

Алгоритм диагностики метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с использованием новых медицинских технологий

Л. Б. Дрыгина, А. О. Пятибрат, О. М. Астафьев, И. И. Шантырь, Г. Г. Родионов

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

На основании многолетнего динамического изучения состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС установлено, что 75 % пациентов имеют метаболический синдром, отягощенный сопутствующей соматической патологией. Представлены данные литературы о ключевой роли в развитии метаболического синдрома уровней адипокинов жировой ткани, гормональных показателей, витаминов и других нутриентов для определения которых необходимы современные методы лабораторной диагностики.

Цель исследования. Разработка клинично-лабораторного алгоритма диагностики метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с использованием новых медицинских технологий.

Методики. Обследовано 122 ликвидатора последствий аварии на ЧАЭС с цереброваскулярными заболеваниями, болезнями системы пищеварения и патологией эндокринной системы. На основании международных рекомендаций 2009 года были сформированы две группы: с отсутствием ($n = 32$) и наличием ($n = 90$) метаболического синдрома (МС). Контрольную группу составили 30 человек с МС, прошедших обследование и лечение в клинике, но не имевших контакта с радиацией. Все пациенты были мужчины, средний возраст – 64–66 лет. Определялись основные биохимические показатели в сыворотке крови. Иммунохемилюминесцентным методом проводилось определение гормональных показателей. Методами масс-спектрометрии определяли показатели оксидативного стресса (МДА, жирорастворимые витамины А, Е, Д, полиненасыщенные жирные кислоты), микроэлементы.

Результаты и их анализ. Характерным признаком МС у ЛПА является достоверно ($p < 0,05$) низкий уровень общего тестостерона в сыворотке крови и расчетного соотношения тестостерона и эстрадиола. При увеличении количества компонентов МС достоверно ($p < 0,05$) повышается в сыворотке крови уровень базального инсулина и индекс НОМА IR, уровень лептина, понижается концентрация адипонектина. Анализ полученных результатов не выявил существенных различий в содержании основных маркеров МС у ЛПА и пациентов контрольной группы с МС. У 25 % ЛПА с МС значения адипонектина определяются ниже нижней границы референтного интервала (менее 5,6 мкг/мл), а содержание лептина выше 21,0 нг/мл при верхней границе референтного интервала 5,6 нг/мл. Имеется устойчивая тенденция к снижению холестерина ЛПВП. При сравнении исследуемых показателей при МС у ЛПА на ЧАЭС с МС и лиц контрольной группой обнаруживалось статистически значимое увеличение концентрации витамина Е [9,7 [6,8–12,7] и 6,3 [5,3–7,7]; $p = 0,001$] на 54 % и снижение уровня линолевой кислоты [230,9 [184,6–293,0] и 262,3 [214,1–426,3]; $p = 0,014$] на 12 %. Выявлено снижение селена, цинка, меди и йода.

Заключение. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом возможно развитие различных патогенетических вариантов МС, уточнить которые позволяют предложенные дополнительные критерии диагностического алгоритма. Выявление патогенетического варианта МС открывает возможности персонализированного подхода к терапии МС и профилактике развития болезней системы кровообращения и сахарного диабета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ликвидаторы, последствия аварии, ЧАЭС, метаболический синдром, ожирение, клинично-лабораторный алгоритм диагностики, новые медицинские технологии, лептинорезистентность, инсулинорезистентность, частичный андрогенный дефицит, микроэлементы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and laboratory algorithm for diagnosis of metabolic syndrome with use of new medical technologies in liquidators of Chernobyl accident

L. B. Drygina, A. O. Pyatibrat, O. M. Astafiev, I. I. Shantyr, G. G. Rodionov

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A. M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Based on a long-term dynamic study of the state of health of liquidators of the consequences of the Chernobyl accident, it was found that 75 % of patients have a metabolic syndrome, burdened with concomitant somatic pathology. The article presents literature data on the key role of adipokine levels in the development of the metabolic syndrome of adipose tissue, hormonal indicators, vitamins and other nutrients, which require modern methods of laboratory diagnostics to determine.

The aim. To develop a clinical and laboratory algorithm for diagnosing metabolic syndrome in liquidators of the consequences of the Chernobyl accident using new medical technologies.

Methods. 122 liquidators of the consequences of the Chernobyl accident with cerebrovascular diseases, diseases of the digestive system and endocrine system pathology were examined. Based on the International recommendations of 2009, two groups were formed: those with the absence ($n = 32$) and the presence ($n = 90$) of metabolic syndrome (MS). The control group consisted of 30 people with MS who were examined and treated at the clinic, but did not have contact with radiation. All patients were male, with an average age of 64–66 years. The main biochemical parameters in blood serum were determined. Immunochemiluminometric method was used to determine hormonal parameters. Mass spectrometry was used to determine the indicators of oxidative stress (MDA, fat-soluble vitamins A, E, D, polyunsaturated fatty acids), and trace elements.

Results and analysis. A characteristic feature of MS in LPA is a significantly ($p < 0.05$) low level of total testosterone in the blood serum and the calculated ratio of testosterone/estradiol. With increasing number of MS components significantly ($p < 0.05$) increases in serum level of basal insulin and HOMA IR, leptin levels, decreases the concentration of adiponectin. The analysis of the obtained results did not reveal significant

differences in the content of the main markers of MS in LP and patients of the control group with MS. In 25% of LPA with MS, adiponectin values are determined below the lower limit of the reference range (less than 5.6 µg/ml), and the leptin content is higher than 21.0 ng/ml at the upper limit of the reference range of 5.6 ng/ml. there is a stable tendency to reduce HDL cholesterol. When comparing the studied indicators for MS in patients with MS at the Chernobyl NPP and the control group, a statistically significant increase in the concentration of vitamin E [9.7 [6.8–12.7] and 6.3 [5.3–7.7]; $p = 0.001$] was found by 54 % and a decrease in the level of linoleic acid [230.9 [184.6–293.0] and 262.3 [214.1–426.3]; $p = 0.014$] by 12 %. A decrease in selenium, zinc, copper and iodine was detected.

