

На правах рукописи

Фоминых Юлия Александровна

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

14.01.04 - внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Горбачева Ирина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Ивашкин Владимир Трофимович - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения (Сеченовский университет), директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

Звенигородская Лариса Арсентьевна - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, ведущий научный сотрудник отдела эндокринных и метаболических заболеваний ГБУЗ Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы.

Гордиенко Александр Волеславович - доктор медицинских наук, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной терапии ФГБ ВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « » 201 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.090.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, тел.: 8(812)338-71-04, e-mail.: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spb-gmu.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



В.Н. Марченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Следует признать, что одной из наиболее актуальных для настоящего и будущего человечества проблем клинической медицины является метаболический синдром (МС) и ассоциированные с ним клинические состояния. Совершенно очевидно, что МС является собой безналоговый феномен современной медицинской науки и практики. Злободневность проблемы подчеркивается не только возрастающей распространенностью МС, в том числе и в детской популяции, но и его крайне неблагоприятным, порой фатальным прогностическим значением (Wareham N.J., 1996; Isomaa B. et al., 2001; Константинов В.В. и др., 2002; Laaka H.M. et al., 2002; Hu G. et al., 2004; Ardern C.I. et al., 2005; Qiao Q., 2006; Benetos A. et al., 2008; Sidorenkov O. et al., 2010).

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

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

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

В настоящее время мы, по сути, можем рассуждать в ключе творческого развития и обогащения научной концепции «холестериновой теории» атеросклероза, созданной великим

русским ученым Николаем Николаевичем Аничковым (ведущая роль липидов при развитии атеросклеротических изменений в сосудистой стенке артерий была подтверждена опытами на животных, «без холестерина нет атеросклероза») (Аничков Н.Н., 1915).

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

В указанных условиях формирование, развитие и прогрессирование МС закономерно связано с динамическим, постоянно обновляющимся экстракорпоральным органом с высочайшим биологическим потенциалом, которым является кишечная микробиота (Тутельян В.А., 1998; Шендеров Б.А., 1998; Тутельян В.А., 2002; Ткаченко Е.И. и др., 2006; Шендеров Б.А., 2008; Backhed G. et al., 2010; Blaut M. et al., 2012; D'Aversa F. et al., 2014; Bradlow H.L., 2014; Chassaing B. et al., 2014; Federico A. et al., 2018). Вместе с тем, с другой стороны, патогенетические механизмы формирования метаболических нарушений не могут быть не сопряжены с регулярностью физиологической деятельности моторно-эвакуаторной (двигательной) функции кишки, которая в значительной мере детерминирует особенности микробиоты человека. Доказано, что регулярный циркадианный ритм толстой кишки (в 2017г. за открытие молекулярных механизмов, контролирующих циркадианный ритм всех клеток организма человека, J.C. Hall, M. Rosbash и M.W. Young. была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине) с формированием ежедневной утренней дефекации у людей, представляет собой эволюционно выработанный самогенерирующий механизм. У пациентов с МС правильный регулярный циркадианный ритм работы кишечника способствует удалению холестерина с фекалиями, когда имеет место оптимальная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, что в свою очередь препятствует нарастанию холестериновой агрессии.

Сопряжение вышеуказанных трудов, по всей видимости, и определяет современную парадигму МС и необходимость в новом ключе рассмотреть патогенетические аспекты данной проблемы. Таким образом, представляется совершенно очевидной значимость дополни-

тельного изучения механизмов формирования и прогрессирования МС в составе единой целостной системы, вовлекающей в порочный круг органы пищеварения (в первую очередь печень и поджелудочную железу), сопрягающей различные варианты моторно-эвакуаторных расстройств, как по типу запоров, так и по типу поносов, качественные и количественные изменения состава микробиоты кишечника, а также их клиническое и прогностическое значение у пациентов данной категории.

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

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

Задачи исследования

1. Охарактеризовать особенности двигательных расстройств и циркадианных ритмов кишечника у больных метаболическим синдромом с учетом их возрастной градации и гендерной принадлежности.
2. Изучить вклад метаболического синдрома в поражение органов пищеварения пациентов, прежде всего печени и поджелудочной железы, а также в формирование характера моторно-эвакуаторных расстройств кишечника.
3. Установить роль нарушений микробиоты, взаимосвязанных с двигательными расстройствами кишечника, как одного из факторов, запускающего механизмы формирования и прогрессирования метаболического синдрома.
4. Охарактеризовать особенности обеспечения пациентов с метаболическим синдромом актуальными нутритивными факторами, такими как биоэлементы, полиненасыщенные жирные кислоты, а также некоторыми витаминами (витамин Е), отвечающими за формирование и функционирование системы антиоксидантной защиты организма, связанными с двигательными нарушениями кишечника.
5. Изучить особенности пищевого поведения и пищевых предпочтений у больных метаболическим синдромом, содержание нейрогормонов (лептин, серотонин, мелатонин), связанных как с пищевым поведением и микробиотой, так и с моторно-эвакуаторной функцией кишечника.
6. Определить основные особенности нарушений психологического статуса и качества жизни у пациентов с метаболическим синдромом, направленность изменений указанных

параметров, в контексте имеющихся у них двигательных расстройств и нарушений микробиоты кишечника.

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

Научная новизна

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

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

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

У больных метаболическим синдромом впервые комплексно охарактеризованы актуальные нутритивные особенности, такие как биоэлементы, некоторые витамины (витамин Е), полиненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая, докозагексаеновая), участвующие в формировании антиоксидантной системы организма, в рамках оценки выраженности метаболических расстройств и сопряженности с двигательными нарушениями кишечника.

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

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

Теоретическая значимость работы

Дополнение представлений о метаболическом синдроме описанием нового гастроэнтерологического кластера в виде двигательных расстройств и нарушения микробиоты кишечника.

Практическая значимость работы

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

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

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

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

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

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

Положения, выносимые на защиту

1. У больных с метаболическим синдромом наличие патологии кишечника в виде двигательных расстройств и нарушения микробиоты следует рассматривать как еще один актуальный, самостоятельный гастроэнтерологический кластер синдромокомплекса, обладающий собственной клинической и прогностической значимостью.
2. Особенности двигательных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации у больных с метаболическим синдромом в основном определяются продолжительностью течения заболевания с прогрессирующим поражением гастроэнтерологических органов-

мишеней. Если в начальной фазе заболевания преобладают двигательные расстройства кишечника с нарушением дефекации по типу констипаций, что взаимосвязано с неалкогольной жировой болезнью печени, то в дальнейшем характерно развитие диарейного синдрома как следствие стойкого и длительного нарушения микробиоты кишечника и прогрессирующего подавления внешнесекреторной функции поджелудочной железы из-за формирования стеатоза органа.

3. Личностные, поведенческие и алиментарные особенности больных с метаболическим синдромом, ассоциированные с регистрируемыми у них нарушениями акта дефекации, взаимосвязаны с показателями антиоксидантного и гормонального статусов организма, нарушенной кишечной микробиотой, а также с тревожными и депрессивными изменениями психоэмоциональной сферы.
4. Подходы к ведению больных с метаболическим синдромом с двигательными расстройствами и нарушением микробиоты кишечника должны базироваться не только на общепринятой тактике комплексной терапии синдрома, но и его гастроэнтерологических проявлений с коррекцией нарушений микробиоты, антиоксидантного статуса, пищевого поведения и регистрируемых изменений психо-эмоциональной сферы.

Внедрение результатов исследования

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

Апробация и реализация работы

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

Петербург, 2014), V Всероссийской научно-практической конференции «Метаболический синдром и избранные вопросы клинического питания» (Санкт-Петербург, 2014), XIV Конгрессе терапевтов Санкт-Петербурга и СЗФО России (Санкт-Петербург, 2015), II Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике» (Санкт-Петербург, 2015), V-ом Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы» (Санкт-Петербург, 2015), III Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике» (Санкт-Петербург, 2016), VI Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы» (Санкт-Петербург, 2016), IV Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике» (Санкт-Петербург, 2017), Республиканской научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов» (Казань, 2017), Крымской научно-практической конференции при поддержке Министерства Здравоохранения Республики Крым «Актуальные вопросы гастроэнтерологии и гепатологии» (Ялта, 2017), V Петербургском международном форуме здоровья (Санкт-Петербург, 2017), VII Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы» (Санкт-Петербург, 2017), I-ом Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России с рождения до старости (неонатологические, педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты)» (Санкт-Петербург, 2018), заседании Санкт-Петербургского общества терапевтов имени С.П. Боткина (Санкт-Петербург, 2018), VIII Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы» (Санкт-Петербург, 2018), II-ом Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости (неонатологические, педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты)» (Санкт-Петербург, 2019). Всего по теме диссертации опубликованы 53 научные работы, из них 29 научных статей в российских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ, 7 статей в журналах из списка Scopus, 4 главы в соавторстве в 3 научных монографиях, 1 тезис, опубликованный на английском языке в зарубежном журнале, 1 глава, опубликованная на английском языке в зарубежной научной монографии.

Структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 5 глав с описанием результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа изложена на 285 страницах машино-

писного текста, содержит 42 таблицы, 30 рисунков. Библиографический указатель включает 532 литературных источника, из которых 180 отечественных и 352 зарубежных авторов.

Материалы и методы

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

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

Практическая составляющая работы представлена комплексным обследованием 502 больных с абдоминальным ожирением, из которых 377 пациентов с установленным метаболическим синдромом были включены в настоящее исследование. Диагноз метаболический синдром был установлен согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (2009) и IDF (2005). Из первоначально обследованных 502 пациентов с абдоминальным ожирением 125 человек составили больные с отсутствием верификации диагноза метаболического синдрома: с изолированным абдоминальным ожирением и интактными показателями углеводного обмена, липидного профиля, неизменным уровнем артериального давления, а также пациенты с ожирением и не более одним дополнительным компонентом МС), которые ввиду отсутствия метаболического синдрома были исключены из настоящего исследования.

В результате под наблюдением находилось 377 пациентов с метаболическим синдромом в возрасте от 29 до 70 лет. Средний возраст больных составил $48,7 \pm 11,6$ лет. Все пациенты по наличию или отсутствию двигательных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации распределялись по возрасту и полу на 3 репрезентативные группы (таблица 1):

- 1) 136 пациентов с отсутствием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушением акта дефекации – группа «без моторно-эвакуаторных нарушений» («Без МЭ нарушений»);
- 2) 115 пациентов с наличием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушением акта дефекации по типу запоров – группа «Констипация»;
- 3) 126 пациентов с наличием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушением акта дефекации по типу поносов – группа «Диарея».

Таблица 1 - Распределение пациентов с метаболическим синдромом по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации

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

Методы клинического обследования

Клиническое обследование пациентов заключалось в выяснении жалоб, сборе анамнезов заболевания и жизни. При оценке жалоб и сборе анамнезов заболевания и жизни внимание акцентировалось, прежде всего, на специфических особенностях возникновения заболевания, наличии провоцирующих факторов.

