерографическое исследование (с оценкой

диастолической функции ЛЖ), запись изображения МЖП, для последующей их обработки при помощи программного обеспечения (Image J 1,4 (NIH, 2009)) и подсчета фракции фиброза миокарда, оценка функции эндотелия проводилась при помощи фотоплетизмографии («АнгиоСкан-01», компании «Фитон», Россия (патент RU 2309 668C1 от 2006г.(Парфенов А.С., Парфенова М.А.)).

Статистическая обработка данных

Обработка данных проводилась с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и статистической программы «SPSS 17.0» для персонального компьютера, включая методы параметрического и непараметрического анализа. Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову-Смирнову. Описательная статистика использовалась для характеристики результатов исследования. Исходные количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения (M) $\pm$ среднеквадратичное отклонение (SD) или медианы (Me) с интерквартильным размахом 25–75 процентиль при распределении, существенно отличном от нормального. Сравнение частоты встречаемости бинарных признаков проведено с помощью критерия «хи-квадрат» или в точном решении Фишера. Средние ранги сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни. При сравнении групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе взаимосвязи признаков пользовались методом анализа корреляций Пирсона (при распределении близком к нормальному) или Спирмена (в противоположном случае).

Результаты исследования и их обсуждение

Проведен корреляционный анализ основных клинических, лабораторных и инструментальных показателей больных отделения кардиологии с МС и без критериев МС. Из 76 человек - 61,8% пациентов женского пола, а 38,2% – мужского. Средний возраст пациентов в группе МС на момент включения в исследование составил $62,7 \pm 10,3$ лет. В группе контроля – $60 \pm 14,7$ лет ($p > 0,05$).

Анализ *клинической картины* показал преобладание неспецифичных жалоб в группе МС: диспепсия, астенический синдром, тяжесть или дискомфорт (умеренная болезненность) в правом подреберье ($p < 0,05$). Жалобы характерные для

хронической сердечной недостаточности (ХСН) (одышка в покое, отеки нижних конечностей, ортопноэ) в группе МС имели более выраженные симптомы, $p<0,05$.

При оценке *наследственного анамнеза* у пациентов с МС выявлена более частая отягощенная наследственность по заболеваниям, входящим в критерии МС: артериальной гипертензии, ожирению, СД 2 типа, желчнокаменной болезни ($p<0,05$). Полученные данные еще раз подтверждают то, что в развитии МС и заболеваний, входящих в критерии МС, немаловажную роль могут играть генетические факторы (наследственность).

Оценка лабораторных методов исследования. Средние уровни АЛТ, АСТ, ГГТ были достоверно выше в группе пациентов с МС по сравнению с группой контроля ($p<0,01$). За период наблюдения в клинике повышение уровня АЛТ и /или АСТ обнаружено у 20,9% пациентов с УЗ-признаками стеатоза печени из группы МС и ни в одном случае в группе контроля ($p<0,05$). Это может быть косвенным признаком неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Значения уровня трансаминаз у больных с МС во всех случаях (100%) повышались умеренно, не более чем в 1,5-2 раза. Данная оценка была необходима для безопасного назначения гиполипидемических препаратов (статинов) больным МС и сопутствующей дислипидемией, а также решения вопроса о необходимости проведения биопсии печени. Так, по данным А.Г. Комовой и М.В. Маевской (2014), биопсия печени показана при активности сывороточных трансаминаз в 2 раза и более превышающей верхний лимит нормы или когда результат морфологического исследования принципиально важен для уточнения диагноза, прогноза и может оказать влияние на лечебную тактику [Комова А.Г., 2014].

Средний уровень глюкозы оказался достоверно выше в группе пациентов с МС по сравнению с группой контроля ($p<0,01$). Достоверные различия при сравнении других лабораторных показателей у больных с МС и без МС не выявлены. *Нарушения углеводного обмена* встречались только в группе МС (53,5%). В 25,6 % случаев диагностирован СД 2 типа, в 27,9 % - нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Это служит косвенным признаком ИР, которая лежит в основе МС.