Conclusion. The results of the study demonstrated that liquidators of the consequences of the Chernobyl accident with metabolic syndrome may develop various pathogenetic variants of MS, which can be clarified by the proposed additional criteria of the diagnostic algorithm. Identifying the pathogenetic variant of MS opens up the possibility of a personalized approach to MS therapy and prevention of the development of circulatory diseases and diabetes.

KEY WORDS: liquidators, consequences, Chernobyl accident, metabolic syndrome, obesity, clinical and laboratory diagnostic algorithm, new medical technologies, leptin resistance, insulin resistance, partial androgen deficiency, trace elements.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время исследователи многих стран особое внимание уделяют метаболическим нарушениям, которые сопровождаются определенным набором патологических симптомов. Ранее G. M. Reaven (1988–1993) доказал неслучайность и взаимообусловленность одновременного наличия нарушенной глюкозной толерантности, дислипидемии, повышения артериального давления и увеличения массы тела, в основе чего лежит нарушение взаимодействия инсулина с рецепторами на клеточной мембране. Биохимическим результатом этой ситуации становится существенное снижение продукции основного макроэрга – АТФ, что приводит к энергетическому голоданию различных органов и тканей, на фоне чего существенно снижается резистентность организма к действию патогенных и неблагоприятных факторов среды и деятельности.

Этот набор признаков называют метаболическим синдромом, и считается доказанным, что он является предиктором большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы и обмена веществ. Поэтому в настоящее время прилагаются серьезные усилия для разработки методов коррекции метаболического синдрома, и необходимо отметить, что реальных успехов в этом направлении достигнуто не много.

В развитых странах, где большинство населения ведет малоподвижный образ жизни, 10–25 % людей старше 30 лет страдают от данных нарушений. В старшей возрастной группе показатели возрастают до 40 %. Так, в Европе количество больных превысило 50 миллионов человек. За ближайшие четверть века уровень заболеваемости повысится на 50 %. За последние два десятилетия количество больных среди детей и подростков увеличилось до 6,5 % (International Diabetes Federation, IDF, 2005). Эту тревожную статистику связывают с пристрастием к углеводной диете. Метаболический синдром поражает преимущественно мужчин [7, 9]. Женщинам эта болезнь грозит во время и после менопаузы

В развитии различных соматических заболеваний и хронизации патологических процессов различной природы важная роль принадлежит нарушениям обмена веществ, в первую очередь углеводов и липидов, субстраты которых являются энергетической основой саногенетических процессов. Известно, что очень многие заболевания ассоциируются с повышением уровня глюкозы, холестерина и триглицеридов в крови, однако их метаболизм протекает крайне неэффективно, что в конечном счете приводит, с од-

ной стороны, к активизации глюкозотоксических эффектов хронической гипергликемии, а с другой – к развитию агрессивной дислипидемии, патологическому увеличению массы тела, формированию гипертензии и атеросклеротических процессов, в итоге возникающий «метаболический хаос» приводит к сердечно-сосудистой катастрофе и другим проблемам (Всероссийское научное общество кардиологов [ВНОК], 2009). Поэтому разработка методов оценки нарушений липидного и углеводного обмена является актуальной проблемой современной медицины.

Предмет исследования – способы и методы диагностики метаболического синдрома, по данным клинико-лабораторного обследования, с использованием новых медицинских технологий (хромато-масс-спектрометрических, биохимических, иммунологических, оценки микроэлементов и микробиоты, молекулярно-генетических и др.).

Основной задачей данного вида диагностики является определение характеризующихся наибольшей информативностью маркеров в сочетании с иммунологическими показателями в биологических средах организма.

Традиционно клиническими критериями метаболического синдрома являются:

- повышение уровня триглицеридов (ТГ);
- снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП);
- повышение артериального давления (АД);
- повышение уровня глюкозы плазмы.

Для выявления метаболического синдрома необходимо применение разнообразных методов диагностики. Во многих случаях для дифференциальной диагностики необходимо провести несколько исследований, используя различные методы. При планировании исследования прежде всего необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента и особенности течения заболевания, а также знать принципы, возможности и ограничения каждого из методов. Это становится особенно актуальным, когда речь идет о диагностике заболеваний на ранней стадии и в донозологическом периоде.

Для обеспечения достаточного уровня надежности диагностирования применяют комплексные методы клинико-лабораторных обследований, которые включают в себя в различных комбинациях следующие разновидности исследований: оценка микроэлементов, витаминов, основных параметров обменных процессов; анализ

популяции регуляторных Т- и В-клеток в периферической крови и состояние антиоксидантной системы; определение состояния микробиоценоза толстого кишечника; оценка выраженности микрососудистого поражения головного мозга; выявление нарушений когнитивных, эмоционально-волевых функций и нарушений циркадианных ритмов, оценка гормонального статуса и адаптационных резервов организма.

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических и патологических нарушений, включающих инсулинорезистентность (ИР), абдоминальное ожирение (АО), атерогенную дислипидемию и артериальную гипертензию (АГ). Наличие МС повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД) второго типа, заболеваний печени, щитовидной железы, которые становятся основной причиной инвалидизации и смертности. В настоящее время четвертая часть населения в мире соответствуют критериям МС [10]. В России распространенность МС варьирует, по разным оценкам, от 20 до 35 %, с возрастом число больных увеличивается, Распространенность МС в нашей стране соответствует общемировым тенденциям. Детальное изучение патогенеза и причин пандемии МС, разработка ранних критериев диагностики и методов профилактики и лечения являются важнейшей медико-социальной задачей.