Тщательно анализировались характер питания, пищевые предпочтения, перенесенные заболевания, особенности образа жизни до возникновения метаболического синдрома, уровень материальной обеспеченности семьи, социальный статус пациентов, наследственная отягощенность по заболеваниям эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение), сердечно-сосудистой системы.

Анализировались основные проявления синдромакомплекса в рамках диагностических критериев, а также коморбидные проявления со стороны других органов и систем.

Методы физикального обследования

Физикальное обследование пациентов помимо традиционного последовательного объективного обследования по органам и системам включало выполнение антропометрии, а также калиперометрии с определением окружностей и толщины кожно-жировых складок на различных участках тела. Антропометрия предусматривала определение роста и массы тела, для чего использовали сертифицированные приборы – весы электронные медицинские ВЭМ-

150-«Масса-К» и ростомер медицинский РМ-1-«Диакомс». Калиперометрия включала в себя определение толщины кожно-жировой складки посредством электронного медицинского калипера «КЭЦ-100».

Методы лабораторных исследований

Лабораторные исследования крови, кала выполнялись по общепринятым методикам. Оценка нарушений в копрограмме осуществлялась путем сравнения с нормативными величинами. Определение концентрации фекальной эластазы (панкреатическая эластаза) выполнялось с помощью иммуноферментного метода ScheBo Pancreatic Elastase 1, Stool Test (ScheBo Biotech, Германия).

Оценка состояния микробиоты кишечника

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

Оценка показателей оксидативного стресса и антиоксидантного статуса

С целью определения проявлений оксидативного стресса проведено исследование малонового диальдегида. Оценка состояния антиоксидантного статуса включала в себя определение витамина Е, ненасыщенных жирных кислот и биоэлементов.

Концентрацию малонового диальдегида и витамина Е в плазме крови определяли на жидкостном хроматографе «Agilent 1200» масс-спектрометром с тройным квадруполем «Agilent 6460» («Agilent Technologies», США) на колонке Zorbax Eclips Plus C18 Rapid Resolution 100мм x 4,6мм x 3,5мкм. Уровень ненасыщенных жирных кислот в плазме крови определяли на газовом хроматографе «Agilent 7890» с масс-селективным детектором («Agilent Technologies», США). Оценка биоэлементов, включая железо, медь, селен и цинк, выполнялась на квадрупольном масс-спектрометре с аргоновой плазмой «Agilent 7900» («Agilent Technologies», США).

Оценка гормонального статуса

Исследование гормонального статуса пациентов включало оценку уровней серотонина, мелатонина и лептина. Иммуноферментным анализом (ИФА) выполняли определение серотонина с использованием набора «Serotonin ELISA» (IBL, Hamburg). Методом ИФА с использованием диагностического набора Leptin ELISA DBC (Diagnostic Biochem Canada Inc., Канада) определяли уровень лептина в крови. Определение концентрации метаболита мелатонина - 6-сульфатоксимелатонина в моче проводили методом иммуноферментного

анализа с использованием тест-системы 6-sulfatoxymelatonin ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария).

Методы инструментальных исследований

Всем испытуемым была выполнена электрокардиограмма в 12 отведениях.

Всем пациентам была проведена периферическая электрогастроэнтерография на медицинском приборе гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 («Гастроскан ГЭМ»), созданном на научно-производственном предприятии «Исток-Система» (г. Фрязино, Россия).

Сонографическое исследование органов брюшной полости было выполнено всем исследуемым пациентам.

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

Методы оценки психологического статуса, пищевого поведения и качества жизни

Психологическое обследование пациентов включало индивидуальную беседу и тестирование с помощью следующих опросников: госпитальная шкала тревоги и депрессии (опросник HADS), голландского опросника пищевого поведения DEBQ, опросника пищевого поведения EAT-26, шкалы для оценки качества жизни SF-36 и опросника для определения качества жизни у гастроэнтерологических пациентов GSRS.

Методы статистической обработки данных

Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна-Уитни.

Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллеса.

Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ».

Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену зависимости, вычислялся коэффициент корреляции рангов Спирмена (r).

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

Для моделирования некоторых качественных целевых переменных использовались деревья классификации – метод, позволяющий предсказывать принадлежность наблюдений

или объектов к тому или иному классу категориальной зависимой переменной в зависимости от соответствующих значений одной или нескольких предикторных (независимых) переменных. Для оценки прогнозного качества построенного дерева-решений используются такие показатели, как AuROC, чувствительность и специфичность.

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

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

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клинические особенности пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах

Пациенты сформированных групп характеризуются некоторыми особенностями, представленными в таблице 2.

Таблица 2 – Некоторые клинические особенности метаболического синдрома у пациентов выделенных групп

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Возраст, лет	49,8 ± 11,5	49,8 ± 12,2	46,4 ± 10,8 *	0,0295
Продолжительность метаболического синдрома, годы	3,8±2,8	3,5±2,6	7,4±1,8 ***	<0,0001
Неалкогольная жировая болезнь печени	54 (39,7) **	114 (99,2)	105 (83,3)	0,0023
Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы	36 (26,5)	15 (13,0)	126 (100,0) ***	<0,0001
Фекальная эластаза, мкг/г	387,2±54,6	362,4±33,7	152,5±29,2 *	0,0350

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

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

Обращает на себя внимание, что пациенты групп исследования достоверно различаются ($p<0,05$) по возрасту: респонденты группы «Диарея» младше пациентов групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация» (в среднем, на 4 года).

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

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

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

В таблице 3 представлены результаты статистического анализа сравнения показателей опросников «Циркадианные ритмы» у пациентов с метаболическим синдромом в выделенных группах.

Таблица 3 - Показатели опросника «Циркадианные ритмы» у исследуемых сформированных групп

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Частота дефекаций в сутки	1,1 ± 0,4	0,4 ± 0,4 ***	4,2 ± 0,8	<0,0001
Частота дефекаций в неделю	6,9 ± 2,1	2,8 ± 0,5	25,1 ± 6,8 ***	<0,0001
Дефекация утром	80 (58,8) ***	49 (42,6)	33 (26,2)	<0,0001
Дефекация днем	18 (13,2)	17 (14,8)	10 (7,9)	0,2207
Дефекация вечером	5 (3,7)	7 (6,1)	8 (6,3)	0,5680
Дефекация в разное время суток	33 (24,3)	42 (36,5)	75 (59,5) ***	<0,0001

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

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

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

Особенности физикальных данных пациентов с метаболическим синдромом в выделенных группах

В таблице 4 представлены результаты статистического анализа физикальных данных исследуемых пациентов с метаболическим синдромом в группах исследования.

Таблица 4 – Физикальные данные пациентов с метаболическим синдромом в группах исследования

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Рост, см	170,4 ± 9,6	170,0 ± 10,3	170,8 ± 11,7	0,7793
Масса тела, кг	99,8 ± 15,8	101,6 ± 17,4	108,4 ± 19,6 ***	0,0005
ИМТ, кг/м ²	34,4 ± 3,8	34,8 ± 4,0	37,2 ± 5,2 ***	<0,0001
Окружность живота, см	110,6 ± 11,3	112,4 ± 12,5	117,4 ± 14,5 ***	0,0006
Окружность талии, см	106,6 ± 10,2	107,4 ± 11,3	112,2 ± 14,1 **	0,0052
Окружность бедер, см	105,8 ± 13,5	109,0 ± 14,4	106,8 ± 18,0	0,0844
Индекс ОТ/ ОБ	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,2 ***	<0,0001

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

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

На основании полученных нами данных, представленных в таблице 4, можно сделать вывод о том, что представители трех групп достоверно отличаются по таким показателям, как масса тела, ИМТ, окружности живота, окружности талии и индексу соотношения окружности талии к окружности бедер. По всем этим показателям самые высокие значения наблюдаются у пациентов группы «Диарея», а самые низкие у больных группы «Без МЭ нарушений».

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

Показатели антиоксидантного статуса у пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах исследования

Таблица 5 демонстрирует полученные данные статистического сравнительного анализа показателей некоторых биоэлементов, витамина Е и полиненасыщенных жирных кислот в сыворотке крови пациентов с метаболическим синдромом.

Таблица 5 - Результаты биоэлементов, витамина Е и полиненасыщенных жирных кислот сыворотки крови исследуемых сформированных групп

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Железо, мг/л	10,5 ± 6,4	9,8 ± 5,5	12,2 ± 5,8	0,3838
Медь, мг/л	0,8 ± 0,4	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,3	0,9333
Цинк, мг/л	0,9 ± 0,5	1,0 ± 0,6	0,7 ± 0,3	0,0525
Селен, мг/л	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,5317
Витамин Е, мкг/мл	3,8 ± 2,1	3,9 ± 1,8	3,6 ± 2,0	0,5191
Докозагексаеновая кислота мкг/мл	22,1 ± 5,0	20,7 ± 3,6	24,8 ± 7,0	0,8551

продолжение таблицы 5

Линоленовая кислота мкг/мл	$14,9 \pm 9,2$	$15,4 \pm 8,5$	$14,8 \pm 7,1$	0,9606
Линолевая кислота мкг/мл	$602,2 \pm 107,2$	$594,9 \pm 101,9$	$652,1 \pm 103,5$	0,7427
Арахидоновая кислота мкг/мл	$106,4 \pm 14,0$	$101,1 \pm 16,4$	$111,9 \pm 10,5$	0,7133

На основании полученных нами данных можно сделать вывод о том, что концентрация всех анализируемых биоэлементов, включая активно участвующие в антиоксидантной защите организма (в первую очередь железо, медь, селен, цинк), у пациентов групп исследования не показала достоверных различий. Медь и цинк более, чем у половины пациентов (в 50,4% и 51,7% случаев соответственно) определялись пониженными (в среднем $0,7 \pm 0,4$ мг/л и $0,9 \pm 0,5$ мг/л соответственно), причем различия по содержанию цинка немного не достигли уровня статистической значимости ($p=0,0525$). Селен практически у четверти пациентов (в 23,3% случаев) оказался пониженным (в среднем $0,1 \pm 0,1$ мг/л). Уровень биоэлемента железо у пациентов с метаболическим синдромом находился в пределах нормальных значений (в среднем $10,8 \pm 5,9$ мг/л), что можно объяснить достаточным его поступлением в организм с пищей, а также большим интервалом в нормативных показателях биоэлемента.

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

Уровень полиненасыщенных жирных кислот в сравниваемых группах оказался нормальным в пределах референсных значений: в среднем докозагексаеновая кислота $71,5 \pm 96,9$ мкг/мл, линоленовая кислота $15,0 \pm 8,3$ мкг/мл, линолевая кислота $616,4 \pm 304,2$ мкг/мл, арахидоновая кислота $106,5 \pm 13,6$ мкг/мл.

Особенности гормонального статуса пациентов с метаболическим синдромом в группах исследования

В таблице 6 представлены результаты оценки гормонального статуса пациентов с метаболическим синдромом.

