

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Февраль 2015

ISSN 2072-0505

Психопатологические аспекты
нервной анорексии

Роль нутригеномики в коррекции
метаболических нарушений

Метаболически здоровое ожирение:
дефиниции, протективные факторы,
клиническая значимость

Влияние метаболического синдрома
на поражение сердца у больных
артериальной гипертонией

Использование комплексной
терапии в ведении
метаболического синдрома

Ожирение как фактор риска
неалкогольной жировой
болезни печени

Клинико-лабораторные корреляты
уровня интеллекта у больных сахарным
диабетом 2-го типа и ожирением

Создание стратегий лечения ожирения
и коморбидных заболеваний на основе
наблюдательных программ

Спецвыпуск 1

•

Проблемы ожирения



ВСЕРОССИЙСКАЯ ПРОГРАММА БЕЗОПАСНОГО СНИЖЕНИЯ ВЕСА

Мониторинг безопасности снижения веса
при терапии больных с алиментарным ожирением
в клинической практике*

САМАЯ КРУПНОМАСШТАБНАЯ НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА В РОССИИ И МИРЕ¹

3 095 врачей различных специальностей | 100 000 пациентов

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ И ПРАКТИЧЕСКИЙ ВКЛАД В РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОЖИРЕНИЯ В РОССИИ²



избавились
от диагноза
«ожирение»



достигли
своего
идеального веса



избавились
от диагноза
«морбидное
ожирение»

СНИЖЕНИЕ ВЕСА ПОД КОНТРОЛЕМ ВРАЧА ПОЗВОЛЯЕТ ДОБИТЬСЯ НАИЛУЧШИХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ПОВЫСИТЬ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ²



www.promo-med.ru

129090, Москва, Проспект Мира, д. 13 стр. 1

* Программа «ПримаВера» одобрена Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований и зарегистрирована в международном реестре клинических исследований

¹ Consilium medicum, том 16, № 4, 2014 г.

² А.Н. Оранская, материалы конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии», май 2014 г.

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

2015 Февраль • Спецвыпуск 1

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палеев Филипп Николаевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна
Москва, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Агафонов Борис Валентинович, канд. мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Де Херт Стефан, д-р, проф.
Гент, Бельгия

Калинин Ариан Павлович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Краснопольский Владислав Иванович, академик РАН,
д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Круглов Евгений Ефимович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук,
проф.
Москва, Российская Федерация

Онопrienко Геннадий Алексеевич, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук,
проф.
Москва, Российская Федерация

Палеев Николай Романович, академик РАН, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Райниш Уолтер, д-р, проф.
Гамильтон, Канада

Шабалин Владимир Николаевич,
академик РАН, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, проф.
Нижний Новгород, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Вишнякова Мария Валентиновна, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Волошин Виктор Парфентьевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Герасименко Марина Юрьевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Древаль Александр Васильевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Егоров Виктор Иванович, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Котов Сергей Викторович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Куликов Дмитрий Александрович, канд. мед. наук
Москва, Российская Федерация

Мазурин Валентин Сергеевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Рогаткин Дмитрий Алексеевич, д-р техн. наук
Москва, Российская Федерация

Руденко Михаил Владимирович, канд. мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Рябцева Алла Алексеевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Урсова Наталия Игоревна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Федорова Светлана Ивановна, канд. мед. наук
Москва, Российская Федерация

Шатохина Светлана Николаевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2015 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISBN 978-5-98511-263-4
ISSN 2072-0505

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных тех-
нологий и массовых коммуникаций. Свидетель-
ство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г. вхо-
дит в Перечень ведущих российских рецензируе-
мых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук, Высшей аттестационной
комиссии (ВАК)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции журнала «Альманах клинической
медицины».