Своевременное выявление пациентов с МС имеет большое значение, так как заболевание может быть обратимым, то есть при соответствующем лечении и коррекции образа жизни можно достичь исчезновения или снижения выраженности основных его проявлений, таких как атеросклероз и СД второго типа.

В ноябре 2009 года представителями международных ассоциаций IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS и IASO были разработаны унифицированные критерии диагностики МС. В результате выделены следующие критерии МС: АО (окружность талии [ОТ] более 80 см у женщин и 94 см у мужчин); уровень триглицеридов (ТГ) выше 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии; снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ниже 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин или медикаментозная терапия дислипидемии; повышенный уровень артериального давления – 130/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии пациентом с артериальной гипертензией в анамнезе; повышенный уровень гликемии натощак – выше 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) и выше 7,8 ммоль/л через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста или прием сахароснижающей терапии [11]. При наличии любых трех из перечисленных выше критериев диагностируется МС. Единая международная классификация прежде всего направлена на преодоление расхождений в оценке распространенности МС.

Понятие МС и его критерии были опубликованы позднее, чем была утверждена Международная классификация болезней 10-го пересмотра (ВОЗ, 1998), по этой причине диагноз «метаболический синдром» не входит в этот документ.

Прогрессивный рост частоты МС в основном связывают со снижением физической активности, неправильным и избыточным питанием с употреблением высококалорийной пищи с низким содержанием клетчатки. Согласно современным представлениям, все больше данных свидетельствуют о значительной роли десинхроноза в развитии МС [3]. Важным является не только количество употребленной пищи, но и время ее приема, так как синтез биологически активных веществ, регулирующих обмен глюкозы и липидов, имеет циркадианный ритм. Новыми являются представления о важной роли микробиоты кишечника и желудка в формировании МС. Здоровый микробиом способствует профилактике развития кардиоваскулярных заболеваний, МС и СД, в связи с чем активно ведутся исследования, направленные на разработку методов диагностики нарушений и методик нормализации микробиома человека [2, 6]. Получены данные о положительной роли витамина Д в предотвращении развития МС [8]. В дополнение к этому исследуется значение многих витаминов и микроэлементов, которые могут влиять на развитие МС. Для определения многих из перечисленных показателей требуются инновационные клинико-лабораторные технологии.

Профилактика и лечение должны основываться на современных представлениях о патогенезе МС. В ВЦЭРМ имени А. М. Никитина МЧС России активно изучается состояние здоровья такой категории, лиц как ликвидаторы последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС). При многолетнем динамическом обследовании ЛПА [1] было установлено, что 75 % пациентов с болезнями системы кровообращения (ведущим классом заболеваемости среди ЛПА) имеют МС, а среди жителей Санкт-Петербурга с болезнями кровообращения МС ниже в 6,3 раза, что определило **цель исследования** – разработку клинико-лабораторного алгоритма диагностики МС у ЛПА на ЧАЭС с использованием новых медицинских технологий.

Материалы и методы

Формирование группы ЛПА с метаболическим синдромом проводилось на основании международных рекомендаций 2009 года [11].

Основную группу пациентов составили 122 ЛПА с цереброваскулярными заболеваниями, болезнями системы пищеварения и патологией эндокринной системы, из которых у 90 человек был выявлен МС. Сахарный диабет второго типа был диагностирован у 58,0 % обследованных пациентов, дисциркуляторная энцефалопатия – у 41,0 %, артериальная гипертензия II–III стадии – у 77 %, ишемическая болезнь сердца – у 60 %. 15 человек из числа обследованных имели в анамнезе острые нарушения мозгового кровообращения, а 25 – инфаркт миокарда.

Контрольную группу составили 30 человек с МС, проходивших обследование и лечение во ВЦЭРМ, но не имевших контакта с радиацией.

Определение основных биохимических показателей выполнялось на биохимическом анализаторе UniCel DXC 600 Pro (Beckman Coulter, США). Определение

концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), лептина, адипонектина и грелина в сыворотке крови проводили тест-системами PAI-1 Antigen Elisa (Technozym, Австрия), Leptin Elisa (Diagnostics Biochem, Канада), Human Adiponectin Elisa (Biovendor, Чехия) и Human GHRL Elisa (RayBiotech, США). Гормональные показатели определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах Immulite XPI (Siemens, Германия) и ACCESS-2 (Beckman Coulter, США) в сыворотке крови, и рассчитывались гормональные индексы (ДГЭАС/кортизол, тестостерон/эстрадиол). Исследование в плазме крови конечного продукта окисления липидов малонового диальдегида (МДА) и естественных антиоксидантов, содержащихся в пищевых продуктах (жирорастворимых витаминов А, Е, 25[ОН]D₃) проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием на жидкостном хроматографе с диодной матрицей 1200 Series (Agilent Technologies, США). Определение ненасыщенных жирных кислот проводили методом хромато-масс-спектрометрии с помощью газового хроматографа с масс-селективным детектором Agilent 7890 (Agilent Technologies, США). Количественный анализ содержания биоэлементов в пробах волос ЛПА проводили на квадрупольном масс-спектрометре Agilent 7900 (Agilent Technologies, США).

При статистической обработке базы данных использовались программы статистического пакета Statistica 6.1 (лицензия ВЦЭРМ до 31.12.2037) и ресурсы электронных таблиц Excel. Для сравнения медиан (Me) непрерывных показателей в двух группах наблюдения применяли ранговый критерий Манна – Уитни. Уровень значимости для всех критериев выбран равным 0,05. Результаты представлены в виде Me и межквартильного интервала 25–75 % – q25; q75.

Результаты и их анализ

Характеристика основной группы пациентов в соответствии с критериями МС представлена в *таблице 1*.