Таблица 6 – Сравнительный анализ некоторых показателей гормонального фона исследуемых пациентов в сформированных группах

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

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

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

Кроме того, проявились следующие достоверные различия (при $p < 0,05$) в гормональном статусе исследуемых пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах: 6-сульфатоксимелатонин оказался выше в группе «Без МЭ нарушений», ниже в группе «Констипация» и еще ниже в группе «Диарея».

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

Особенности микробиоты у пациентов с метаболическим синдромом в группах исследования

У пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах исследования было выполнено изучение микробных маркеров. Некоторые микробные маркеры представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Некоторые показатели микробных маркеров у исследуемых пациентов в выделенных группах

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Общее количество микробных маркеров кл/гх10*5	68187,7 ± 23272,9	70489,6 ± 18053,5	72386,3 ± 21413,7	0,3034
Эндотоксин (сумма)	1,7 ± 1,5	1,4 ± 1,2	1,8 ± 1,5	0,6051
Полезная флора кл/гх10*5	16149,5 ± 5312,8	14085,5 ± 6366,8	14931,1 ± 5436,7	0,2251
Условно-патогенная флора кл/гх10*5	33772,2 ± 13987,2	30059,2 ± 10483,9	30784,1 ± 12688,4	0,4263
Отношение полезной флоры к условно-патогенной	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,5451
Толстый кишечник (анаэробы) кл/гх10*5	27889,1 ± 10865,6	26280,5 ± 9263,1	27012,7 ± 10493,1	0,5346
Тонкий кишечник (аэробы) кл/гх10*5	20808,5 ± 8412,7	19697,7 ± 6492,6	19528,4 ± 6464,5	0,1486
Отношение анаэробной флоры к аэробной	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,4	0,4143
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> кл/гх10*5	5,1 ± 2,4	10,0 ± 2,9	15,7 ± 3,3 *	0,0109
<i>Flavobacterium</i> кл/гх10*5	0,0 ± 0,0	3,7 ± 3,3	18,4 ± 5,2 **	0,0095
<i>Rhodococcus</i> кл/гх10*5	698,7 ± 243,2	619,2 ± 141,1	666,4 ± 151,4	0,6149
<i>Lactobacillus</i> кл/гх10*5	5559,6 ± 1034,5	5124,5 ± 1055,4	5467,9 ± 1004,9	0,0056
<i>Cl.difficile</i> кл/гх10*5	673,1 ± 194,7	674,7 ± 158,3	616,0 ± 45,2	0,4947
<i>Eubacterium/ Clostridium Coccoides</i>	1380,7± 1176,2	1762,9 ± 1302,1	1509,3± 1344,6	0,3429
<i>Bifidobacterium</i> кл/гх10*5	1820,5 ± 1053,3	1958,2 ± 1033,7	1612,3 ± 1092,8	0,5087
<i>Ruminicoccus</i> кл/гх10*5	2297,3 ± 1317,7	2262,8 ± 918,4	2070,0 ± 1424,4	0,5365

* - p<0,05 различие статистически значимо

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

По данным, полученным нами в ходе исследования, в пристеночном слое кишечника у всех пациентов с метаболическим синдромом в среднем увеличивается общее количество микробных маркеров (в среднем $70354,5 \pm 20913,4 \text{ кл/гх}10^5$), условно-патогенной флоры (в среднем $31538,5 \pm 12386,5 \text{ кл/гх}10^5$) за счет уровня анаэробов (в среднем $27060,8 \pm 10207,3 \text{ кл/гх}10^5$).

При этом количество микробных маркеров полезной микрофлоры уменьшается. Эти изменения подтверждают выявленный значительно пониженный коэффициент отношения полезной флоры к условно-патогенной и повышенный коэффициент анаэробной флоры к аэробной у исследуемых пациентов. При более детальном анализе результатов хромато-масс-спектрометрии крови пациентов с метаболическим синдромом определяется снижение количества микробных маркеров нормобиоты, в том числе *Lactobacillus* (в среднем $5384,0 \pm 1031,6 \text{ кл/гх}10^5$), *Bifidobacterium* (в среднем $1797,0 \pm 1060,0 \text{ кл/гх}10^5$), а также выраженное уменьшение соотношения *Eubacterium/ Clostridium Coccoides* (в среднем $1427,9 \pm 1397,4$).

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

На основании полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что среди микробных маркеров есть представитель нормальной микрофлоры *Peptostreptococcus anaerobius*, различия по которому достигли уровня статистической значимости ($p=0,0109$). Его содержание значительно выше у пациентов в группе «Диарея», ниже в группах «Констипация» и «Без МЭ нарушений». Также среди микробных маркеров выявлен *Flavobacterium*, различия по которому обнаружены на высоком уровне статистической значимости ($p=0,0095$). Его содержание значительно выше у респондентов в группе «Диарея» по сравнению с опрошенными групп «Констипация» и «Без МЭ нарушений».

Особенности психологического обследования, пищевого поведения и качества жизни пациентов с метаболическим синдромом в выделенных группах

Результаты анализа сравнения показателей пищевого поведения и психоэмоциональной сферы пациентов с метаболическим синдромом, подразделенных по отсутствию/ наличию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительный анализ показателей пищевого поведения и психологического статуса пациентов в группах исследования

Показатель, единицы измерения	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Шкала диеты, баллы	5,5 ± 5,3	5,1 ± 5,0	5,1 ± 4,8	0,9216
Шкала булимии и пищевой озабоченности, баллы	1,8 ± 1,7	1,8 ± 1,6	2,2 ± 2,0	0,0643
Шкала орального контроля, баллы	2,3 ± 1,8	1,9 ± 1,7	2,1 ± 1,6	0,1811
Общее число, баллы	9,0 ± 7,6	8,7 ± 6,5	8,9 ± 5,8	0,6065
Ограничительное пищевое поведение, баллы	1,5 ± 1,0	1,6 ± 0,9	1,7 ± 1,0	0,0845
Эмоциогенное пищевое поведение, баллы	1,5 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,9 ± 0,9 ***	0,0003
Экстернальное пищевое поведение, баллы	2,0 ± 0,8	1,9 ± 0,9	2,0 ± 0,9	0,1184
Тревожность, баллы	4,4 ± 3,6	4,0 ± 3,4	4,6 ± 4,2	0,5381
Депрессия, баллы	3,8 ± 3,3	4,6 ± 3,5	3,6 ± 2,8	0,1101

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

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

Анализ пищевого поведения с помощью опросника DEBQ позволил выявить нарушения пищевого поведения у преобладающей части (89,4%) пациентов, из которых 42 пациента (11,1% обследованных) с ограничительным типом пищевого поведения, среди них 13 иссле-

дуемых из группы «Без МЭ нарушений», 13 - «Констипация» и 16 - «Диарея»; 171 лиц с эмоциогенным типом (45,4%), среди них 53 исследуемых из группы «Без МЭ нарушений», 49 - «Констипация» и 69 - «Диарея». Также у 124 пациентов с метаболическим синдромом (32,9% исследуемых) был диагностирован экстернальный тип пищевого поведения, среди которых 31 респондент из группы «Без МЭ нарушений», 31 - «Констипация» и 62 - «Диарея» соответственно. Таким образом, среди нарушений пищевого поведения у пациентов данной категории вне зависимости от наличия или отсутствия расстройств двигательной функции кишечника и нарушений акта дефекации преобладает эмоциогенный тип пищевого поведения.

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

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

Анализ распространенности депрессии среди лиц с метаболическим синдромом продемонстрировал следующие данные: субклинически выраженная депрессия (8-10 баллов) наблюдалась у 66 пациентов (у 17,5% обследованных): 13 (3,4%) – из группы исследования «Без МЭ нарушений», 39 (10,3%) – «Констипация», 14 (3,7%) – «Диарея»; среди них клинически выраженная депрессия (11 и более) была выявлена у 14 исследуемых (в 3,7% случаев), среди которых 1 (0,3%) - из группы «Без МЭ нарушений», 12 (3,2%) - «Констипация» и 1 (0,3%) - «Диарея».

Качество жизни пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах исследования

В таблице 9 представлены результаты сравнительного анализа качества жизни у исследуемых пациентов с метаболическим синдромом в выделенных группах согласно подразделению по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации.

Таблица 9 – Качество жизни пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Физическое функционирование, баллы	51,5 ± 14,1	58,7 ± 12,3	53,7± 11,2	0,1681
Роловое (физическое) функционирование, баллы	54,8 ± 12,8	55,3 ± 16,7	68,3± 14,6 *	0,0198
Боль, баллы	55,6 ± 19,5	54,9 ± 15,1	61,3± 17,4	0,1480
Общее здоровье, баллы	55,6 ± 9,8	53,6 ± 10,1	56,9± 10,7	0,4123
Жизнеспособность, баллы	68,2 ± 11,3	66,7 ± 10,4	60,1 ± 9,6	0,4936
Социальное функционирование, баллы	67,4 ± 14,5	67,3 ± 15,7	72,7± 11,8	0,2231
Роловое эмоциональное функционирование, баллы	63,0 ± 11,7	66,8 ± 15,4	70,8± 13,1	0,5982
Психологическое здоровье, баллы	66,0 ± 10,3	63,9 ± 10,4	66,2± 10,8	0,5734
Абдоминальная боль, баллы	3,9 ± 2,2 *	4,9 ± 2,1	4,7 ± 2,1	0,0243
Рефлюкс-синдром, баллы	4,3 ± 1,9	4,5 ± 2,4	4,3 ± 2,5	0,3638
Диарейный синдром, баллы	3,5 ± 1,3	3,4 ± 1,3	7,6 ± 4,6 ***	<0,0001
Диспептический синдром, баллы	6,4 ± 4,1	6,9 ± 4,5	7,8 ± 5,2	0,2350
Синдром запоров, баллы	3,7 ± 1,9	7,5 ± 5,0 ***	3,4 ± 1,2	<0,0001
Шкала суммарного измерения, баллы	21,7 ± 8,5 ***	26,4 ± 10,7	27,3± 11,1	<0,0001

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

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

На основании полученных результатов (таблица 9) можно сделать вывод о том, что по данным опросника SF-36 у пациентов всех групп исследования страдает качество жизни, причем особенностью является снижение за счет показателей физического компонента: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье (в среднем $54,6 \pm 12,5$, $59,5 \pm 14,7$, $57,3 \pm 17,3$, $55,4 \pm 10,2$ баллов соответственно). Интересно, что показатели психологического компонента (жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психологическое здоровье) качества жизни у лиц с метаболическим синдромом не были изменены у пациентов ни в одной из сформированных групп исследования. Статистически значимых различий по таким показателям, как

физическое функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное функционирование, психологическое здоровье, не обнаружено.