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru



Содержание

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ. Древалъ А.В. Системный подход к профилактике и лечению ожирения 6
<i>Андрианова О.Л., Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Ибрагимова Л.А.</i>
Роль многофакторного подхода в лечении ожирения у женщин 8
<i>Бобров А.Е.</i>
Психопатологические аспекты нервной анорексии 13
<i>Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., Ефимов О.И.</i>
Ожирение: взгляд гастроэнтеролога и варианты медикаментозного лечения 24
<i>Гусова З.Р., Дзантиева Е.О., Хрипун И.А.</i>
Иммунологические аспекты ожирения 30
<i>Крысанова В.С., Журавлева М.В., Дралова О.В., Рогачева О.А., Каменева Т.Р.</i>
Проблема ожирения и избыточной массы тела в Российской Федерации и ее фармакоэкономическая оценка 36
<i>Мисникова И.В.</i>
Роль нутригеномики в коррекции метаболических нарушений 42
<i>Мисникова И.В., Древалъ А.В., Дзедзисашвили Т.Г.</i>
Выявление группы риска развития сахарного диабета 2-го типа на основе заполнения опросника FINDRISC 46

<i>Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Хрипаева В.Ю., Смирнова В.О.</i>
Использование комплексной терапии в ведении метаболического синдрома 51
<i>Павленко О.А.</i>
Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени 60
<i>Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Батурич А.К., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Левин Л.Г., Аристархова Т.В., Коростелева М.М., Денисова Н.Н., Солнцева Т.Н., Алешина И.В., Тоболева М.А.</i>
Разработка системы диагностики и алиментарной профилактики неинфекционных заболеваний 67
<i>Романцова Т.И., Островская Е.В.</i>
Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость 75
<i>Старостина Е.Г., Володина М.Н., Бобров А.Е.</i>
Клинико-лабораторные корреляты уровня интеллекта (IQ) у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением 87
<i>Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галиева М.О.</i>
Создание стратегий лечения ожирения и коморбидных заболеваний на основе наблюдательных программ: промежуточные результаты Всероссийской наблюдательной программы ПримаВера 95
<i>Шарипова Г.Х., Саидова М.А., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е.</i>
Влияние метаболического синдрома на поражение сердца у больных артериальной гипертензией 102

Альманах клинической медицины. 2015 Февраль; Спецвыпуск 1 «Проблемы ожирения»

РЕДАКТОР-СОСТАВИТЕЛЬ ВЫПУСКА
Древалъ Александр Васильевич, д-р мед. наук, проф.
НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР ВЫПУСКА
Старостина Елена Георгиевна, д-р мед. наук, проф.

© 2015 ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Редактор-корректор: Л.Ю. Заранкина
Дизайн и верстка: А.В. Васюк
Подписано в печать 13.02.2015. Формат 60×84/8. Гарнитура Minion Pro. Печать офсетная. Тираж 2000 экз. Заказ №
Отпечатано в ООО «Полиграфикс» на собственном оборудовании. Россия, Ярославская обл., г. Рыбинск, ул. Блюхера, 7



Информация для авторов

Журнал «Альманах клинической медицины» публикует рецензируемые статьи по всем аспектам клинической медицины, в том числе результаты оригинальных, специальных, фундаментальных исследований с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам медицины, а также описания случаев из практики.

Правила публикации

Статьи следует направлять в электронном виде в редакционно-издательский отдел ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (далее – Редакция) по электронной почте: opskoro@mail.ru (контактный телефон Редакции: +7 (495) 688 32 41).

Рукописи принимаются на рассмотрение при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.

Автор, направляя рукопись в Редакцию, поручает Редакции опубликовать ее в издании. Автор, направляя рукопись в Редакцию, соглашается с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, включая такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на ее полное или частичное воспроизведение в печати и в сети Интернет, на доведение до всеобщего сведения. Указанные права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия на территории Российской Федерации. Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов со ссылкой на основную публикацию.

Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись публикуется.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна

только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, представленной в рукописи Автором(ами).

Представленная рукопись должна соответствовать принципам, изложенным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению (с требованиями к оформлению текста статьи можно ознакомиться на сайте: www.monikiweb.ru).

Рукописи отклоненных работ не возвращаются.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Порядок рецензирования статей

Все статьи, поступающие для публикации в журнал, подвергаются рецензированию. Статья отправляется рецензентам без указания имен и координат авторов, в так называемом слепом варианте.

Рецензенты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные эксперты могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения редакции и также на условиях конфиденциальности.

Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлегией после получения рецензий и ответов автора. В отдельных случаях редколлегия может направить статью на дополнительное рецензирование.

Редколлегия журнала проводит постоянную оценку качества рецензирования с помощью русской версии опросника Review Quality Instrument (Version 3.2): van Rooyen S., Black N., Godlee F. J Clin Epidemiol 1999; 52:625-9.