Данные, представленные в *таблице 1*, свидетельствуют о сопоставимости групп по возрасту и соответствии сформированной группы ЛПА критериям МС, ее существенном отличии от группы ЛПА без МС. У ЛПА с МС абдоминальное ожирение было в 100 % случаев, средний показатель ОТ составляет 108 [100; 117] см, что косвенно указывает на наличие ИР.

У ЛПА с МС выявляются выраженные признаки дислипидемии с повышением уровня ТГ и холестерина и снижением ХС ЛПВП, так как именно эти признаки лежат в основе лабораторной диагностики МС.

Повышенные уровни глюкозы и базального инсулина отражают формирование ИР, которое находит подтверждение почти в трехкратном увеличении индекса НОМА IR – основного индикатора ИР (*табл. 2*).

ИР тесно связана с абдоминальным ожирением, играющим самостоятельную роль в патогенезе МС. Известно, что жировая ткань секретирует большое количество биологически активных пептидов (адипокинов), которые способствуют формированию МС. Исключительно адипоцитами жировой ткани экспрессируется лептин – белок, который участвует в процессах регуляции веса. Основная функция лептина заключается в обеспечении баланса между жировыми запасами, а именно их расходом и потреблением пищи. Уровень лептина отражает не только количество накопленного жира, но и изменение энергетического обмена. При голодании лептин снижается, что является сигналом для адаптации организма к изменившимся условиям, в частности происходит переключение с углеводного на липидный обмен. При МС у ЛПА достоверно повышен в сыворотке крови уровень лептина и снижено содержание адипонектина и, как следствие, соотношение адипонектина и лептина, что убедительно свидетельствует о нарушении обмена адипокинов и развитии лептинорезистентности – неспособности лептина проникать в спинномозговую жидкость и далее к участкам связывания в гипоталамусе, отвечающим за регуляцию аппетита. При нарушении восприятия лептиновых сигналов нарушается секреция многих нейропептидов, регулирующих пищевое поведение и расход энергии. Как следует из представленных в *таблицах 1 и 2* данных,

Таблица 1
Характеристика групп ЛПА с отсутствием и наличием метаболического синдрома, Me [q25; q75]

Показатель (критерии МС)	МС		p
	Нет (n = 32)	Есть (n = 90)	
Возраст, лет	64,0 [57,0; 68,0]	66,0 [59,0; 70,0]	0,157
ИМТ (< 25)	24,9 [23,3; 28,1]	29,9 [27,7; 32,8]	0,000
Окружность талии, см (< 94)	94,0 [83,0; 102,0]	108,0 [100,0; 117,0]	0,000
САД, мм рт. ст. (≥ 130)	132,0 [120,0; 140,0]	142,0 [130,0; 150,0]	0,012
ДАД, мм рт. ст. (≥ 85)	80,0 [80,0; 90,0]	80,0 [80,0; 90,0]	0,332
ХС ЛПВП, ммоль/л (< 1,0)	1,46 [1,23; 1,68]	1,15 [1,0; 1,35]	0,000
Триглицериды, ммоль/л (> 1,7)	1,1 [0,7; 1,4]	1,49 [0,92; 2,88]	0,000
Холестерин общий, 3,3–5,7 ммоль/л	4,9 [4,1; 5,6]	5,6 [5,2; 6,2]	0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Таблица 2

Основные биохимические маркеры метаболического синдрома у ЛПА на ЧАЭС с соматической патологией Ме [q 25; q75]

Показатель	МС		p
	Нет (n = 90)	Есть (n = 32)	
Глюкоза, 3,5–5,8 ммоль/л	5,2 [4,8; 5,4]	6,2 [5,4; 7,0]	0,005
Инсулин, 6–29 мМЕ/л	5,4 [3,1; 8,2]	12,3 [6,3; 21,1]	0,000
Индекс HOMA IR	1,2 [0,7; 2,3]	3,6 [1,9; 5,7]	0,000
hsCRP, мг/л (< 2,5)	3,0 [1,0; 6,3]	2,0 [1,0; 4,6]	0,722
РАІ-1, нг/мл (7–43)	12,5 [6,9; 50,9]	14,6 [10,7; 42,1]	0,833
Мочевая кислота, 140–420 мкмоль/л	360,0 [300,0; 410,0]	380,0 [320,0; 420,0]	0,533
Гомоцистеин, 5–12 мкмоль/л	12,7 [10,6; 15,0]	14,0 [11,9; 17,0]	0,738
Лептин, нг/мл (2,0–5,6)	4,9 [2,9; 8,7]	9,9 [5,1; 21,0]	0,006
Адипонектин, мкг/мл (5,6–13,4)	13,5 [6,3; 16,6]	8,9 [5,9; 12,0]	0,047
Адипонектин/лептин	2,7 [1,2; 4,7]	1,22 [0,56; 2,86]	0,020
Грелин, пг/мл	232,0 [105,0; 546,0]	182,0 [86,0; 290,0]	0,062
ТГГ, 0,4–4,0 мМЕ/л	1,42 [0,95; 1,86]	1,59 [1,12; 2,27]	0,202
Тестостерон, 7–28 нмоль/л	12,4 [9,6; 15,5]	8,7 [6,8; 10,9]	0,004
Эстрадиол, менее 205 пмоль/л	159,0 [119,0; 242,0]	192,0 [133,0; 233,0]	0,377
Тестостерон/эстрадиол	7,1 [5,4; 9,9]	4,6 [3,4; 6,1]	0,007
Индекс свободных андрогенов (ИСА)	27,1 [23,0; 35,2]	27,8 [19,8; 35,2]	0,998
ДГАЭС, 2,2–15,0 мкмоль/л	1,7 [1,3; 3,6]	2,2 [1,6; 2,8]	0,536
ДГАЭС/кортизол	0,76 [0,45; 1,11]	0,78 [0,47; 1,39]	0,664