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

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

Многомерный статистический анализ полученных данных

Корреляционный анализ

Корреляционный статистический анализ выявил наличие значительного количества взаимосвязей между целевыми переменными (тип стула, индекс массы тела, частота дефекаций в сутки, частота дефекаций в неделю, тревожность, депрессия) и различными исследуемыми факторами у лиц обследуемой категории. Некоторые корреляционные взаимосвязи представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Показатели взаимосвязи некоторых целевых переменных с различными исследуемыми факторами у лиц с метаболическим синдромом

Признак	Коэффициент корреляции, r
1. Тип стула	
Продолжительность метаболического синдрома	0,53**
Индекс ОТ/ ОБ	0,23**
Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы	0,65**
Триглицериды	0,35**
2. Частота дефекаций в сутки	
Продолжительность метаболического синдрома	0,51**
Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы	0,68**
Триглицериды	0,41**
Копрограмма	
Нейтральный жир	0,85**
Слизь	-0,67**
Микробные маркеры	
<i>Streptococcus</i> кл/гх10*5	0,25*
<i>Flavobacterium</i> кл/гх10*5	0,29*
3. Частота дефекаций в неделю	
Копрограмма	
Нейтральный жир	0,78**
Слизь	-0,77**
Микробные маркеры	
<i>Streptococcus</i> кл/гх10*5	0,29*
<i>Flavobacterium</i> кл/гх10*5	0,31*
4. Тревожность	
Микробные маркеры	
<i>Propionibacterium/ Clostridium Subterminale</i>	0,26*
5. Депрессия	
Микробные маркеры	
<i>Flavobacterium</i> кл/гх10*5	-0,28*

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

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

Формирование ключевых факторов с оценкой риска развития событий

В соответствии с полученными нами данными (таблица 11) можно заключить, что наиболее важной переменной для диагностики синдрома диареи являются показатели «Продолжительность метаболического синдрома ≥ 5 лет», т.к. относительный риск=59,7, что значит, что пациенты с продолжительностью метаболического синдрома ≥ 5 лет почти в 60 раз чаще страдают синдромом диареи, чем те, у кого метаболический синдром продолжается менее 5 лет. Кроме того, для синдрома диареи у пациентов с метаболическим синдромом

важны такие переменные, как «Повышение триглицеридов» (относительный риск=3,6, что значит, что те, у кого повышены триглицериды, в 3,6 раз чаще страдают синдромом диареи, чем те, у кого повышения нет), «триглицериды, ммоль/л $\geq 1,7$ » (относительный риск=3,2, что означает, что у тех лиц, у кого есть повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, в 3,2 раза чаще развивается синдром диареи, чем те, у кого триглицериды в норме). Наличие уровня микробного маркера *Clostridium histolyticum* ≥ 1200 кл/гх10⁵ в 2,6 раз увеличивает риск формирования синдрома диареи у пациентов с метаболическим синдромом, чем у тех лиц, у которых данный маркер менее 1200 кл/гх10⁵. Относительные риск для переменной «окружность талии ≥ 96 см» равен 2,5, означая, что для пациентов с такой окружностью талии риск формирования синдрома диареи в 2,5 раза чаще, чем у больных с метаболическим синдромом и окружностью талии менее 96 см. У пациентов с уровнем эмоциогенного поведения $\geq 1,8$ баллов в 2 раза чаще развивается синдром диареи, чем у лиц с эмоциогенным поведением в пределах нормы (относительный риск=2). Относительный риск для каждой из таких переменных, как «беспокойство/ тревога», «еда на ночь», «страх» равен 1,8, свидетельствуя, что пациенты с наличием «беспокойства/ тревоги», «еды на ночь», «страха» в 1,8 раз чаще страдают синдромом диареи, чем те, у кого подобные жалобы отсутствуют. В то же время для таких переменных, как «Индекс ОТ/ ОБ $\geq 1,0$ », «ИМТ ≥ 35 кг/м²», «Пищевые предпочтения: жирное/ жареное» относительный риск равен 1,6, что подразумевает, что у пациентов с метаболическим синдромом и соотношением окружности талии к окружности бедер $\geq 1,0$, индексом массы тела ≥ 35 кг/м², пищевыми предпочтениями в виде употребления жирного/ жареного в 1,6 раз чаще развивается синдром диареи, чем у лиц, у которых индекс ОТ/ ОБ менее 1,0, ИМТ менее 35 кг/м², отсутствуют пищевые предпочтения на жирное/ жареное. Относительный риск для переменной «Билирубин общий ≥ 17 мкмоль/л» равен 1,5, свидетельствуя, что при наличии у пациентов с метаболическим синдромом уровня билирубина ≥ 17 мкмоль/л в 1,5 раза чаще наблюдается синдром диареи в отличии от больных с билирубином менее 17 мкмоль/л (рисунки 1-3).

Таблица 11 - Оценка абсолютных и относительных рисков развития синдрома диареи по ключевым факторам

Фактор	Фактор: Нет Частота (абс.риск)	Фактор: Есть Частота (абс.риск)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень Р
Продолжительность метаболического синдрома, лет $\geq 5,0$	2 (1,1%)	124 (64,6%)	59,7 (15 – 238)	<0,0001

продолжение таблицы 11

Повышение триглицеридов	26 (14,2%)	100 (51,5%)	3,6 (2,5 – 5,3)	<0,0001
ТГ, ммоль/л $\geq 1,7$	27 (15,3%)	99 (49,3%)	3,2 (2,2 – 4,7)	<0,0001
<i>Clostridium hystolyticum</i> кл/гх10*5 ≥ 1200	10 (19,6%)	12 (50,0%)	2,6 (1,3 – 5,1)	0,0070
Окружность талии, см ≥ 96	6 (14,3%)	120 (35,8%)	2,5 (1,2 – 5,3)	0,0053
Эмоциогенное пищевое поведение, баллы $\geq 1,8$	64 (25,3%)	62 (50,0%)	2 (1,5 – 2,6)	<0,0001
Беспокойство/ тревога	74 (27,5%)	52 (48,1%)	1,8 (1,3 – 2,3)	0,0001
Еда на ночь	41 (23,6%)	85 (41,9%)	1,8 (1,3 – 2,4)	0,0002
Страх	106 (31,0%)	20 (57,1%)	1,8 (1,3 – 2,6)	0,0018
Индекс ОТ/ ОБ $\geq 1,0$	44 (25,6%)	82 (40,0%)	1,6 (1,2 – 2,1)	0,0031
ИМТ, кг/м2 ≥ 35	56 (26,5%)	70 (42,2%)	1,6 (1,2 – 2,1)	0,0014
Пищевые предпочтения: жирное/ жареное	43 (25,3%)	83 (40,1%)	1,6 (1,2 – 2,2)	0,0024
Билирубин общий, мкмоль/л ≥ 17	88 (30,2%)	38 (44,2%)	1,5 (1,1 – 2)	0,0160

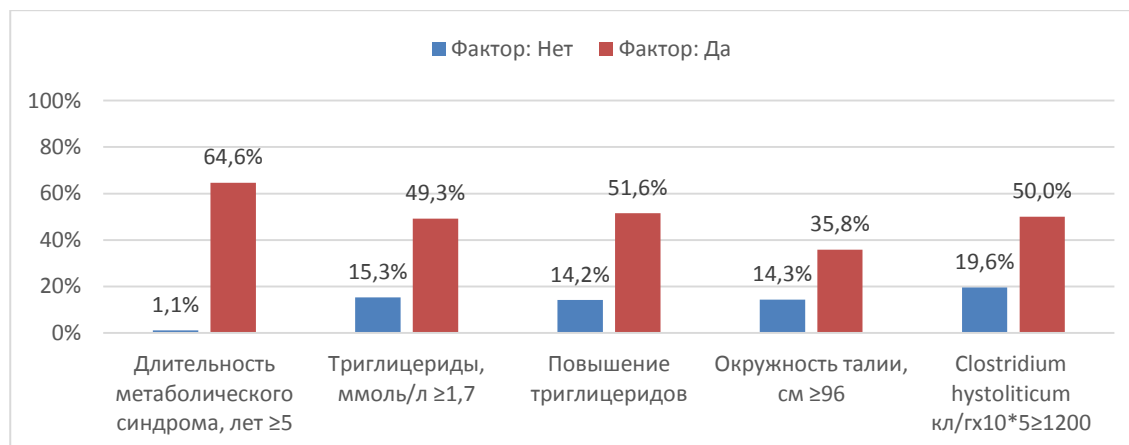


Рисунок 1 - Оценка рисков развития синдрома диареи по ключевым факторам

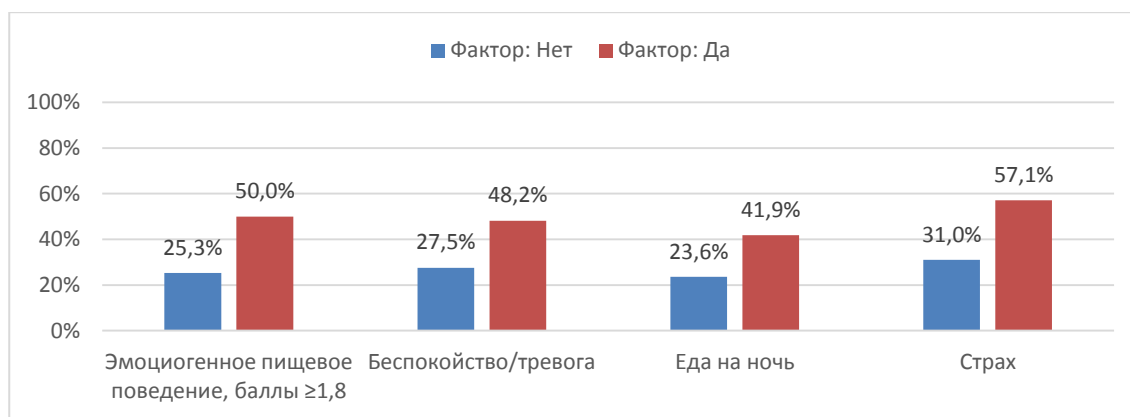


Рисунок 2 - Оценка рисков развития синдрома диареи по ключевым факторам
(продолжение 1)

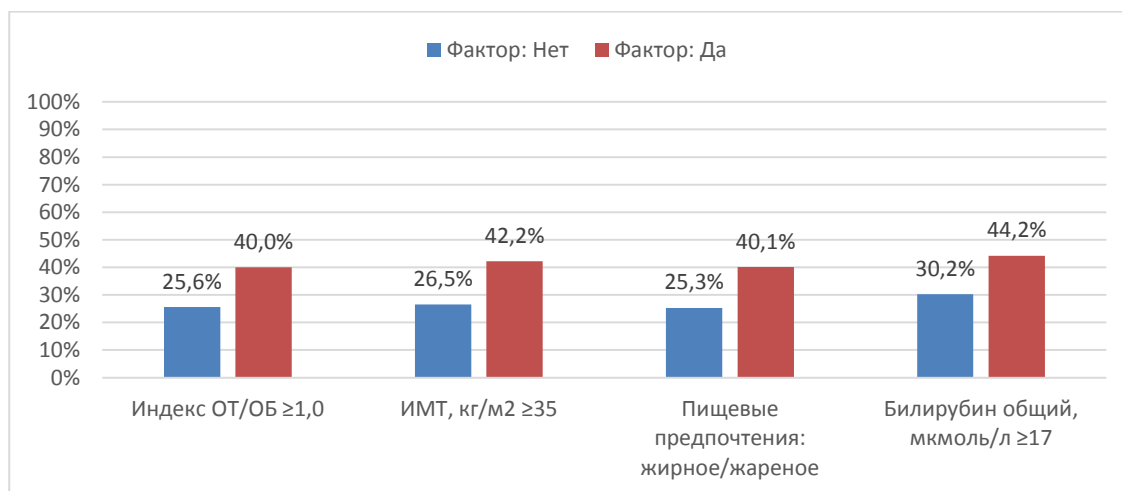


Рисунок 3 - Оценка рисков развития синдрома диареи по ключевым факторам
(продолжение 2)