Информация о подписке

С 1 апреля открывается подписка на 2-е полугодие 2015 г.

Оформить подписку вы можете двумя способами:

- 1) в любом из 41 850 отделений почтовой связи ФГУП «Почта России». Подписной индекс журнала «Альманах клинической медицины» 81988 в «Объединенном каталоге «Пресса России»;
- 2) на сайте www.akc.ru по Интернет-каталогу Агентства «Книга-Сервис».

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

2015 February • Supplement 1

EDITOR-IN-CHIEF

Paleev Filipp Nikolaevich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Deputy Chief Editor

Molochkov Anton Vladimirovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Managing Editor

Parpara Olesya Anatol'evna
Moscow, Russian Federation

EDITORIAL COUNCIL

Agafonov Boris Valentinovich, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

De Hert Stefan, MD, PhD, Prof.
Ghent, Belgium

Kalinin Arian Pavlovich, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Krasnopol'skiy Vladislav Ivanovich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kruglov Evgeniy Efimovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kushlinskiy Nikolay Evgen'evich, Corr. member of Russ. Acad.
Sci., MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Onoprienko Gennadiy Alekseevich, Corr. member of Russ. Acad.
Sci., MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Paleev Nikolay Romanovich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Reinisch Walter, MD, PhD, Prof.
Hamilton, Canada

Shabalin Vladimir Nikolaevich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Shakhova Nataliya Mikhaylovna, MD, PhD, Prof.
Nizhny Novgorod, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Belousova Elena Aleksandrovna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Vatazin Andrey Vladimirovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Vishnyakova Mariya Valentinovna, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Voloshin Viktor Parfent'evich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Gerasimenko Marina Yur'evna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Dreval' Aleksandr Vasil'evich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Egorov Viktor Ivanovich, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Kotov Sergey Viktorovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kulikov Dmitriy Aleksandrovich, PhD
Moscow, Russian Federation

Mazurin Valentin Sergeevich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ovezov Aleksey Muradovich, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Rogatkin Dmitriy Alekseevich, PhD
Moscow, Russian Federation

Rudenko Mikhail Vladimirovich, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ryabtseva Alla Alekseevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ursova Nataliya Igorevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Fedorova Svetlana Ivanovna, PhD
Moscow, Russian Federation

Shatokhina Svetlana Nikolaevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2015 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISBN 978-5-98511-263-4
ISSN 2072-0505

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications. Registra-
tion certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on
December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

All articles published in this journal are protected by
copyright, which covers the exclusive rights to repro-
duce and distribute the article. No material published
in this journal may be reproduced photographically
or stored on microfilm, in electronic data base, on
video discs, etc., without first obtaining written
permission from the publisher (respective of the
copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688-3241
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru



Content

<i>Dreval' A.V.</i> Editorial: A systemic approach to prevention and treatment of obesity	6
<i>Andrianova O.L., Mirsaeva G.Kh., Fazlyeva R.M., Ibragimova L.A.</i> The role of multifactorial approach to treatment of obesity in females	8
<i>Bobrov A.E.</i> Psychopathological aspects of anorexia nervosa	13
<i>Grinevich V.B., Sas E.I., Kravchuk Yu.A., Efimov O.I.</i> Obesity: a gastroenterologist's point of view and variants of medical therapy	24
<i>Gusova Z.R., Dzantieva E.O., Khripun I.A.</i> Immunological aspects of obesity	30
<i>Krysanova V.S., Zhuravleva M.V., Dralova O.V., Rogacheva O.A., Kameneva T.R.</i> The problem of obesity and overweight in the Russian Federation and its pharmaco-economic assessment	36
<i>Misnikova I.V.</i> The role of nutrigenomics in correction of metabolic abnormalities	42
<i>Misnikova I.V., Dreval' A.V., Dzebisashvili T.G.</i> Identification of risk groups for type 2 diabetes mellitus based on FINDRISC questionnaire	46
<i>Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S., Khripaeva V.Yu., Smirnova V.O.</i> The use of multi-component therapy in the management of metabolic syndrome	51
<i>Pavlenko O.A.</i> Obesity as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease	60
<i>Pogozheva A.V., Sorokina E.Yu., Baturin A.K., Peskova E.V., Makurina O.N., Levin L.G., Aristarkhova T.V., Korosteleva M.M., Denisova N.N., Solntseva T.N., Aleshina I.V., Toboleva M.A.</i> The development of diagnostics and alimentary prevention system of non-communicable diseases	67
<i>Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V.</i> Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance	75
<i>Starostina E.G., Volodina M.N., Bobrov A.E.</i> Clinical and laboratory correlates of intelligence level (IQ) in patients with type 2 diabetes and obesity	87
<i>Troshina E.A., Mazurina N.V., Galieva M.O.</i> Development of therapeutic strategies for obesity and comorbid disorders based on observational programs: interim results of the Russian observational program PrimaVera	95
<i>Sharipova G.Kh., Saidova M.A., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E.</i> The influence of metabolic syndrome on heart abnormalities in patients with arterial hypertension	102