По результатам оценки *липидного спектра* гиперхолестеринемия и дислипидемия наблюдалась в двух группах ($p>0,05$). Однако, у пациентов с МС гиперхолестеринемия обусловлена более неблагоприятным качественным изменением состава липопротеидов, а именно, гипертриглицеридемией, увеличением количества липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) и снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также повышением коэффициента атерогенности ($p<0,05$). Данные изменения липидного спектра служат предикторами развития атеросклероза и сердечно-сосудистых катастроф у пациентов основной группы. Это находит подтверждение в более частой диагностике некоторых ССЗ у пациентов группы МС, а именно: АГ, ИБС, диастолической дисфункции ЛЖ, ХСН ($p<0,05$).

Сердечно-сосудистые заболевания. *Артериальная гипертензия (АГ)* разной степени встречалась в 100% случаев в группе МС в сравнении с 66,6% в группе контроля ($p<0,01$). Течение АГ у пациентов с МС носило более длительный и выраженный характер по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Полученные данные можно объяснить, в том числе, более ранним началом и более тяжелым течением АГ вследствие отягощающей роли метаболических нарушений у больных основной группы. Выявлены взаимосвязи между наличием АГ и: ТЭЖ ($r=0,46$), ЭХО-признаками атеросклероза аорты ($r=0,26$), УЗ-признаками стеатоза печени ($r=0,34$), возрастом сосудистой стенки (ВА лет) по данным фотоплетизмографии ($r=0,31$), $p<0,01$. Чем выше степень АГ, тем старше возраст сосудистой стенки.

ИБС диагностирована у 86% против 55% в группе контроля, $p<0,01$. В группе пациентов с МС достоверно чаще встречались более высокие функциональные классы ИБС по сравнению с группой без МС ($p<0,05$). *ХСН* диагностирована у 81,4% пациентов из группы МС и у 51,5% пациентов из группы без МС ($p<0,01$).

ЭХОКГ и доплерография. По результатам ЭХОКГ: признаки ГЛЖ, увеличение размеров сердца, МЖП, ТЭЖ, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), ЭХО-признаки атеросклероза, гипокинеза и дилатация ЛЖ достоверно чаще встречались в группе пациентов с МС по сравнению с группой без МС, $p<0,05$.

Гипертрофия миокарда ЛЖ выявлена у 74,4% больных из группы МС по сравнению с 30,4% группы без МС ($p<0,01$). Это можно объяснить, в том числе более длительным анамнезом по АГ у пациентов с МС и отягощающей ролью метаболических нарушений. По данным доплерографического исследования *диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ)* по 1 типу ($E/A<1$) установлена у 88,4% пациентов группы МС по сравнению с 45,5 % в группе контроля ($p<0,01$). У пациентов с МС изменение показателя диастолической функции левого желудочка (E/A) преимущественно было обусловлено повышением пика A , и снижением соотношения $E/A<1$, что может свидетельствовать о повышенной жесткости миокарда ЛЖ у данной группы пациентов. Фракция выброса левого желудочка оказалась достоверно ниже в группе пациентов с МС ($p<0,01$). Только у пациентов группы МС в 16,3% случаев наблюдалась систолическая дисфункция ЛЖ ($ФВЛЖ<50\%$). У пациентов с МС чаще выявлялись ЭХО-признаки атеросклеротического поражения аорты (41,9% против 12,1% в группе без МС, $p<0,01$).

Пристальное внимание обращено на измерение и оценку *толщины эпикардального жира*. Установлено, что толщина слоя ЭЖ достоверно больше в группе пациентов с МС ($4,67\pm 1,7$ мм) по сравнению с $2,66\pm 1,15$ мм в группе контроля ($p<0,01$). Выявлены корреляционные связи между толщиной эпикардального жира и: весом пациентов; объемом талии (ОТ); ОТ/ОБ; ИМТ; уровнем глюкозы; наличием СД 2 типа; толщиной МЖП; признаками ГЛЖ; УЗ-признаками стеатоза печени и поджелудочной железы; FLI; NAFLD fibrosis score, уровнями лептина и каспазы-8, $p<0,05$. С увеличением ТЭЖ увеличивается уровень глюкозы. Обнаружена сильная корреляционная связь между ТЭЖ больше 5 мм и наличием СД 2 типа ($r=0,74$, $p<0,01$). При ТЭЖ >8 мм у всех пациентов с МС был диагностирован СД 2 типа. Таким образом, с увеличением толщины эпикардального жира повышается риск развития гипергликемии, СД 2 типа, ИР, что может быть использовано в диагностических целях.