уровень лептина связан с ИМТ, уровнем артериального давления (САД), концентрацией атерогенных липопротеиновых частиц и индексом ИР, концентрация адипонектина имеет четкую отрицательную взаимосвязь с уровнем ТГ и положительную с ЛПВП. Развитие инсулино- и лептино-резистентности у ЛПА с МС сопровождается снижением грелина. Установлена тенденция к снижению грелина у ЛПА с МС (табл. 2). Грелин синтезируется эндокринными клетками желудка, клетками островков Лангенгарса, а также гипофизом и гипоталамусом, вызывает чувство голода и участвует в адаптивном ответе на потерю веса. Эффект грелина опосредуется через рецептор, стимулирующий секрецию гормона роста. Низкие уровни грелина ассоциируются с ИР, артериальной гипертензией и СД второго типа. Предполагается, что грелин может также влиять на показатели кровяного давления. Низкий уровень грелина рассматривается как фактор риска СД второго типа и АГ.

Важно отметить, что у всех ЛПА с МС наблюдается повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови (выше 11 мкмоль/л), что в первую очередь можно связать с имеющейся у них цереброваскулярной патологией.

При анализе полученных данных следует обратить внимание на то, что обследуемые ЛПА на ЧАЭС находились под многолетним наблюдением, в том числе в стационаре в клинических отделениях ВЦЭРМ имени А. М. Никиторова МЧС России и проходили углубленное обследование с последующим фармакологическим лечением, что, вероятно, оказывало существенное влияние на полученные нами результаты. Вероятно, по этой при-

чине мы не смогли выявить воспалительную компоненту МС. Так, уровень высокочувствительного С-реактивного белка у ЛПА с МС и без него практически не отличается (2,0 [1,0; 4,6] и 3,0 [1,0; 6,3] мкг/л соответственно).

Характерным признаком МС у ЛПА является достоверно ($p < 0,05$) низкий уровень общего тестостерона в сыворотке крови и расчетного соотношения тестостерона и эстрадиола (табл. 2). В работе [4, 5] также установлено снижение концентрации тестостерона у пациентов с МС по сравнению с группой здоровых мужчин. Авторами высказывается точка зрения о необходимости включить исследование уровня тестостерона в перечень диагностических критериев МС не только с целью повышения надежности распознавания МС среди пациентов с ожирением, но и учитывая клиническую перспективу заместительной терапии андрогенного дефицита. В то же время мы показали, что индекс ИСА, у ЛПА с МС и без МС не отличается. Вероятно, это связано с тем, что обследованные нами ЛПА были старше 50 лет, имели МС, отягощенный соматической патологией. Выявленное нами частичное снижение общего тестостерона у ЛПА связано с влиянием возрастного фактора и сопутствующей соматической патологией. Выявленное нами достоверное ($p < 0,05$) снижение соотношения тестостерона и эстрадиола у ЛПА с МС, вероятно, происходит за счет нарушения ароматизации половых гормонов в жировой ткани. По данным ряда исследований, для мужчин с ИБС характерно снижение экскреции метаболитов тестостерона и понижение индекса тестостерон/эстрадиол [4].

Таблица 3
Основные биохимические маркеры метаболического синдрома у ЛПА на ЧАЭС с соматической патологией в зависимости от количества компонентов МС, Ме [q25; q75]

Показатель	Количество компонентов МС		Р
	Менее трех	Три и более	
Глюкоза, 3,5–5,8 ммоль/л	5,3 [5,0; 5,8]	6,3 [5,4; 7,2]	0,020
Холестерин общий, 3,3–5,7 ммоль/л	5,4 [4,7; 6,2]	4,8 [4,1; 5,5]	0,011
Лептин, нг/мл (2,0–5,6)	7,1 [4,6; 9,8]	10,7 [5,1; 21,0]	0,046
Адипонектин, мкг/мл (5,6–13,4)	16,0 [12,5; 19,9]	8,3 [5,9; 12,0]	0,003
Грелин, пг/мл	163,0 [61,0; 566,0]	193,0 [95,0; 290,0]	0,079
Инсулин, 6–29 мМЕ/л	6,8 [3,9; 10,9]	12,5 [6,5; 21,1]	0,000
Тестостерон, 7–28 нмоль/л	12,9 [10,6; 15,8]	8,7 [6,8; 10,9]	0,084
Эстрадиол, менее 205 пмоль/л	231,0 [193,0; 266,0]	192,0 [133,0; 233,0]	0,377
Индекс НОМА IR	1,8 [0,9; 2,9]	3,9 [1,9; 6,5]	0,000

Таблица 4
Основные биохимические маркеры метаболического синдрома у ЛПА на ЧАЭС и в контрольной группе, Ме [q 25; q75]

Показатель	Пациенты с МС		Р
	ЛПА (n = 90)	Контрольная группа (n = 30)	
Глюкоза, 3,5–5,8 ммоль/л	6,2 [5,4; 7,0]	5,8 [5,3; 6,2]	0,150
Индекс НОМА	3,6 [1,9; 5,7]	2,9 [2,3; 7,0]	0,334
Холестерин ЛПВП, 1,03–2,10 ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,4 [1,2; 1,4]	0,064
Лептин, нг/мл (2,0–5,6)	9,9 [5,1; 21,0]	9,2 [6,1; 12,3]	0,566
Адипонектин, мкг/мл (5,6–13,4)	9,7 [6,3; 17,1]	13,1 [9,9; 16,6]	0,976
Инсулин, 6–29 мМЕ/л	12,3 [6,3; 21,1]	10,7 [9,7; 22,3]	0,054
Тестостерон, 7–28 нмоль/л	8,7 [6,8; 10,9]	11,5 [6,9; 13,7]	0,098
Индекс свободных андрогенов (ИСА)	27,8 [19,8; 35,2]	27,8 [19,8; 35,2]	0,998
Эстрадиол, менее 205 пмоль/л	192,0 [133,0; 233,0]	117,0 [73,0; 139,0]	0,000
Тестостерон/эстрадиол	4,6 [3,4; 6,1]	9,6 [6,1; 12,8]	0,000
ДГАЭС, 2,2–15,0 мкмоль/л	2,2 [1,6; 2,8]	2,8 [2,2; 5,4]	0,012

В настоящем исследовании мы не получили убедительных данных о значимости индекса ДГЭАС/кортизол в диагностике МС. Учитывая современные представления о главенствующей роли генетической детерминанты в формировании соматической патологии, можно предположить, что, несмотря на высокую значимость определения индекса ДГЭАС/кортизол для оценки интегративного влияния стрессовых факторов на состояние здоровья в целом, использовать данный маркер для диагностики МС, как отдельно взятой нозологии, нельзя.