Almanac of Clinical Medicine. 2015 February; Supplement 1 "The Problem of Obesity"

COMPILING EDITOR

Dreval' Aleksandr Vasil'evich, MD, PhD, Prof.

SCIENCE EDITOR

Starostina Elena Georgievna, MD, PhD, Prof.



Системный подход к профилактике и лечению ожирения

Древалъ А.В.

Древалъ Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 13 08.
E-mail: dreval@diabet.ru

Ожирение следует лечить как любую другую комплексную болезнь, например, артериальную гипертонию или сахарный диабет 2-го типа. Этот, на первый взгляд, простой тезис нуждается в аргументации, поскольку значимость ожирения как медико-социальной проблемы до сих пор недооценена не только в России, но и за рубежом. Очертим основной круг проблем, возникающих перед системой здравоохранения в связи с профилактикой и лечением ожирения, и обозначим пути их решения.

Прежде всего, ожирение должно быть признано значимой медико-социальной проблемой. Известно, что распространенность артериальной гипертонии среди трудоспособного населения составляет 35%, при этом в отличие от ожирения это заболевание считается высоко социально значимым. Ожирение, которому сопутствует целый ряд болезней, существенно снижающих трудоспособность человека и качество его жизни, распространено не менее широко. Так, среди жителей Российской Федерации в возрастной группе от 18 до 65 лет частота ожирения, оцениваемого по критериям Всемирной организации здравоохранения как индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², составляет 23%, морбидного ожирения (ИМТ ≥ 40) – 2%, а избыточной массы тела (ИМТ ≥ 25) и ожирения разной степени – 69%.

По оценкам европейских экспертов, структура затрат, связанных с амбулаторным лечением ожирения, распределяется следующим образом: государственный бюджет – 36%, страховые компании – 36%, личные траты граждан – 28%. К сожалению, в России таких данных пока нет, но, скорее всего, основное бремя финансовых расходов, связанных с лечением ожирения, ложится на плечи самого больного.

Мало того что лечению ожирения не уделяется должного внимания, оставляет желать лучшего и само качество оказания медицинской помощи. По данным опроса, проведенного среди пациентов, получавших лечение у врачей общей практики во

Франции, считающейся европейским лидером по профилактике и лечению этого заболевания, качество медицинской помощи, включая результаты лечения и объемы государственного и страхового финансирования, было признано неудовлетворительным. Анкетирование врачей общей практики, роль которых в управлении проблемой ожирения первостепенна, позволило выявить следующие аспекты:

- недостаточная информированность пациентов и врачей по проблеме ожирения;
- недооценка медицинской значимости ожирения со стороны общественности и организаторов здравоохранения;
- нехватка как специалистов, так и центров для лечения ожирения:
 - нет официально признанных специалистов по ожирению,
 - число больных с ожирением на 1 врача, специализирующегося на лечении ожирения, сильно варьирует и составляет до 100 тысяч,
 - 1 центр по лечению ожирения на 5 млн населения;
- ограниченность возможности индивидуального консультирования больных с ожирением – такую консультацию можно получить только у психолога и специалиста по питанию;
- малое использование метода группового лечения ожирения (школы для больных ожирением);
- недостаточная доступность препаратов для лечения ожирения (орлистат, сибутрамин, аналоги глюкагоноподобного пептида-1) по причинам относительно высокой стоимости препаратов и малой доли компенсации со стороны государства (10–15% от реальной стоимости лечения этими препаратами);
- низкая доступность бариатрических центров;
- отсутствие национального руководства по ведению пациентов с ожирением;
- недостаточность времени и объемов финансирования, выделяемых на консультирование пациента с ожирением;

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



- плохая мотивированность и комплаентность больных ожирением;
- недостижение терапевтической цели – должного снижения массы тела – у большинства пациентов;
- низкая представленность проблемы ожирения в учебных курсах на этапах получения как высшего медицинского, так и последилового образования.