Продемонстрирована связь между ТЭЖ и наличием некоторых ССЗ. С увеличением ТЭЖ повышается риск развития АГ ($r=0,46$), диастолической

дисфункции ЛЖ ($r=0,44$), ГЛЖ ($r=0,55$), ИБС ($r=0,39$), ХСН ($r=0,36$), $p<0,05$. Кроме того, выявлена связь между ТЭЖ и наличием УЗ-признаков стеатоза печени ($r=0,59$) и поджелудочной железы ($r=0,37$), $p<0,01$. Риск развития стеатоза печени повышается с увеличением толщины ЭЖ. При толщине слоя эпикардального жира свыше 8 мм у всех пациентов выявлены УЗ-признаки стеатоза печени. У пациентов группы МС с УЗ-признаками стеатоза печени повышение уровня сывороточных аминотрансфераз достоверно чаще встречалось при ТЭЖ (>5 мм) ($r=0,3$), $p<0,05$.

Следовательно, измерение толщины слоя эпикардального жира может быть доступным и информативным способом оценки и прогнозирования АГ, диастолической дисфункции ЛЖ, ГЛЖ, ИБС, ХСН, СД 2 типа, НАЖБП.

Фракция фиброза МЖП сердца. Средние показатели объемной фракции фиброза МЖП сердца оказались достоверно выше у пациентов с МС ($22,6\pm4,45\%$) по сравнению с группой без МС ($16,5\pm3,95\%$), $p<0,01$. Выявлены достоверные корреляционные связи между фракцией фиброза МЖП и признаками: атеросклероза аорты по данным ЭХОКГ ($r=0,27$), ДДЛЖ ($r=0,39$), ГЛЖ ($r=0,44$), АГ ($r=0,57$), а также наличием абдоминального ожирения ($r=0,44$), НТГ ($r=0,28$), СД 2 типа ($r=0,32$), $p<0,05$. Наличие более выраженного фиброза миокарда ЛЖ у пациентов с МС, возможно, связано с наличием метаболических нарушений и более длительным у них анамнезом ССЗ (в том числе по АГ). У пациентов с АГ средние значения фракции фиброза МЖП были достоверно выше по сравнению с пациентами без АГ ($21,16\pm4,45\%$ против $12,84\pm3,14\%$, соответственно, $p<0,01$).

Стеатоз печени диагностирован в 72,1% в группе пациентов с МС на основании УЗ-критериев и не обнаружен в группе без МС ($p<0,01$). Для оценки стеатоза и фиброза печени использовались шкалы *Fatty Liver Index (FLI)* и *NAFLD fibrosis score*. По данным корреляционного анализа установлены связи между УЗ-признаками стеатоза печени и: показателем *Fatty Liver Index* ($r=0,73$), а также значениями *NAFLD fibrosis score* ($r=0,4$), $p<0,01$. У пациентов с диагностированным стеатозом печени (31 человек) по данным УЗИ органов брюшной полости FLI предсказал стеатоз печени у 93,5% (29) из них. В нашем исследовании

чувствительность FLI составила 93,5%, специфичность 92,3%, что может быть использовано как дополнительный способ диагностики стеатоза печени.

Проведена оценка риска развития выраженного фиброза печени по данным NAFLD fibrosis score. Только в группе пациентов с МС данный показатель превышал 0,676, что свидетельствует о высокой вероятности выраженного фиброза (F3-F4). Данное значение NAFLD fibrosis score выявлено у пациентов группы МС с УЗ-признаками стеатоза печени в 27,9%, что свидетельствует о высокой вероятности развития и прогрессирования стеатоза в фиброз и цирроз печени у данной группы пациентов. Таким образом, подсчет FLI, NAFLD fibrosis score - доступные способы, которые могут быть использованы в комплексной диагностике пациентов с высоким риском стеатоза и фиброза печени. При выявлении по данным FLI и NAFLD fibrosis score высокого риска стеатоза и фиброза печени рекомендовано дальнейшее обследование пациентов (УЗИ, эластография, биопсия печени) для подтверждения диагноза.