Выраженность выявленных изменений в содержании биохимических маркеров МС увеличивается с увеличением числа компонентов МС у ЛПА на ЧАЭС (табл. 3).

При увеличении количества компонентов МС достоверно ($p < 0,05$) повышаются в сыворотке крови уровень базального инсулина и индекс НОМА IR, уровень лептина, понижается концентрация адипонектина (табл. 3).

В таблице 4 представлены сравнительные данные изменения основных биохимических показателей у пациентов с МС.

Анализ полученных результатов не выявил существенных различий в содержании основных маркеров МС у ЛПА и пациентов контрольной группы с МС. В то же время можно отметить, что у 25 % ЛПА с МС значения адипонектина определяются ниже нижней границы референтного интервала (менее 5,6 мкг/мл), а содержание лептина выше 21,0 нг/мл при верхней границе референтного интервала 5,6 нг/мл. Имеется устойчивая тенденция к снижению холестерина ЛПВП, что соответствует полученным нами ранее при обследовании ЛПА с МС данным [1].

Важно отметить достоверное повышение уровня эстрадиола и снижение расчетного соотношения тестостерона и эстрадиола в группе ЛПА, достоверное понижение концентрации ДГАЭС (табл. 4). Можно констатировать, что эстрадиол, общий тестостерон и ДГАЭ-сульфат играют патогенетически значимую роль в развитии МС у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Результаты определения показателей окислительного стресса у ЛПА на ЧАЭС с МС и без него представлены в табл. 5.

Таблица 5
Содержание жирорастворимых витаминов, полиненасыщенных жирных кислот и МДА в плазме крови у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом и без него

Показатель	МС		p
	Нет (n = 29)	Есть (n = 75)	
Витамин А, мкг/мл	0,62 [0,49; 0,77]	0,63 [0,51; 0,78]	0,484
Витамин Е, мкг/мл	6,2 [3,5; 8,4]	9,7 [6,8; 12,7]	0,000
25(OH)D ₃ , нг/мл	28,6 [23,1; 31,8]	23,8 [18,5; 30,8]	0,112
МДА, нмоль/мл	0,53 [0,33; 0,68]	0,56 [0,39; 0,76]	0,368
Эйкозапентаеновая кислота, мкг/мл	19,0 [13,4; 25,3]	15,1 [7,6; 23,0]	0,030
Докозагексаеновая кислота, мкг/мл	56,7 [39,2; 73,4]	47,1 [22,5; 67,0]	0,145
А-линоленовая кислота, мкг/мл	40,8 [34,1; 47,7]	38,9 [31,0; 46,5]	0,968
Индекс омега-3, %	4,6 [3,7; 5,7]	3,9 [2,5; 5,2]	0,019
Арахидоновая кислота, мкг/мл	147,7 [125,9–220,6]	104,9 [64,1; 141,9]	0,146
Линолевая кислота, мкг/мл	264,9 [220,6; 312,0]	230,9 [184,6; 293,0]	0,089

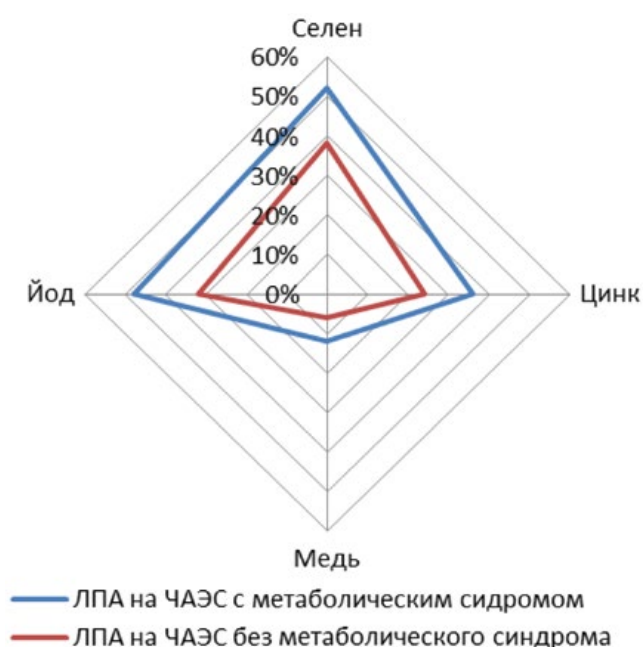


Рисунок. Доля ЛПА на ЧАЭС с дефицитом микроэлементов.

У ЛПА с МС, по сравнению с ЛПА без МС (табл. 5), выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания витамина Е, а также снижение уровня эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты и индекса омега-3. Индекс омега-3 представляет собой долю ЭПК и ДГК от общего содержания жирных кислот в мембране эритроцита. Расчетный индекс омега-3 у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом равен 3,9 %, он ниже дискриминационного значения 4,0 % и свидетельствует о высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе пациентов. При МС у ЛПА на ЧАЭС выявлена тенденция к снижению уровня линолевой кислоты.