В соответствии с полученными данными, представленными в таблице 12, можно заключить, что наиболее важными переменными для диагностики синдрома констипации являются показатели «Дивертикулы толстой кишки» (относительный риск=2,5, означая, что пациенты с дивертикулами толстой кишки в 2,5 раза чаще страдают синдромом констипации, чем те, у кого дивертикулы толстой кишки отсутствуют), «Депрессия, баллы ≥ 8 », при наличии которой у пациентов с метаболическим синдромом в 1,6 раз чаще развивается синдром констипации. При наличии неалкогольной жировой болезни печени риск возникновения синдрома констипации равен 1,6. Наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни характеризуется относительным риском 1,6, что означает, что пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в 1,6 раз чаще страдают синдромом констипации, чем те, у

кого данного заболевания нет. Пациенты с метаболическим синдромом и уровнем холестерина ≥ 6 ммоль/л в 1,4 раз чаще страдают синдромом констипации, чем больные с уровнем холестерина менее 6 ммоль/л (рисунок 4).

Таблица 12 - Оценка абсолютных и относительных рисков развития синдрома констипации по ключевым факторам

Фактор	Фактор: Нет Частота (абс.риск)	Фактор: Есть Частота (абс.риск)	Относитель- ный риск (95% ДИ)	Уровень Р
Дивертикулы толстой кишки	109 (29,5%)	6 (75,0%)	2,5 (1,7 – 3,9)	0,0057
Депрессия, баллы ≥ 8	86 (27,7%)	29 (43,9%)	1,6 (1,1 – 2,2)	0,0091
Неалкогольная жировая болезнь печени	58 (25,1%)	57 (39,0%)	1,6 (1,2 – 2,1)	0,0042
Гастроэзофагеальная рефлюкс- ная болезнь	84 (27,4%)	31 (44,3%)	1,6 (1,2 – 2,2)	0,0055
Холестерин общий, ммоль/л ≥ 6	57 (25,8%)	58 (37,2%)	1,4 (1,1 – 2)	0,0180

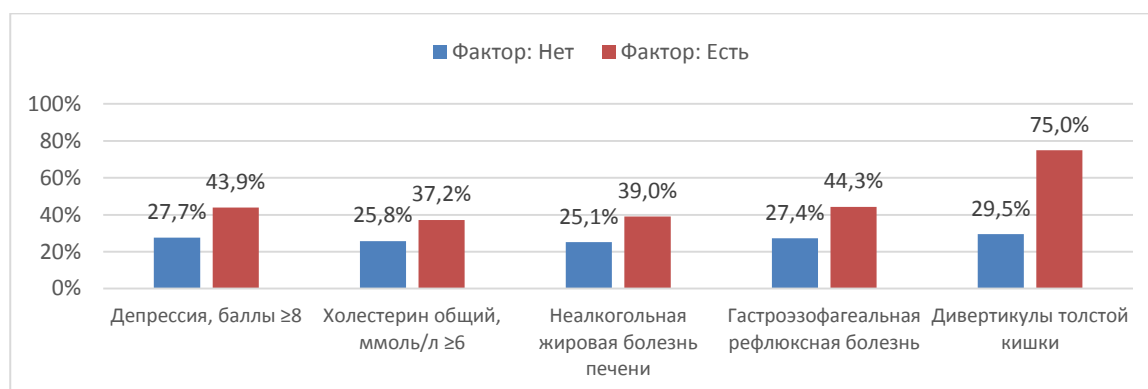


Рисунок 4 - Оценка рисков развития синдрома констипации по ключевым факторам

Построение моделей деревьев классификации

Для показателя «Синдром диареи» дерево решений смоделировано из анализа данных 377 пациентов с метаболическим синдромом. Причины, которые влияют на результат, представлены на рисунке 5 и в таблице 13.

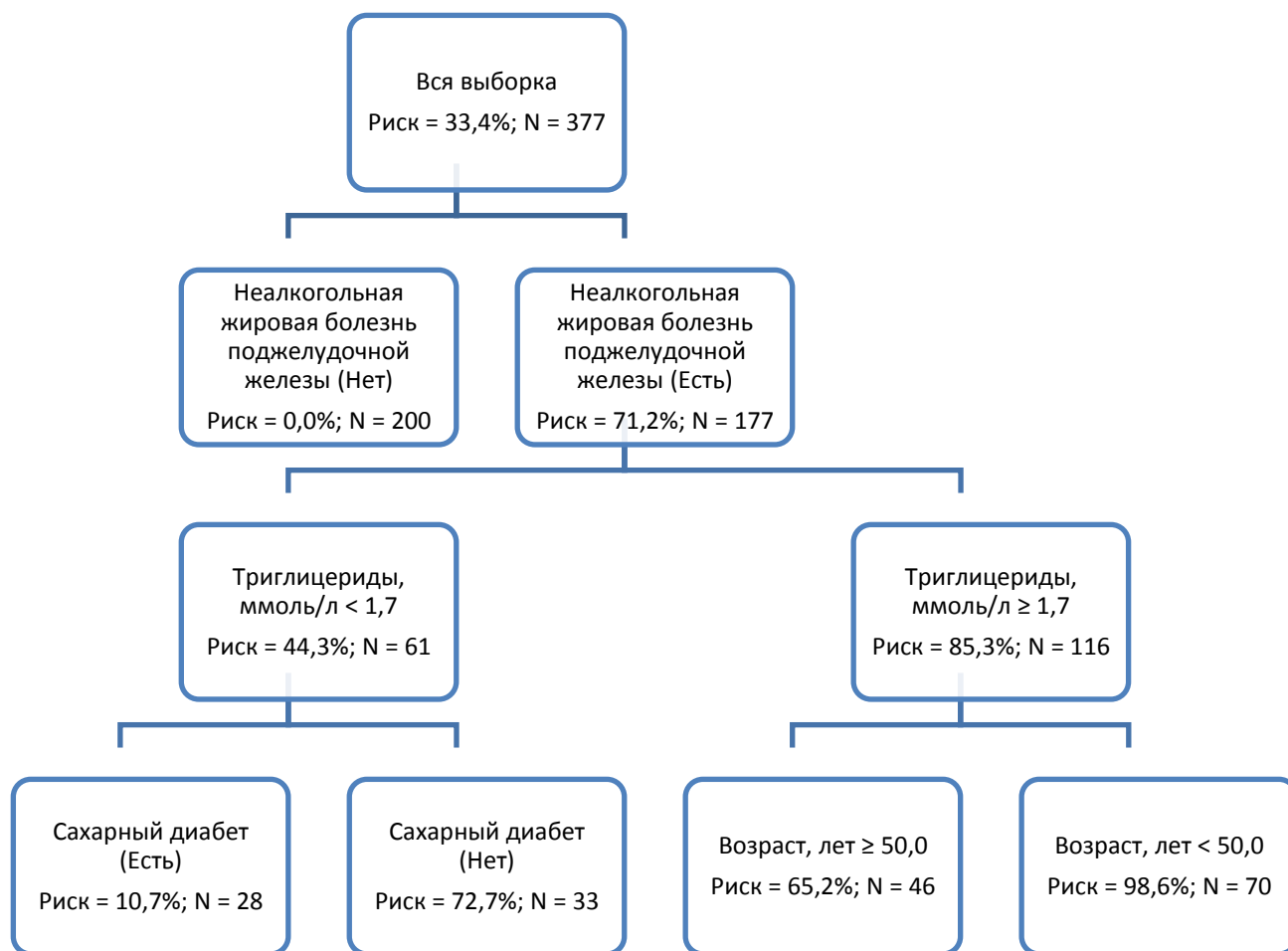


Рисунок 5 - Дерево классификации для показателя «Синдром диареи»

Таблица 13 - Результаты построения дерева решений для принятия результата по показателю «Синдром диареи»

№	Определение класса	Объем группы	Доля класса, %	Риск, %
1	Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Есть) и ТГ, ммоль/л $\geq 1,7$ и Возраст, лет $< 50,0$	70	18,6%	98,6%
2	Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Есть) и ТГ, ммоль/л $< 1,7$ и Сахарный диабет (Нет)	33	8,8%	72,7%
3	Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Есть) и ТГ, ммоль/л $\geq 1,7$ и Возраст, лет $\geq 50,0$	46	12,2%	65,2%
4	Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Есть) и ТГ, ммоль/л $< 1,7$ и Сахарный диабет (Есть)	28	7,4%	10,7%
5	Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Нет)	200	53,1%	0,0%

На основе метода дерева решений для целевого показателя «Синдром диареи» было выделено 5 рискованных классов с уровнями риска от 0,0% до 98,6% с помощью следующих четырех влияющих факторов: «Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы», «ТГ, ммоль/л», «Сахарный диабет» и «Возраст, лет» (таблица 13).

Статистический анализ полученных данных показывает, что большое значение имеет неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: при отсутствии у пациента с метаболическим синдромом неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы вероятность развития синдрома диареи равна 0,0%. Самым крупным классом с объемом группы в 200 наблюдений и наименьшим уровнем риска в 0,0% является фактор «Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Нет)». Наличие неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы и уровня триглицеридов менее 1,7ммоль/л, а также сахарного диабета повышает риск развития синдрома диареи до 10,7%. В тоже время наличие неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы и уровня триглицеридов менее 1,7ммоль/л при отсутствии сахарного диабета повышает риск развития синдрома диареи до 72,7%. Важное значение для риска возникновения синдрома диареи играет возраст пациентов: наличие неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы и уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л при возрасте больных ≥ 50 лет увеличивает риск развития до 65,2%. Высоко рискованный класс с уровнем риска 98,6% определяется на основе комбинации факторов «Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Есть)», «ТГ, ммоль/л $\geq 1,7$ » и «Возраст, лет $< 50,0$ ».

Прогнозное качество построенной модели имеет высокий уровень. Предложенная модель ($AuROC=0.97$) обладает достаточными чувствительностью (97,6%), эффективностью (93,6%) и специфичностью (89,6%) для рекомендации ее практического применения. Значение $AuROC$ равной 0,98 говорит о высоком прогнозном качестве смоделированного дерева решений. Если оценка риска $\geq 62,8\%$, то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае – отрицательный. При таком подходе, в 97,6% случаях мы будем правильно идентифицировать положительный результат и в 89,6% случаях – правильно идентифицировать отрицательный результат.