Выявлена связь между УЗ-признаками стеатоза печени и нарушениями углеводного обмена. Так у 75% пациентов с СД 2 типа и у 71% пациентов с НТГ выявлены УЗ-признаки стеатоза печени. Обнаружена связь между стеатозом печени и концентрацией глюкозы ($r=0,5$, $p<0,001$). Это еще раз подтверждает важную роль нарушений углеводного обмена и ИР в развитии НАЖБП. У пациентов группы МС с УЗ-признаками стеатоза печени в 34,9% случаев выявлены УЗ-признаки стеатоза поджелудочной железы. Кроме того, установлено, что у пациентов с МС повышен риск развития ЖКБ по данным УЗИ органов брюшной полости ($p<0,05$), что может быть связано с гиперхолестеринемией и нарушением реологических свойств желчи.

Обнаружены отрицательные корреляционные связи между УЗ-признаками стеатоза печени и концентрациями ЛПВП ($r=-0,51$) и триацилглицеридов ($r=-0,34$), $p<0,05$. При обнаружении УЗ-критериев стеатоза печени повышается риск развития АГ ($r=0,34$), ГЛЖ ($r=0,38$), ДДЛЖ ($r=0,37$), $p<0,05$.

Галектин-3. Средний уровень галектина-3 в группе МС достоверно выше по сравнению с группой без МС ($1,89\pm 1,71$ нг/мл против $1,03\pm 0,22$ нг/мл, $p=0,006$). Установлено, что средние значения уровня галектина-3 статистически достоверно

выше у пациентов с ХСН по сравнению с группой без признаков ХСН ($r=0,34$), $p<0,05$. Выявлена достоверная связь между концентрацией галектина-3 и наличием признаков ГЛЖ ($r=0,32$), $p<0,01$. Кроме того, установлена связь между уровнем галектина-3 и функциональным классом ИБС ($r=0,35$), $p<0,05$. Продemonстрировано, что с увеличением концентрации галектина-3 повышается фракция фиброза МЖП сердца ($r=0,24$, $p<0,05$), что может свидетельствовать об участии галектина-3 в развитии фиброза миокарда. А также выявлены положительные корреляционные связи между уровнем галектина-3 и наличием УЗ-признаков стеатоза печени ($r=0,38$) и поджелудочной железы ($r=0,24$), $p<0,05$. С увеличением уровня галектина-3 возрастает доля пациентов со стеатозом печени (при концентрации галектина-3 выше 3 нг/мл доля пациентов с УЗ-признаками стеатоза печени составляет более 80%). А также выявлена связь между концентрацией галектина-3 и показателем NAFLD fibrosis score ($r=0,32$), уровнем лептина ($r=0,31$), $p<0,05$.

Таким образом, установлены взаимосвязи между уровнем галектина-3, с одной стороны, и заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ГЛЖ, ХСН, ИБС, фракцией фиброза миокарда), маркером ожирения (уровнем лептина), а также УЗ-признаками стеатоза печени и поджелудочной железы, шкалой NAFLD fibrosis score, с другой стороны. Более высокий показатель уровня галектина-3 у всех пациентов из группы МС можно расценивать как свидетельство более выраженного фиброза сердца и печени у данной группы пациентов. Галектин-3 может быть перспективной молекулой для оценки состояния и прогноза заболеваний ССС и печени у пациентов с МС.

Лептин. Средний уровень лептина в группе МС оказался достоверно выше по сравнению с группой контроля ($41,89\pm33,28$ нг/мл против $17,64\pm16,87$ нг/мл, $p<0,001$). Уровень лептина у женщин был достоверно выше ($38,65\pm29,23$ нг/мл), чем у мужчин ($19,54\pm27,23$ нг/мл). Жировая ткань составляет примерно 15% массы тела здоровых мужчин и примерно 25% массы тела женщин, что увеличивает выработку лептина у женщин. Кроме того, это связано, с одной стороны, с угнетающим эффектом андрогенов на выработку лептина у мужчин, а с другой стороны – со стимулирующим влиянием эстрогенов у женщин.