При сравнении исследуемых показателей при МС у ЛПА на ЧАЭС с МС и лиц контрольной группы обнаруживалось статистически значимое увеличение концентрации витамина Е (9,7 [6,8–12,7] и 6,3 [5,3–7,7]; $p = 0,001$) на 54 % и снижение уровня линолевой

кислоты (230,9 [184,6–293,0] и 262,3 [214,1–426,3]; $p = 0,014$) на 12 %. Остальные показатели достоверно не различались.

Проведенное исследование биоэлементного статуса ЛПА, проживающих на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области, выявило отличия в подгруппе с МС. У пациентов с МС наблюдался более выраженный дефицит ряда жизненно необходимых элементов, прежде всего селена, цинка, меди и йода (см. рис.).

Среди ЛПА с МС доля обследованных со сниженным уровнем концентрации селена в биопробах статистически значимо выше (52 %), чем в группе без МС ($p < 0,05$). У ЛПА с МС дефицит цинка выявлен среди 36 % обследованных. Сниженный уровень меди отмечен у 8 % обследованных ЛПА на ЧАЭС, при этом в группе с МС доля с пониженным уровнем концентрации меди достигала 12 %. У 40 % обследованных ЛПА зафиксировано йододефицитное состояние. В группе лиц с МС такой дефицит зарегистрирован в 48 % случаев. Исследование концентрации в пробах волос показало, что, независимо от наличия или отсутствия МС, доля обследованных мужчин с достоверно сниженным уровнем магния составила 36 %. Уровень кальция ниже референтных значений выявлен у 40 % обследованных, без различий в группах сравнения. Анализ содержания токсических веществ – свинца и кадмия – в группе обследованных выявил достоверное превышения референтных интервалов у 8 и 2 % обследованных соответственно. При дальнейшем сравнении показателей в подгруппах по наличию заболевания достоверных отличий не выявлено. Одним из возможных механизмов накопления токсичных элементов в организме обследованных может быть связан с дефицитом эссенциальных элементов. Полученные данные указывают на необходимость проведения микроэлементного анализа для прогнозирования возможного риска формирования МС и коррекции выявленных нарушений.

На основании проведенных исследований и анализа данных литературы нами разработан алгоритм клинико-лабораторной диагностики метаболического синдрома у ЛПА на ЧАЭС (табл. 7).

Заключение

Диагностика МС при использовании международных рекомендаций 2009 года, как правило, не вызывает затруднений. В то же время запуск и развитие МС у конкретного человека могут быть связаны с широким диапазоном расстройств, учитывать которые необходимо при проведении индивидуальных профилактических и терапевтических мероприятий.

Мы посчитали необходимым включить в диагностический алгоритм показатели такого универсального механизма метаболических нарушений в организме, как оксидативный стресс (МДА, уровень полиненасыщенных жирных кислот, витаминов), микроэлементов, биологически активных пептидов жировой ткани, половых гормонов.

Наличие любых трех критериев МС из основной группы позволяет диагностировать МС. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что у ЛПА на ЧАЭС с метаболическим синдромом возможно развитие различных патогенетических вариантов МС, уточнить которые позволяют предложенные дополнительные критерии. Выявление патогенетического варианта МС открывает возможности персонализированного подхода к терапии МС и профилактике развития болезней системы кровообращения и сахарного диабета.

Список литературы / References

- 30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: монография. Под ред. профессора С.С. Алексанина. СПб.: Политехника-принт, 2016. 506 с.
- 30 years after Chernobyl: pathogenetic mechanisms of the formation of somatic pathology, the experience of medical support for participants in the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: monograph. Ed. professor S.S. Aleksanin. SPb.: Politehnika-print, 2016. 506 p.
- Барышников Н.В. Дисбиоз кишечника и инфекция *Helicobacter pylori* – синдром раздраженного кишечника – метаболический синдром: что их объединяет? Н.В. Барышников, Ю.А. Фоминых, Е.В. Балукова и др. Практическая медицина. 2012. 3 (58). С. 11–16.
- Baryshnikov N. V. Intestinal dysbiosis and *Helicobacter pylori* infection – irritable bowel syndrome – metabolic syndrome: what do they have in common? N. V. Baryshnikov, Yu. A. Fominykh, E. V. Balukova et al. Practical medicine. 2012.3 (58). P. 11–16.
- Бобко О.В. Маркеры десинхронизации в оценке риска развития метаболического синдрома. О.В. Бобко, О.В. Тихомирова, Н.Н. Зыбина, О.А. Клищенко. Медицинский алфавит. 2019. № 4, Т. 1. Современная лаборатория. С. 21–26.
- Bobko O. V. Desynchronous markers in assessing the risk of developing metabolic syndrome. O. V. Bobko, O. V. Tikhomirova, N. N. Zybinina, O. A. Klitschenko. Medical Alphabet. 2019. No. 4, V. 1. Modern laboratory. P. 21–26.
- Гончаров Н.П., Кация Г.В., Чагина Н.А. Ожирение и метаболический синдром у мужчин среднего возраста: сравнительный анализ андрогенного статуса, антропометрических показателей, липидного спектра, показателей углеводного обмена. Андрология и генитальная хирургия. 2007. № 1. С. 6–13.