Для показателя «Синдром констипации» дерево решений смоделировано из анализа данных 377 пациентов с метаболическим синдромом. Причины, которые влияют на результат, представлены на рисунке 6 и в таблице 14.

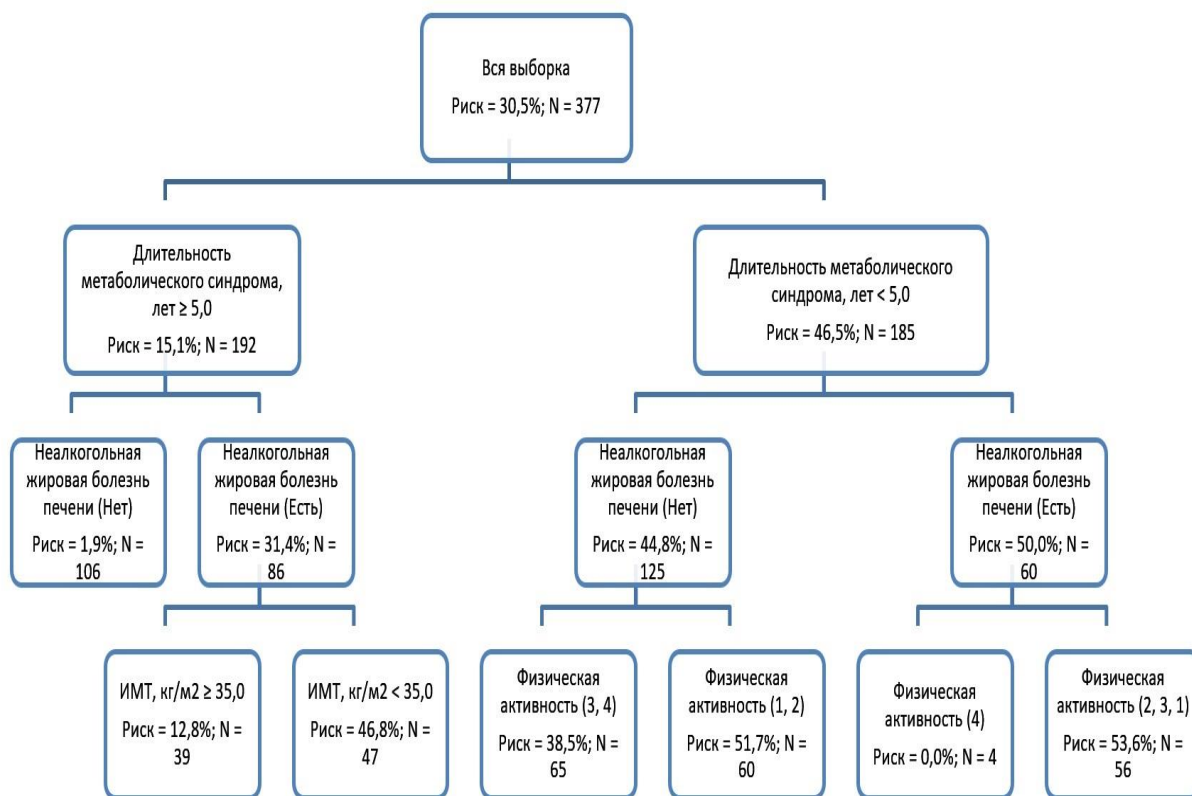


Рисунок 6 - Дерево классификации для показателя «Синдром констипации»

Таблица 14 - Результаты построения дерева решений для принятия результата по показателю «Синдром констипации»

№	Определение класса	Объем группы	Доля класса, %	Риск, %
1	Длительность метаболического синдрома, лет < 5,0 и Не-алкогольная жировая болезнь печени (Есть) и Физическая активность (2, 3, 1)	56	14,9%	53,6%
2	Длительность метаболического синдрома, лет < 5,0 и Не-алкогольная жировая болезнь печени (Нет) и Физическая активность (1, 2)	60	15,9%	51,7%
3	Длительность метаболического синдрома, лет ≥ 5,0 и Не-алкогольная жировая болезнь печени (Есть) и ИМТ, кг/м² < 35,0	47	12,5%	46,8%
4	Длительность метаболического синдрома, лет < 5,0 и Не-алкогольная жировая болезнь печени (Нет) и Физическая активность (3, 4)	65	17,2%	38,5%
5	Длительность метаболического синдрома, лет ≥ 5,0 и Не-алкогольная жировая болезнь печени (Есть) и ИМТ, кг/м² ≥ 35,0	39	10,3%	12,8%
6	Длительность метаболического синдрома, лет ≥ 5,0 и Не-алкогольная жировая болезнь печени (Нет)	106	28,1%	1,9%
7	Длительность метаболического синдрома, лет < 5,0 и Не-алкогольная жировая болезнь печени (Есть) и Физическая активность (4)	4	1,1%	0,0%

На основе метода дерева решений для целевого показателя «Синдром констипации» было выделено 7 рискованных классов с уровнями риска от 0,0% до 53,6% с помощью следующих влияющих факторов: «Длительность метаболического синдрома, лет», «Неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП), «ИМТ, кг/м²», «Физическая активность» (Таблица 14).

Наименьший уровень риска (Риск = 0,0%, Объем группы = 4) развития показателя «Синдром констипации» наблюдается для следующей комбинации факторов: «Длительность метаболического синдрома, лет < 5,0», «Неалкогольная жировая болезнь печени (Есть)», при этом у пациентов должен быть высокий уровень «Физической активности (4 степень)». Самым крупным классом с объемом группы в 106 наблюдений и уровнем риска в 1,9% является следующая комбинация факторов: «Длительность метаболического синдрома, лет $\geq 5,0$ » и «Неалкогольная жировая болезнь печени (Нет)». Риск развития синдрома констипации повышается до 12,8% в случае длительности метаболического синдрома более 5 лет, наличия неалкогольной жировой болезни печени и ИМТ $\geq 35,0$ кг/м². Важное значение для развития «синдрома констипации» помимо наличия неалкогольной жировой болезни печени имеет продолжительность метаболического синдрома, так при продолжительности $\geq 5,0$ лет, наличии НАЖБП и ИМТ < 35,0 кг/м² риск развития синдрома констипации составляет 46,8% случаев. Высоко рискованный класс с уровнем риска 53,6% определяется на основе комбинации факторов «Длительность метаболического синдрома, лет < 5,0», «Неалкогольная жировая болезнь печени (Есть)» и «Физическая активность от минимальной до средней степени активности (2, 3, 1)».

Прогнозное качество построенной модели имеет средний уровень. Предложенная модель (AuROC=0.79) обладает достаточными чувствительностью (93,9%), эффективностью (73,3%) и специфичностью (52,7%) для рекомендации ее практического применения. Значение AuROC равной 0,79 говорит о среднем прогножном качестве смоделированного дерева решений. Если оценка риска $\geq 38,5\%$, то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае – отрицательный. При таком подходе, в 93,9% случаях мы будем правильно идентифицировать положительный результат и в 54,2% случаях – правильно идентифицировать отрицательный результат.

Регрессионный анализ данных пациентов с метаболическим синдромом

В ходе исследования был выполнен множественный регрессионный анализ, в котором независимыми переменными (предикторами) являлись некоторые количественные показатели.

Результаты анализа, проведенного для показателя зависимой переменной «Тип стула» (таблица 15), показывают, что коэффициент детерминации $r^2=0,93$ чрезвычайно высок, что свидетельствует об адекватности модели.

Таблица 15 - Результаты множественной линейной регрессии для типа стула (стандартизированные регрессионные коэффициенты БЕТА, регрессионные коэффициенты В и уровень статистической значимости для каждой независимой переменной)

Показатель (предиктор)	БЕТА	В	р-знач.
$r^2=0,93$; $F(3,373)=762,70$; $p<0,0001$			
Свободный член		3,31	<0,0001
Удовлетворенность семейным положением	0,02	0,09	0,3137
Нейтральный жир	0,72	1,02	<0,0001
Слизь	-0,34	-0,64	<0,0001

Регрессионная модель может быть представлена следующим образом (рисунок 7):

$$\text{Тип стула} = 0,09 \cdot \text{Удовлетворенность семейным положением} + \\ + 1,02 \cdot \text{Нейтральный жир} - 0,64 \cdot \text{Слизь} + 3,31$$

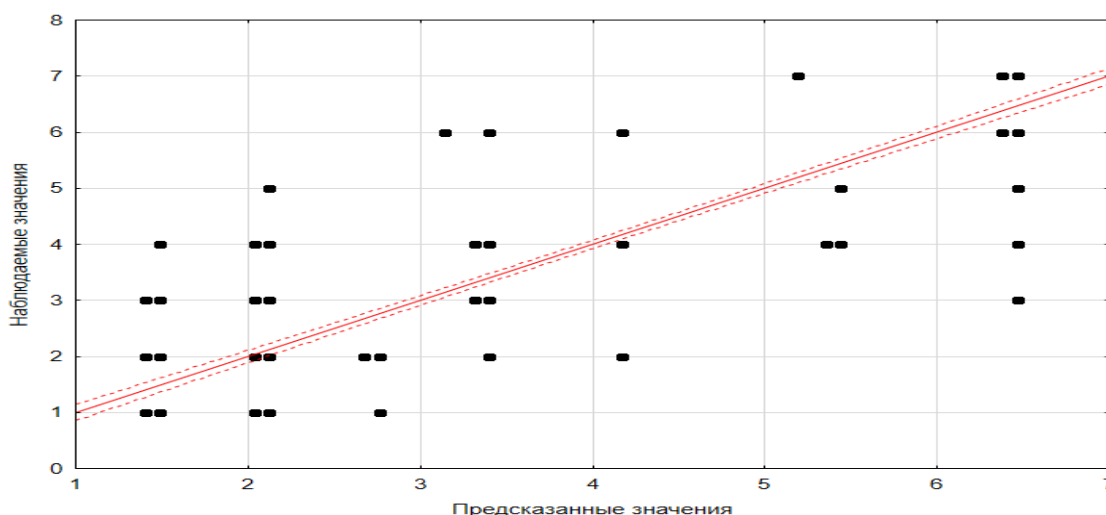


Рисунок 7 - Наблюдаемые (реальные) и предсказанные с помощью регрессионной модели значения для показателя «Тип стула»

Данные проспективного наблюдения за пациентами с метаболическим синдромом в выделенных группах исследования

В течение 2 лет каждые 6 месяцев по телефону (4 визита телефонного контакта) исследуемые пациенты в параллельных группах (подразделение по наличию/ отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации) отвечали на вопросы из специально разработанной анкеты о клиническом течении метаболического синдрома, развитии сердечно-сосудистых осложнений и возникновении новых заболеваний, что нашло отражение в таблице 16.