Исходя из вышесказанного, можно сделать следующее заключение. Эффективная система профилактики и лечения ожирения требует интегрального, системного подхода, который предусматривает организацию ведущего центра по ожирению, подготовку специалистов по ожирению, обучение и подготовку других врачей-специалистов, сталкивающихся с этой проблемой, врачей общей практики, а также немедицинского персонала, задействованного в работе с группами «контроля веса» или «здорового образа жизни».

В этой связи представляется целесообразным создать национальный Центр менеджмента ожирения. Его целями могли бы стать оказание высокоэффективного лечения ожирения, интегрирование работы медицинских центров, специализирующихся на профилактике и лечении ожирения, обеспечение образовательных программ и исследований по ожирению в России, а также разработка средств борьбы с эпидемией ожирения на национальном уровне.

Для реализации обозначенных целей Центр менеджмента ожирения мог бы решать две основные задачи. Первая – внедрение эффективных программ менеджмента ожирения, базирующихся на 5 основных компонентах: низкокалорийная диета, повышение физической активности, модификация поведения, лекарственная терапия, бариатрическая хирургия. Вторая – внедрение многоуровневой сети менеджмента ожирения, охватывающей местные центры менеджмента ожирения, специалистов по ожирению, врачей других специальностей, врачей общей практики, клубы по менеджменту ожирения, масс-медиа (телевидение, радио, интернет, пресса и другие информационные средства).

- В такой центр могли бы направляться больные:
- для подбора эффективного комплексного лечения, включающего индивидуализированную диету и при необходимости лекарственные препараты, снижающие массу тела;
 - для хирургического лечения;
 - при сочетании ожирения с эндокринной и/или другой патологией, затрудняющей назначение эффективного лечения ожирения;
 - с серьезным риском для жизни/здоровья;

- с ожирением высокой степени (ИМТ > 40);
- с редкими формами ожирения (синдром Менделя, моногенное ожирение и т.п.).

В Центре менеджмента ожирения должны работать специалисты, обеспечивающие так называемый командный подход к лечению этого сложного многопланового заболевания: терапевты (подготовленные для ведения пациентов с ожирением), диетологи/терапевты-нутриционисты, эндокринологи, бариатрические хирурги, психологи/психиатры/психотерапевты, генетики, социальные работники, специалисты по лечебной физкультуре/физиологи, сестры (обученные менеджменту ожирения).

Остро стоит проблема подготовки высокопрофессиональных кадров по лечению ожирения, особенно принимая во внимание отсутствие у нас и за рубежом соответствующей специальности. Группа европейских экспертов по ожирению предложила ввести такую специальность, назвав ее «обеситология» (от англ. obesity – «ожирение»), а специалиста, соответственно, «обеситолог». Таких специалистов можно было бы готовить среди интернистов, в том числе педиатров и врачей общей практики, а также среди диabetологов, эндокринологов, реабилитологов и др.

Назовем основные клинические задачи, которые должен решать обеситолог.

1. Лечение ожирения при ИМТ > 35 или при повышенном риске для здоровья.
2. Лечение ожирения, сочетающегося с другими болезнями.
3. Профилактика ожирения у лиц с избыточной массой тела и у склонных к ожирению.
4. Лечение ожирения любой степени у больного, желающего снизить массу тела.
5. Обучение лечению ожирения врачей общей практики и других медицинских работников, а также обучение волонтеров.

Таким образом, учитывая практически эпидемиологическое распространение ожирения, системное решение этой проблемы могло бы стать одной из перспективных задач отечественного здравоохранения. ☺

Dreval' Aleksandr Vasil'evich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology; Chief of Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹
 ✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
 Tel.: +7 (495) 681 13 08.
 E-mail: dreval@diabet.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Editorial: A systemic approach to prevention and treatment of obesity

Dreval' A.V.