Положительные корреляционные связи выявлены между уровнем лептина и: весом ($r=0,55$), ИМТ пациентов ($r=0,7$); наличием абдоминального ожирения ($r=0,47$); концентрацией глюкозы крови ($r=0,33$); толщиной ЭЖ ($r=0,6$), $p<0,01$. Отрицательная корреляционная связь обнаружена между уровнями лептина и ЛПВП ($r=-0,3$). Через эти механизмы лептин может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД), атеросклероза и ССЗ. Установлено, что с повышением концентрации лептина увеличивается риск развития и степень АГ ($r=0,3$, $p<0,05$). Обнаружены корреляционные связи между концентрацией лептина и уровнями систолического ($r=0,39$) и диастолического АД ($r=0,35$), $p<0,05$. Это может подтверждать теорию влияния лептина на механизмы развития АГ. Установлено, что с увеличением концентрации лептина повышается риск развития ГЛЖ ($r=0,3$), ИБС ($r=0,29$), $p<0,05$. В исследовании не выявлено связи между уровнем лептина и наличием ИМ в анамнезе ($r=-0,11$), а также признаками ХСН ($r=0,19$).

Кроме того, установлена связь между уровнем лептина и УЗ-признаками стеатоза печени ($r=0,47$) и поджелудочной железы ($r=0,37$), $p<0,05$. При уровне лептина более 100 нг/мл у всех пациентов выявлены УЗ-признаки стеатоза печени. Таким образом, лептин может играть важную роль в развитии и диагностике некоторых ССЗ (АГ, ГЛЖ, ИБС), а также стеатоза печени и поджелудочной железы.

Положительная связь обнаружена между уровнем лептина и индексом стеатоза печени (FLI) ($r=0,57$). Интересно, что в проведенной работе получена достоверная связь между концентрацией лептина и галектина-3 ($r=0,31$, $p<0,05$), а также со шкалой фиброза печени при НАЖБП (NAFLD fibrosis score) ($r=0,35$), $p<0,05$. Это может указывать на возможную роль лептина, как профибротической молекулы, в развитии фиброза. Однако не установлена ассоциация уровня лептина с фракцией фиброза МЖП сердца ($r=0,18$).

Лептин рассматривается как молекула с провоспалительным и проапоптотическим действием, которая может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД). Однако в проведенном исследовании не установлено достоверной связи между концентрацией лептина и уровнем каспазы-8

($r=0,35$, $p>0,05$). Также не обнаружено взаимосвязи между уровнем лептина и признаками ЭД по данным фотоплетизмографии.

Каспаза-8. Средний уровень каспазы-8 в группе МС оказался достоверно выше по сравнению с группой без МС, за счет того, что у 32,6% пациентов уровень каспазы-8 оказался выше порога ее определения (чувствительность 0,2 нг/мл) (макс. значения составили – 1,38 нг/мл). Однако у большинства пациентов (67,4% группы МС и 100% группы контроля) концентрация каспазы-8 не превышала пороговые значения. Таким образом, в нашем исследовании только у 32,6% пациентов группы МС уровень каспазы-8 имел диагностическую ценность. У данных пациентов проведен статистический анализ и получены следующие корреляционные связи между уровнем каспазы-8 и: абдоминальным ожирением ($r=0,23$); наличием УЗ-признаков стеатоза печени ($r=0,46$) и поджелудочной железы ($r=0,35$); повышением уровня аминотрансфераз ($r=0,31$), наличием СД 2 типа ($r=0,36$); ЭХО-признаками атеросклероза аорты ($r=0,31$), ТЭЖ ($r=0,41$), $p<0,05$. Повышение уровня каспазы-8 наблюдалась преимущественно у пациентов с ТЭЖ выше 5 мм. Следовательно, использование каспазы-8, как индикатора апоптоза, в нашем исследовании имело ограниченное применение из-за низкой чувствительности и информативности теста.

Эндотелиальная функция. В ходе проведенной работы по данным фотоплетизмографии у пациентов с МС по сравнению с пациентами без МС: 1) достоверно чаще встречалась повышенная жесткость крупных и мелких артерий (41,86%, 62,8% против 21,2%, 39,4%, соответственно); 2) оказалась выше продолжительность систолы (ED%), что может свидетельствовать об уменьшении времени на диастолу и ухудшении перфузии миокарда и как следствие, служить фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний; 3) при проведении окклюзионной пробы получены результаты, свидетельствующие о более заметном и частом нарушении функции эндотелия крупных и мелких артерий (81,4%, 93%, против 48,5%, 63,6%, соответственно), $p<0,05$.