Таблица 16 – Данные проспективного наблюдения за пациентами с метаболическим синдромом в сформированных группах (через 2 года от момента включения в исследование)

Показатель	Группа			Уровень Р
	Без МЭ нарушений n=136	Констипация n=115	Диарея n=126	
Артериальная гипертензия	7 (5,1)	4 (3,5)	8 (6,4)	0,0815
Инфаркт миокарда	2 (1,5)	11 (9,6)	16 (12,7) *	0,0332
Стенокардия напряжения	28 (20,6)	28 (24,3)	16 (12,7)	0,0612
Хроническая сердечная недостаточность	32 (23,5)	27 (23,5)	16 (12,7) *	0,0462
Нарушения сердечного ритма	21 (15,4)	16 (13,9)	13 (10,3)	0,4599
Острое нарушение мозгового кровообращения	7 (5,1)	4 (3,5)	13 (10,3)	0,0848
Неалкогольная жировая болезнь печени	12 (8,8)	1 (0,9)	7 (5,6)	0,0752
Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы	8 (5,9)	3 (2,6)	0 (0)	0,0847
Двигательные расстройства кишечника с нарушением акта дефекации по типу запоров	22 (16,2) *	0 (0)	0 (0)	0,0291
Двигательные расстройства кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов	0 (0)	11 (9,6) *	0 (0)	0,0376

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

На основании полученных нами данных в результате проспективного наблюдения (таблица 16) можно сделать вывод о том, что наиболее часто у пациентов с метаболическим синдромом развиваются стенокардия напряжения (72 случая, в среднем у 19,1% пациентов) и хроническая сердечная недостаточность (75 случаев, в среднем у 19,9% пациентов). Причем

эти заболевания развиваются наиболее быстро (у большинства пациентов были зарегистрированы уже при первом телефонном контакте через 6 месяцев проспективного наблюдения от начала участия в данном исследовании) вне зависимости от возраста и пола пациентов. Стенокардия напряжения встречается практически у каждого пятого пациента с метаболическим синдромом (в 12,7-24,3%, в среднем в 19,2% всех случаев). Выделенные группы статистически значимо различались по количеству случаев хронической сердечной недостаточности ($p=0,0462$). Распространенность хронической сердечной недостаточности статистически значимо выше у пациентов с метаболическим синдромом в группах «Без МЭ нарушений» (в 23,5% случаев) и «Констипация» (в 23,5% случаев), чем у респондентов группы «Диарея» (в 12,7% случаев). Нарушения сердечного ритма и острые нарушения мозгового кровообращения встречались реже (в 10,3-15,4%, в среднем 13,2% и 3,5-10,3%, в среднем 8,0% всех случаев соответственно). Случаи ОНМК чаще наблюдались у женщин в возрасте до 50 лет (самый «ранний» инсульт произошел у пациентки в возрасте 32 лет). Интересным фактом явилось, что артериальная гипертензия у части пациентов развивается не в качестве первого компонента метаболического синдрома после формирования абдоминального ожирения (в 3,5-6,4%, в среднем в 5,0% случаев). Кроме того, сформированные группы исследования достоверно различались по такому осложнению как инфаркт миокарда ($p=0,0332$). Случаев инфаркта миокарда статистически значимо больше всего у пациентов с метаболическим синдромом с моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов (в группе «Диарея») (12,7% опрошенных), меньше в группе «Констипация» (9,6% респондентов) и еще меньше в группе «Без МЭ нарушений» (8,1% обследованных). Случаи инфаркта миокарда чаще наблюдались у мужчин в возрасте до 50 лет (самый «ранний» по возрасту инфаркт миокарда развился у пациента с метаболическим синдромом в возрасте 36 лет).

Неалкогольная жировая болезнь печени была выявлена у пациентов всех групп наблюдения, в среднем встречалась в 5,1% случаев. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы в течение 2 лет развилась у пациентов групп «Без МЭ нарушений» и «Констипация», в среднем в 4,3% случаев. Выделенные группы статистически значимо различались по двигательным расстройствам кишечника с нарушением акта дефекации по типу запоров ($p=0,0291$) и двигательным расстройствам кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов ($p=0,0376$). Двигательные расстройства кишечника с нарушением акта дефекации по типу запоров при проспективном наблюдении развились только у пациентов с метаболическим синдромом в группе «Без МЭ нарушений» (в 16,2% случаев). Напротив,

двигательные расстройства кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов наблюдались лишь в группе «Констипация» (в 9,6% случаев).

ВЫВОДЫ:

1. Установлено, что у преобладающего числа пациентов с метаболическим синдромом (64% больных) диагностируются моторно-эвакуаторные расстройства кишечника с нарушением акта дефекации, которые зависят от пола и возраста. У пациентов с отсутствием данных нарушений достоверно чаще наблюдается правильный регулярный ритм с опорожнением кишечника в утренние часы ($p < 0,0001$).
2. Двигательные расстройства кишечника с нарушением акта дефекации разного типа у пациентов с метаболическим синдромом следует рассматривать как новый гастроэнтерологический кластер синдрома, характеризующийся фазным течением: первичной манифестацией в виде моторно-эвакуаторных расстройств с нарушением акта дефекации по типу запоров и последующей трансформацией в нарушения по типу поносов. Моторно-эвакуаторные расстройства кишечника и нарушения акта дефекации по типу запоров сопряжены с наличием неалкогольной жировой болезни печени, в то время как нарушения по типу поносов - с неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы ($p < 0,0001$) с явлениями внешнесекреторной недостаточности органа умеренной степени выраженности ($p < 0,05$).
3. Установлено, что у больных с метаболическим синдромом выявляются характерные изменения в составе микробиоты кишечника, проявляющиеся в увеличении общего количества микробных маркеров, условно-патогенной флоры за счет уровня анаэробов, уменьшения микробных маркеров облигатной микрофлоры и нормобиоты, понижением коэффициента отношения полезной флоры к условно-патогенной флоре, повышением коэффициента анаэробной флоры к аэробной. При моторно-эвакуаторных расстройствах кишечника и нарушении акта дефекации по типу поносов отмечается высокий уровень *Peptostreptococcus anaerobius*, а также *Flavobacterium*.
4. У пациентов с метаболическим синдромом имеет место снижение уровней селена, меди и цинка, концентрации витамина Е, что снижает антиоксидантную защиту организма. При этом уровни полиненасыщенных жирных кислот в сравниваемых группах были в пределах референсных значений.
5. У всех пациентов с метаболическим синдромом имеет место понижение уровней 6-сульфатоксимелатонина, серотонина и повышение уровня лептина, взаимосвязанные с

наличием или отсутствием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника, характером двигательных расстройств и нарушениями пищевого поведения.

6. У пациентов с метаболическим синдромом определяются нарушения психоэмоциональной сферы, взаимосвязанные с особенностями моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и акта дефекации, которые оказывают влияние на снижение показателей физического компонента качества жизни.
7. У молодых пациентов с наличием диареи чаще развивается инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (12,7%, при $p < 0,05$ и 10,3% случаев соответственно). Помимо более молодого возраста (в среднем на 4 года моложе больных с нормальным стулом и наличием запоров) данная группа характеризуется более ранней манифестацией метаболического синдрома с большей степенью ожирения и более высокими показателями массы тела, индекса массы тела, окружности живота, окружности талии, а также индекса соотношения окружность талии/ окружность бедер.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Необходимо проводить оценку двигательных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации у больных с метаболическим синдромом с учетом количества актов дефекаций в неделю, консистенции стула по визуально-аналоговой Бристольской шкале, боли или другого субъективного дискомфорта в процессе акта дефекации, необходимости использования слабительных средств при отсутствии самостоятельного стула, частоты применения слабительных препаратов с целью последующей оптимизации подходов терапии.
2. Пациентам с метаболическим синдромом с двигательными расстройствами кишечника с нарушением акта дефекации для прогнозирования течения заболевания следует осуществлять оценку уровней витамина Е, железа, селена, цинка, меди с целью коррекции антиоксидантной защиты организма.
3. Пациентам с метаболическим синдромом с двигательными расстройствами кишечника с нарушениями акта дефекации необходимо определять состав кишечной микробиоты и проводить коррекцию кишечного микробиоценоза.
4. Комплексный анализ особенностей пищевого поведения и пищевых предпочтений у пациентов с метаболическим синдромом с учетом двигательных расстройств кишечника и нарушений акта дефекации следует выполнять с использованием EAT-26, DEBQ тестов.
5. Всем пациентам с метаболическим синдромом с моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника с нарушением акта дефекации необходимо оценивать особенности психо-

логического статуса с использованием опросника HADS с последующей коррекцией выявленных нарушений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ

ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Успенский, Ю.П. Взаимосвязь метаболического синдрома и инфекционных заболеваний / Ю.П. Успенский, С.М. Захаренко, Ю.А. Фоминых // Профилактическая и клиническая медицина. - 2010. - №3-4 (36-37). - С. 152-155.
2. Ткаченко, Е.И. Функциональное питание и психоинтеллектуальные возможности человека: точки соприкосновения / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - №12. – С. 91-95.
3. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Y.A. Functional nutrition and psycho-intellectual possibilities of man: things in common / E.I. Tkachenko, Yu.P. Uspenskiy, Y.A. Fominykh // In book: Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology. - Publisher: Formatex Research Center. - 2010. – Vol. 2. – P. 1155-1159.
4. Успенский, Ю.П. Инфекционные агенты и синдром раздраженного кишечника / Ю.П. Успенский, С.М. Захаренко, Ю.А. Фоминых // Терапевтический архив. - 2011. - №2. – С. 64-67.
5. Соловьева С.Л., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Понятие астении в клинике внутренних болезней // В книге: Астенические расстройства в терапевтической практике: руководство по диагностике и лечению / ред.: А.В. Шабров, С.Л. Соловьева. -. СПб.: ИнформМед, 2011. - С. 49-76.
6. Захаренко, С.М. Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром / С.М. Захаренко, Ю.А. Фоминых, С.Н. Мехтиев // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2011. - №3. – С. 14-22.
7. Успенский, Ю.П. Изучение пассажа активированного угля по кишечнику крыс на фоне применения спазмолитических средств / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, М.Н. Макарова и др. // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – Т. XXI, №5, прил. №38. - С. 141.
8. Успенский, Ю.П. Исследование моторики кишечника мышей под воздействием стрессорных факторов / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, М.Н. Макарова и др. // Россий-