Роль многофакторного подхода в лечении ожирения у женщин

Андрианова О.Л. • Мирсаева Г.Х. • Фазлыева Р.М. • Ибрагимова Л.А.

Андрианова Ольга Леонидовна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии¹
✉ 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 103–45, Российская Федерация.
Тел.: +7 (903) 350 48 25.
E-mail: aolrld7@yandex.ru

Мирсаева Гульчагра Ханифовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии¹

Фазлыева Раиса Мугатасимовна – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии¹

Ибрагимова Людмила Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии¹

Актуальность. Ожирение характеризуется повышенным риском сахарного диабета, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, нарушений репродуктивной системы, что диктует необходимость комплексной коррекции метаболических нарушений.

Цель – проанализировать структуру питания больных ожирением, эффективность и безопасность применения сибутрамина в качестве монотерапии и в комбинации с метформинном для формирования правильного пищевого стереотипа и уменьшения массы тела.

Материал и методы. В наблюдательное исследование были включены 82 женщины с ожирением в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст $29,7 \pm 5,7$ года). Критерии включения: женщины в возрасте от 18 до 49 лет, с окружностью талии (ОТ) более 80 см, индексом массы тела (ИМТ) выше 27 кг/м^2 , уровнем триглицеридов более $1,7 \text{ ммоль/л}$ и/или холестерина липопротеинов низкой плотности более $3,8 \text{ ммоль/л}$, и/или холестерина липопротеинов высокой плотности менее $1,29 \text{ ммоль/л}$. Критерием исключения из исследования было наличие тяжелых соматических и эндокринных заболеваний. Контрольную группу составили 35 здоровых женщин в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст $28,7 \pm 5,6$ года). Все пациенты были набраны в рамках наблюдательной программы ПримаВера.

Результаты. Анализ питания пациенток с ожирением выявил превышение его суточной энергетической ценности на 650 ± 250 ккал по сравнению с таковым у лиц с нормальными ИМТ и ОТ. Завышенные ожидания от сроков лечения и желаемой потери массы тела имелись у 71% пациенток. Для регуляции пищевого поведения 52 пациенткам был назначен Редуксин® (сибутрамин в комбинации с микрокристаллической целлюлозой) в дозе 10 мг. Остальным 30 пациенткам (24 женщинам, имевшим в анамнезе нарушения углеводного обмена во время беременности, и 6 пациенткам, родившим ребенка

весом более 4 кг) были назначены Редуксин® в дозе 10 мг и метформин в дозе 500 мг, с еженедельным повышением дозы метформина на 500 мг до итоговой дозы 1500 мг/сут. Лечение продолжалось 24 недели. Калорийность суточного рациона уменьшилась на $24 \pm 4\%$ от исходной ($p < 0,05$) на монотерапии и на $28 \pm 7\%$ от исходной ($p < 0,05$) на комбинированной терапии. Среднее уменьшение массы тела составило $8,9 \pm 1,6 \text{ кг}$ ($p < 0,05$) и $9,7 \pm 1,5 \text{ кг}$ ($p < 0,05$); ОТ – $11,4 \pm 1,8 \text{ см}$ ($p < 0,05$) и $14,1 \pm 1,5 \text{ см}$ ($p < 0,05$) соответственно. Физическая активность (по данным шагомеров) выросла на $6,9 \pm 1,8$ тыс. шагов ($p < 0,05$) в группе монотерапии и на $7,2 \pm 2,0$ тыс. шагов ($p < 0,05$) в группе комбинированной терапии. Через 24 недели терапии у 48,3% женщин повысилось либидо, у 35,4% повысилась уверенность в себе как сексуальном партнере. Нормализация менструального цикла произошла у 83,8%, восстановление овуляции – у 75,8%. Значимых побочных эффектов при приеме препарата Редуксин® 10 мг в качестве монотерапии и в комбинации с метформинном в дозе 1500 мг отмечено не было.

Заключение. Ожирение в значительной степени следует рассматривать как результат несбалансированного питания. Терапия Редуксином в дозе 10 мг и комбинированная терапия Редуксином в дозе 10 мг и метформинном в дозе 1500 мг в течение 6 месяцев привела к снижению калорийности суточного рациона, контролю пищевого поведения, целевому снижению массы тела, уменьшились нарушения репродуктивной сферы и проблемы в сексуальной жизни. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности шестимесячного курса терапии Редуксином в дозе 10 мг и комбинированной терапии Редуксином в дозе 10 мг и метформинном в дозе 1500 мг.