Выявлены отрицательные корреляционные связи между индексом окклюзии и: наличием АГ ($r=-0,41$), диастолической дисфункции ЛЖ ($r=-0,37$), ГЛЖ ($r=-0,36$), ИБС ($r=-0,38$) и ИМ в анамнезе ($r=-0,26$), ХСН ($r=-0,35$)), УЗ-признаками стеатоза

печени ($r=-0,27$), NAFLD fibrosis score ($r=-0,28$), FLI ($r=-0,27$), $p<0,05$. Выявлены отрицательные корреляционные связи между задержкой прохождения сигнала пульсовой волны и: признаками ИБС ($r=-0,31$), ХСН ($r=-0,24$), АГ ($r=-0,28$), ИМ в анамнезе ($r=-0,26$), NAFLD fibrosis score ($r=-0,26$), FLI ($r=-0,28$), $p<0,05$. У пациентов с МС более часто встречались признаки жесткости сосудистой стенки и ее ЭД, что может быть проявлением фиброза сосудов и служить фактором риска развития ССЗ, НАЖБП.

Выводы:

1. У пациентов с МС регистрируется более высокий уровень лептина по сравнению с группой контроля, $p<0,01$. Выявлены корреляционные связи между уровнем лептина и клиническими характеристиками (наличие АГ, ИБС), результатами лабораторных (уровни галектина-3 и ЛПВП, показатели Fatty Liver Index и NAFLD fibrosis score) и инструментальных (ТЭЖ, наличие ГЛЖ, УЗ-признаков стеатоза печени и поджелудочной железы) методов исследования у пациентов с МС, $p<0,05$.
2. У пациентов с МС регистрируется более высокий уровень каспазы-8 по сравнению с группой контроля, $p<0,01$. Выявлены достоверные корреляционные связи между концентрацией каспазы-8 и клиническими характеристиками (сахарный диабет 2 типа), результатами инструментальных (ТЭЖ > 5 мм, наличие ЭХО-признаков атеросклероза аорты, УЗ-признаков стеатоза печени и поджелудочной железы) методов исследования у пациентов с МС, $p<0,05$.
3. У пациентов с МС регистрируется более высокий уровень галектина-3 по сравнению с группой контроля, $p<0,01$. Выявлены корреляционные связи между его концентрацией и клиническими характеристиками (функциональный класс ИБС, признаки ХСН), результатами лабораторных (концентрация лептина, значения NAFLD fibrosis score) и инструментальных (показатели объемной фракцией фиброза МЖП сердца, наличие ГЛЖ, УЗ-признаков стеатоза печени и поджелудочной железы) методов исследования у пациентов с МС, $p<0,05$.
4. У пациентов с МС регистрируется более высокая величина толщины эпикардального жира по сравнению с группой контроля, $p<0,01$. Выявлены корреляционные связи между ТЭЖ и клиническими характеристиками (наличие АГ,

СД 2 типа, ИБС), результатами лабораторных (уровень каспазы-8, значения FLI) и инструментальных (наличие ГЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ, УЗ-признаков стеатоза печени и поджелудочной железы) методов исследования у пациентов с МС, $p < 0,05$.

5. У пациентов с МС регистрируется более высокий показатель объемной фракции фиброза в межжелудочковой перегородке сердца - $22,6 \pm 4,45\%$ в сравнении с $16,5 \pm 3,95\%$ в группе контроля ($p < 0,01$) по данным эхокардиографии с последующим компьютерным анализом изображений. Установлены взаимосвязи между объемной фракцией фиброза МЖП и клиническими характеристиками (наличие АГ, СД 2 типа, функциональный класс ИБС, перенесенный ИМ в анамнезе), результатами лабораторных (уровень галектина-3, показатели Fatty Liver Index) и инструментальных (наличие ЭХО-признаков атеросклероза аорты, диастолической дисфункцией ЛЖ, ГЛЖ, УЗ-признаков стеатоза печени и поджелудочной железы) методов исследования у пациентов с МС, $p < 0,05$.

6. У пациентов с МС отмечается высокий риск развития НАЖБ и фиброза печени: НАЖБП - 72,1% (по данным УЗИ органов брюшной полости и FLI), выраженного фиброза печени – 27,9% (по данным NAFLD fibrosis score); а также стеатоза поджелудочной железы – 34,9% (по данным УЗИ органов брюшной полости).