Сведения об авторах

Дрыгина Лариса Борисовна, д.б.н., проф., вед.н.с. научно-исследовательского отдела. E-mail: drygina@nrcerm.ru. ORCID: 0000-0001-6735-3757

Пятибрат Александр Олегович, д.м.н., вед.н.с. научно-исследовательского отдела. E-mail: medicine@nrcerm.ru

Астафьев Олег Михайлович, к.м.н., гл.н.с., зав. НИО «Медицинский регистр МЧС России». E-mail: medicine@nrcerm.ru

Шантырь Игорь Игнатьевич, д.м.н. проф., гл.н.с., заведующий НИО биоиндикации. E-mail: medicine@nrcerm.ru

Родионов Геннадий Георгиевич, д.м.н. доцент, вед.н.с., зав. НИЛ токсикологии и лекарственного мониторинга. E-mail: medicine@nrcerm.ru

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Дрыгина Лариса Борисовна. E-mail: drygina@nrcerm.ru

Для цитирования: Дрыгина Л.Б., Пятибрат А.О., Астафьев О.М., Шантырь И.И., Родионов Г.Г. Алгоритм диагностики метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с использованием новых медицинских технологий. Медицинский алфавит. 2021; (30): 30–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-30-30-37>

Таблица 7
Алгоритм клиничко-лабораторной диагностики метаболического синдрома у ЛПА на ЧАЭС

Критерии МС	
Основные	Дополнительные (для выявления патогенеза и варианта течения МС)
Глюкоза, ммоль/л (< 5,6)	Индекс НОМА IR > 2,2
Окружность талии, см (< 94)	Адиопонектин/лептин < 1,22
САД, мм рт. ст. (≥ 130)	Тестостерон < 8,7 нмоль/л
ДАД, мм рт. ст. (≥ 85)	Тестостерон/эстрадиол < 4,6
ХС ЛПВП, ммоль/л (< 1,0)	Показатели оксидативного стресса
Триглицериды, ммоль/л (> 1,7)	Микроэлементы

Goncharov N.P., Katsiya G.V., Chagina N.A. Obesity and metabolic syndrome in middle-aged men: comparative analysis of androgenic status, anthropometric parameters, lipid spectrum, carbohydrate metabolism parameters. *Andrology and Genital Surgery*. 2007. No. 1. S.6–13.

- Гончаров Н.П., Кация Г.В. Нейростероид дегидроэпиандростерон и функция мозга. Физиология человека. 2013, том 39, № 6, с. 120–128.
- Goncharov N.P., Katsiya G.V. The neurosteroid dehydroepiandrosterone and brain function. *Human physiology*. 2013, volume 39, No. 6, p. 120–128.
- Гриневич В.Б. Вклад кишечной микрофлоры в патогенез инсулинорезистентности (обзор литературы). В.Б. Гриневич, О.Н. Ткачева, А.В. Егшатын и др. Профилактическая медицина. 2015. № 1. С. 54–58.
- Grinevich V.B. Contribution of the gut microbiota to the pathogenesis of insulin resistance (literature review). V.B. Grinevich, O.N. Tkacheva, L.V. Egshatyan et al. *Preventive Medicine*. 2015. No. 1. P. 54–58.
- Кузнецова Е.А. Выбор метода диагностики гипогонадизма при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин. Е.А. Кузнецова, А.С. Адамчик, Н.П. Гончаров, Г.В. Капия. Андрология и генитальная хирургия. 2015. Т. 3. С. 10–6.
- Kuznetsova E.A. The choice of a method for diagnosing hypogonadism in obesity and metabolic syndrome in men. E.A. Kuznetsova, A.S. Adamchik, N.P. Goncharov, G.V. Kapiyayev. *Andrology and genital surgery*. 2015. T. 3. P. 10–6.
- Михно А.Г. Роль витамина D в развитии ожирения. А.Г. Михно, А.В. Солнцева. Педиатрия. Восточная Европа. 2017. Т. 5, № 2. С. 167–176.
- Mikhno A.G. The role of vitamin D in the development of obesity. A.G. Mikhno, A.V. Solntseva. *Pediatrics, Eastern Europe*. 2017. Vol. 5, No. 2. P. 167–176.
- Чернышева Е.Н., Панова Т.Н., Живчикова Е.В. Биологический возраст и коэффициент скорости старения у больных метаболическим синдромом. Астраханский медицинский журнал. 2013. С. 83–87.
- Chernysheva E.N., Panova T.N., Zhivchikova E.V. Biological age and rate of aging in patients with metabolic syndrome. *Astrakhan Medical Journal*. 2013. P. 83–87.
- Шевченко О.П. Метаболический синдром. О.П. Шевченко, Е.А. Праскурничий, А.О. Шевченко. М., 2004. 141 с.
- Shevchenko O. P. Metabolic syndrome. O. P. Shevchenko, E. A. Praskurnichy, A. O. Shevchenko. M., 2004. 141 p.
- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint international statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of Obesity. *Circulation*. 2009. Oct 20. 120 (16). P. 1640–1645. DOI: 10.1161/circulationaha.109.192644.

Статья поступила / Received 12.02.21

Получена после рецензирования / Revised 03.03.21

Принята в печать / Accepted 05.03.21

About authors

Drygina Larisa B., Dr. Bio Sci (habil.), chief researcher of Research and Development Dept of Organization of Scientific Activity. E-mail: drygina@nrcerm.ru. ORCID: 0000-0001-6735-3757

Pyatibrat Alexander O., DM Sci (habil.), leading researcher of Research Dept. E-mail: medicine@nrcerm.ru

Astafiev Oleg M., PhD Med, chief researcher, head of the Medical Register of the Russian Emergency Situations Ministry. E-mail: medicine@nrcerm.ru

Shantyry Igor I., DM Sci (habil.), professor, chief researcher, head of Research Institute of Bioindication. E-mail: medicine@nrcerm.ru

Rodionov Gennady G., DM Sci (habil.), associate professor, leading researcher, head of Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring. E-mail: medicine@nrcerm.ru

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A. M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Drygina Larisa B. E-mail: drygina@nrcerm.ru

For citation: Drygina L.B., Pyatibrat A.O., Astafiev O.M., Shantyry I.I., Rodionov G.G. Clinical and laboratory algorithm for diagnosis of metabolic syndrome with use of new medical technologies in liquidators of Chernobyl accident. *Medical alphabet*. 2021; (30):30–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-30-30-37>