- ский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – Т. XXI, №5, прил. №38. - С. 141.
9. **Фоминых, Ю.А. Инфекционные агенты - кишечная микрофлора - нарушения моторики кишечника - метаболический синдром: причинно-следственные взаимоотношения / Ю.А. Фоминых, С.М. Захаренко, Е.В. Балуква // Профилактическая и клиническая медицина. - 2011. - №3 (40). - С. 317-321.**
 10. **Барышникова, Н.В. Дисбиоз кишечника - инфекция *Helicobacter pylori*- синдром раздраженного кишечника - метаболический синдром: что их объединяет? / Н.В. Барышникова, Ю.А. Фоминых, Е.В. Балуква Е.В. и др. // Практическая медицина. - 2012. - №3 (58). – С. 11-16.**
 11. Захаренко, С.М. Инфекции, микробиота кишечника, синдром раздраженного кишечника и метаболический синдром / С.М. Захаренко, Ю.А. Фоминых // Медицинский академический журнал (специальный выпуск). – 2012. - С. 48-53.
 12. Барышникова, Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori*, синдром раздраженного кишечника, микробиота кишечника и метаболический синдром / Н.В. Барышникова, Ю.А. Фоминых, Е.В. Балуква // Медицинский академический журнал (специальный выпуск). – 2012. - С. 3-9.
 13. **Успенский, Ю.П. Перспективы использования мультивидовых пробиотиков для профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи / Ю.П. Успенский, С.М. Захаренко, Ю.А. Фоминых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - №2. – С. 54-64.**
 14. Захаренко С.М., Фоминых Ю.А., Белоусова Л.Н. Инфекции, антибиотики и дисбиоз кишечника / В книге: Дисбиоз кишечника: руководство по диагностике и лечению / ред. А.Н. Суворов, Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский - СПб.: ИнформМед, 2013. – С. 87-135.
 15. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Фоминых Ю.А. / В книге: Дисбиоз кишечника: руководство по диагностике и лечению / ред. А.Н. Суворов, Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский - СПб.: ИнформМед, 2013. – С. 216-246.
 16. **Успенский, Ю.П. Двигательная активность тонкой кишки в условиях стресса и эффект спазмолитиков в эксперименте / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // Дневник казанской медицинской школы. - 2013. - №3 (III). - С. 6-9.**
 17. Fominykh, Y. The effect of a multispecies probiotics on the intestinal microbiota during antibiotic therapy / Y. Fominykh, S. Zakharenko, C. Koning et al. // United European Gastroenterology. – 2013. - Vol. 1, Suppl. 1. – P. A248.

18. Успенский, Ю.П. Дисбиоз индуцированный приемом антибиотиков: от теории к клинической практике / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, С.М. Захаренко // **Эффективная фармакотерапия.** - 2014. – №50. –С. 24-31.
19. Uspenskiy, Y. The effect of a multispecies probiotics on the intestinal microbiota during antibiotic therapy / Y. Uspenskiy, Y. Fominykh, S. Zakharenko et al. // **Инфекция и иммунитет.** -2014. – Специальный выпуск. - С. 58.
20. Успенский, Ю.П. Коррекция и профилактика негативного влияния антибактериальной терапии на состояние микрофлоры кишечника: роль пробиотиков / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, Н.В. Барышникова // **Казахстанский фармацевтический вестник.** - 2015. – №11 (471). – С. 25-30.
21. Фоминых, Ю.А. Синдром раздраженного кишечника и инфекционные агенты / Ю.А. Фоминых, Ю.П. Успенский, С.М. Захаренко // **Дневник Казанской медицинской школы.** - 2016. – №I (XI). - С. 58-61.
22. Успенский, Ю.П. Метаболический синдром: актуальность проблемы / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, Е.В. Пустовит // **Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.** – 2017. - №27 (5). - С. 90.
23. Иванов, С.В. Метаболический синдром: от человекообразного примата до человека / С.В. Иванов, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // **Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология** - 2017. - №7, выпуск 143. - С. 135-140.
24. Успенский, Ю.П. Этиопатогенетическая основа применения антидепрессантов в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, Е.В. Пустовит // **Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология** - 2017. - №7, выпуск 143. - С. 146-150.
25. Фоминых, Ю.А. Функциональный запор у пациентов с метаболическим синдромом / Ю.А. Фоминых, А.В. Шабров, Ю.П. Успенский и др. // **Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология** - 2017. - №7, выпуск 143. - С. 151-154.
26. Пустовит, Е.В. Пищевые предпочтения и нарушения пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом / Е.В. Пустовит, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // **Дневник Казанской Медицинской Школы.** - 2017. - №IV (XVII). - С. 119-122.
27. Родионов, Г.Г. Результаты исследования пристеночной микробиоты кишечника пациентов при дислипидемии / Г.Г. Родионов, И.И. Шантырь, С.В. Дударенко и др. // **Дневник Казанской Медицинской Школы.** - 2017. - №IV (XVII). - С. 64-70.
28. Метаболический синдром: учебное пособие для студентов / Ю.П. Успенский, Ю.В.

- Петренко, З.Х. Гулунов и др. - СПб.: СПбГПМУ, 2017. – 60 с.
29. Успенский, Ю.П. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с метаболическим синдромом / Ю.П. Успенский, Ю.В. Петренко, З.Х. Гулунов и др. // Медицина: теория и практика. - 2017. - Т. 2, № 2. - С. 14-20.
 30. Фоминых, Ю.А. Инфекционные агенты, микробиота и метаболический синдром / Ю.А. Фоминых, Н.Л. Шапорова, И.А. Горбачева и др. // Дневник казанской медицинской школы. - 2018. - №I (XIX). - С. 104-108.
 31. Балукова, Е.В. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов / Е.В. Балукова, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение. - 2018. - №1 (I). - С. 35-40.
 32. Соусова, Я.В. Нарушение пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом / Я.В. Соусова, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // Медицина: теория и практика. - 2018. – Т. 3, №1. - М91-М92.
 33. Успенский, Ю.П. Метаболический синдром как проблема злободневной медицины и будущего человечества / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, С.В. Иванов и др. // Медицина: теория и практика. - 2018. – Т. 3. №1. - М95.
 34. Успенский, Ю.П. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с гастроэнтерологическими кластерами метаболического синдрома, ассоциированными с явлениями холестаза / Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова, Ю.А. Фоминых // Медицина: теория и практика. - 2018. – Т. 3, №1. - М96- М97.
 35. Фоминых, Ю.А. Моторика кишечника под воздействием стрессорных факторов в опыте *in vivo* / Ю.А. Фоминых, Ю.П. Успенский, Р.М. Ниязов // Медицина: теория и практика. - 2018. – Т. 3, №1. - М102.
 36. Успенский, Ю.П. Опыт применения короткого курса урсодезоксихолиевой кислоты у пациентов с явлениями холестаза / Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова, Ю.А. Фоминых // Фарматека. - 2018. - № S3. - С. 12-16.
 37. Фоминых, Ю.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с метаболическим синдромом / Ю.А. Фоминых, И.А. Горбачева, Ю.П. Успенский Ю.П. и др. // Медицинский алфавит. - 2018 – Т. №2, №20. - С. 48-51.
 38. Успенский, Ю.П. Эффективность и безопасность применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолиевой кислоты и мебеверина у пациентов с метаболическим синдромом / Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова, Ю.А. Фоминых

- ных и др. // Лечащий врач. - 2018. - № 8. - С. 33-37.
39. Фоминых, Ю.А. Проблема констипации и метаболический синдром / Ю.А. Фоминых, И.А. Горбачева, К.А. Шемеровский и др. // Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение. - 2018. - № 7 (I). - С. 46–48.
 40. Фоминых, Ю.А. Микробиота, метаболический синдром, психоинтеллектуальное функционирование: грани патогенетической сопряженности / Ю.А. Фоминых, Ю.П. Успенский // Фарматека. - 2018. - №9 (362). - С. 24-31.
 41. Теницкая, К.О. Метаболический синдром как предиктор неалкогольной жировой болезни печени / К.О. Теницкая, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2018. - № 28 (5). - С. 56.
 42. Успенский, Ю.П. Эффективность короткого курса урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с холестазом / Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова, Ю.А. Фоминых // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2018. - № 28 (5). - С. 65.
 43. Успенский, Ю.П. Клинико-психологические особенности и качество жизни пациентов с метаболическим синдромом / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, Я.В. Соусова // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2018. - № 28 (5). - С. 80.
 44. Успенский, Ю.П. Актуальные проблемы метаболического синдрома и ассоциированных с ним клинических состояний / Ю.П. Успенский, Я.В. Соусова, З.Х. Гулунов и др. // Дневник казанской медицинской школы. - 2018. - III (XXI). - С. 182-187.
 45. Фоминых, Ю.А. Метаболический синдром: исторические аспекты изучения проблемы / Ю.А. Фоминых // Дневник казанской медицинской школы. - 2018. - III (XXI). - С. 208-213.
 46. Успенский, Ю.П. Гастроэнтерологические проявления метаболического синдрома / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, Я.В. Соусова Я.В. и др. // Врач. - 2018. - Т. 29, № 12. - С. 3-8.
 47. Успенский, Ю.П. Метаболический синдром: фокус на органы пищеварения / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, Я.В. Соусова и др. // Материалы II Российского Гастроэнтерологического конгресса с международным участием Гастроэнтерология России от рождения до старости (неонатологические, педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты)» 17-18.04.2019г. - 2019. - С. 37-38.
 48. Успенский, Ю.П. *Helicobacter pylori* и *Candida spp.* у пациентов с метаболическим

- синдромом: учебно-методическое пособие для врачей. / Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова, И.А. Горбачева и др. - СПб: ООО «Канценаб», 2018. – 62 с.
49. Успенский, Ю.П. Дифференциально-диагностические особенности артериальной гипертензии при метаболическом синдроме и гипертонической болезни / Ю.П. Успенский, Я.Э. Булавко, М.М. Галагудза и др. // Врач. - 2019. - № 4. - С. 1-10.
50. Шантырь, И.И. Состояние микробиоты кишечника и параметры оксидативного стресса у пациентов с метаболическим синдромом / И.И. Шантырь, Г.Г. Родионов, Ю.А. Фоминых и др. // Экология человека. - 2019. - № 6. - С. 23-29.
51. Успенский, Ю.П. Оценка роли гормонов в формировании пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом / Ю.П. Успенский, Я.В. Соусова, Ю.А. Фоминых // Дневник казанской медицинской школы. - 2019. - №II (XIX). - С. 8-14.
52. Фоминых, Ю.А. Открытое, проспективное, сравнительное исследование моторно-эвакуаторной функции кишечника с нарушением акта дефекации в параллельных группах у пациентов с метаболическим синдромом / Ю.А. Фоминых, И.А. Горбачева, Ю.П. Успенский и др. // Дневник казанской медицинской школы. - 2019. - №II (XIX). - С. 15-20.
53. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. и др. Питание, микробиота и здоровье: психо-интеллектуальные и метаболические аспекты / В книге: Руководство по перинатологии: в 2 томах / ред. Д.О. Иванов. – Т.2 – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 834-858.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- Без МЭ нарушений - без моторно-эвакуаторных нарушений
- ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ИМТ – индекс массы тела
- МС - метаболический синдром
- НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт)
- ОТ/ОБ – индекс соотношения окружности талии к окружности бедер
- РАН – Российская академия наук
- ТГ – Триглицериды