7. У пациентов с МС по данным фотоплетизмографии регистрируется более длительная продолжительность систолы (ED%), признаки повышенной жесткости сосудов, эндотелиальной дисфункции мелких и крупных артерий, а также обнаружены отрицательные корреляционные связи между показателями окклюзионной пробы и клиническими характеристиками (наличие АГ, ИБС, ХСН), результатами лабораторных (значения FLI, NAFLD fibrosis score) и инструментальных (наличие диастолической дисфункции ЛЖ, ГЛЖ, УЗ-признаков стеатоза печени) методов исследования у пациентов с МС, $p < 0,05$.

Практические рекомендации:

1. Рекомендуется определение уровня лептина у больных с МС, при этом следует учитывать, что средний уровень лептина у них составляет $41,89 \pm 33,28$ нг/мл, у больных без МС - $17,64 \pm 16,87$ нг/мл. Увеличение уровня лептина может быть

использовано как дополнительный критерий диагностики МС. С увеличением уровня лептина повышается риск развития АГ, ИБС, ГЛЖ, НАЖБП у пациентов с МС.

2. Рекомендуется определение уровня галектина-3 у больных с МС, при этом следует учитывать, что средний уровень галектина-3 у больных с МС составляет $1,89 \pm 1,71$ нг/мл, у больных без МС - $1,03 \pm 0,22$ нг/мл. Выявление у больных с МС повышенного уровня галектина-3 может свидетельствовать о выраженности фиброза миокарда и печени, помогая в оценке прогноза больных.

3. Не рекомендуется определение уровня каспазы-8 у больных с МС из-за низкой чувствительности и информативности метода, а также высокой стоимости исследования. Следует учитывать, что уровень каспазы-8 определялся у 32,6% пациентов с МС и средние значения составили $0,14 \pm 0,26$ нг/мл, в контрольной группе ее уровень не определялся в 100% случаев и составил $< 0,2$ нг/мл.

4. Рекомендуется определение толщины эпикардального жира (ТЭЖ) у больных с МС, при этом следует учитывать, что средний показатель ТЭЖ у них составляет $4,67 \pm 1,7$ мм, у больных без МС - $2,66 \pm 1,15$ мм. У пациентов группы МС с увеличением толщины эпикардального жира повышается риск развития АГ, ИБС, ГЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ, СД 2 типа, НАЖБП.

6. Шкалы Fatty Liver Index и NAFLD fibrosis score могут быть использованы в комплексной диагностике пациентов с МС. При выявлении по данным FLI и NAFLD fibrosis score высокого риска развития стеатоза и выраженного фиброза печени рекомендовано дальнейшее обследование пациентов (УЗИ, эластография, биопсия печени) для подтверждения диагноза.

7. У пациентов с МС высокий риск формирования и прогрессирования фиброза сердца и печени. Исходя из критериев простоты, неинвазивности и целесообразности обследования пациентов с МС, для определения групп повышенного риска развития фиброза сердечно-сосудистой системы и печени в план их обследования рекомендовано включать: определение концентрации галектина-3 и лептина методом ИФА; проводить оценку толщины эпикардального жира методом ЭХОКГ и объемной фракции фиброза в межжелудочковой перегородке с использованием эхокардиографического исследования с

последующим компьютерным анализом изображений, определять степень эндотелиальной дисфункции сосудов с помощью фотоплетизмографии, а также рассчитывать доступные в клинической практике шкалы Fatty Liver Index и NAFLD fibrosis score.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Драпкина О.М., Деева Т.А. Статины и фиброз. Есть ли связь? // Справочник поликлинического врача. - 2011. - №7. - С. 15-17.
2. Драпкина О.М., Деева Т.А., Попова И.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени как облигатный признак ожирения // **Российские Медицинские Вести**. - 2012. - № 4. - С. 4-10.
3. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Деева Т.А. «Эпикардальный жир как новый ранний маркер сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени» // Сеченовский Вестник. - 2014. - №2 (16). - С. 32-37.
4. Драпкина О.М., Деева Т.А., Волкова Н.П. Фиброз у пациентов с метаболическим синдромом // **Российские Медицинские Вести**. - 2014. - №4. - С. 25-40.
5. Драпкина О.М., Деева Т.А., Волкова Н.П., Ивашкин В.Т. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // **Терапевтический архив**. - 2014. - № 10. - С. 116-123.
6. Драпкина О.М., Деева Т.А., Ивашкин В.Т. Оценка эндотелиальной функции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени // **Терапевтический архив**. - 2015. - №5. - С. 76-83.
7. Деева Т.А., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оценка степени ожирения и фиброза сердца у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Материалы XX Российского конгресса «Гепатология сегодня» // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии (приложение № 45), Москва, 30 марта - 1 апреля 2015, С. 41.
8. Деева Т.А., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Прогностическое значение уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Материалы XX Российского конгресса «Гепатология сегодня» // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии (приложение № 45), Москва, 30 марта - 1 апреля 2015, С. 42.
9. Деева Т.А., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оценка эндотелиальной дисфункции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Материалы XX Российского конгресса «Гепатология сегодня» // Российский журнал

Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии (приложение № 45), Москва, 30 марта - 1 апреля 2015, С. 41.

10. **Deeva T.A.**, Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Patients with metabolic syndrome and NAFLD: assessment obesity and heart fibrosis degree. // 50th The International Liver Congress, EASL, Vienna, Austria, April 22–26, 2015, P. 299 (P1032).
11. **Deeva T.**, Drapkina O., Ivashkin V. Research of endothelial dysfunction and marker of apoptosis among patients with metabolic syndrome // 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. Milan, June 12-15, 2015, 5/23 (PS33).
12. **Деева Т.А.**, Драпкина О.М. Алгоритм ведения пациентов с подозрением на статининдуцированную миопатию (клинический случай тяжелой врожденной миопатии, развившейся на фоне длительного приема статинов) // Consilium Medicum. - 2015. - №2. - С. 21-26.
13. **Deeva T.**, Drapkina O., Ivashkin V. Assessment of obesity and heart fibrosis degree in patients with metabolic syndrome // United European Gastroenterology Journal. Barcelona, October 24-28, 2015. - Volume 3: Supplement 1. - A684 (P1846).
14. **Deeva T.**, Drapkina O., Ivashkin V. The clinical significance of markers of fibrosis and apoptosis in patients with metabolic syndrome // United European Gastroenterology Journal. Barcelona, October 24-28, 2015. - Volume 3: Supplement 1. - A684 (P1847).
15. Драпкина О.М., **Деева Т.А.** Галектин-3 - биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом // **Российский Кардиологический Журнал**. - 2015. - №9 (125). - С. 96-102.
16. Драпкина О.М., **Деева Т.А.** Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. - 2015. - 14(5). - С. 40-47.
17. Drapkina O., **Deeva T.**, Ivashkin V. The prognostic value for determining of galectin-3' level in patients with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // International Journal of Recent Scientific Research. - 2015. - Vol. 6, Issue 9. - P. 6119-6124.
18. **Деева Т.А.**, Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оценка степени ожирения и фиброза сердца у пациентов с метаболическим синдромом // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии (приложение № 46). - Москва, 12–14 октября 2015. - С. 108.
19. **Деева Т.А.**, Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оценка уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии (приложение № 46). - Москва, 12–14 октября 2015. - С. 138.
20. **Деева Т.А.**, Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с метаболическим синдромом // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии (приложение № 46). - Москва, 12–14 октября 2015. - С. 138.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия	ОБ – объем бедер
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ОТ – объем талии
АСТ – аспартатаминотрансфераза	СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа
ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза	СЖК – свободные жирные кислоты
ГЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ДДЛЖ - диастолическая дисфункция левого желудочка	ССС – сердечно-сосудистая система
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ТЭЖ – толщина эпикардального жира
ИМ – инфаркт миокарда	УЗИ – ультразвуковое исследование
ИМТ – индекс массы тела	ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ИР – инсулинорезистентность	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ИФА – иммуноферментативный анализ	ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЛЖ – левый желудочек	ЭЖ – эпикардальный жир
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности	ЭХОКГ – эхокардиография
МЖП – межжелудочковая перегородка	Е/А – показатель диастолической функции левого желудочка
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени	FLI – Fatty Liver Index – индекс стеатоза печени
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе	NAFLD fibrosis score – шкала оценки фиброза печени при НАЖБП