Ключевые слова: питание, ожирение, лечение, профилактика, сибутрамин, метформин, репродуктивные нарушения.

¹ ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Российская Федерация



Ожирение – хроническое рецидивирующее полиэтиологическое заболевание, характеризующееся избыточным отложением жира в организме [1]. Распространенность ожирения среди взрослого населения развитых стран мира составляет от 9 до 57% [2, 3], при этом среди женщин репродуктивного возраста – 25–27% [4].

Висцеральная жировая ткань в настоящее время рассматривается как практически самостоятельный эндокринный орган. В ней вырабатываются биологически активные соединения, участвующие в регуляции гомеостаза, метаболизме липидов и гормонов; синтезируются женские половые гормоны, которые, в свою очередь, контролируют липидный и углеводный обмен. Увеличение массы жировой ткани на 20% и более приводит к нарушению функционирования оси «гипоталамус – гипофиз – яичники». Ожирение отрицательно влияет на репродуктивную функцию, выступая причиной бесплодия и репродуктивных потерь. Кроме того, оно повышает риск развития рака матки, яичников, молочных желез. Инсулинорезистентность, возникающая на фоне ожирения, приводит к развитию сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, заболеваний желудочно-кишечного тракта. Так, у больных ожирением относительный риск сахарного диабета 2-го типа в 3 раза выше по сравнению с таковым в популяции в целом, риск ишемической болезни сердца – в 2–3 раза, синдрома поликистозных яичников – в 1,7–5 раз. В связи с развитием тяжелых сопутствующих заболеваний продолжительность жизни у больных ожирением сокращается в среднем на 7–12 лет [1, 5, 6, 7].

При ожирении возникает дисбаланс нейромедиаторов, регулирующих пищевое поведение. Ожирение развивается в результате превышения потребления с пищей энергии над ее расходом в организме [8]. Уменьшение массы тела на 5–10% от исходной сопровождается значительным улучшением течения сопутствующих заболеваний. Главной целью лечения ожирения является снижение риска осложнений, условием которого служит достижение целевых показателей массы тела. Одним из основных методов лечения ожирения считаются диетотерапия и увеличение физической активности, однако с их помощью не всегда удается добиться терапевтической цели. В таких случаях применяется фармакотерапия, методы которой постоянно совершенствуются. Препараты для лечения ожирения оказывают действие, направленное на уменьшение либо потребления пищи, либо всасывания жира.

Целью нашего исследования был анализ структуры питания женщин с ожирением, эффективность применения препарата Редуксин® (сIBUTрамин и микрокристаллическая целлюлоза) в качестве монотерапии и в комбинации с метформинном.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 82 женщины с ожирением в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст $29,7 \pm 5,7$ года). Критериями включения в исследование были женский пол, возраст от 18 до 49 лет, окружность талии (ОТ) более 80 см, индекс массы тела (ИМТ) выше 27 кг/м^2 , уровень триглицеридов выше $1,7 \text{ ммоль/л}$ и/или уровень холестерина липопротеинов низкой плотности выше $3,8 \text{ ммоль/л}$, и/или холестерина липопротеинов высокой плотности ниже $1,29 \text{ ммоль/л}$. Критерий исключения – наличие тяжелых соматических и эндокринных заболеваний. Контрольную группу составили здоровые женщины (35 человек) в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст $28,7 \pm 5,6$ года). Добровольное участие в исследовании подтверждалось подписанием информированного согласия. Были даны рекомендации по питанию и физическим нагрузкам.

Все пациенты проходили клинико-лабораторное обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, измерение артериального давления, оценку антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ, ОТ, обхват бедер, шеи, плеча) – исходно, на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 16-й, 20-й и 24-й неделях; проведение перорального глюкозотолерантного теста, определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности – исходно, на 12-й и на 24-й неделях.

Применялось анкетирование с использованием Голландского опросника пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire – DEBQ), опросник общего самочувствия и эмоционального благополучия, анкеты женской сексуальной функции (Female Sexual Function Index – FSFI) – исходно, на 8-й, 12-й и 24-й неделях. Проводился анализ дневника питания, физической активности (данные шагомеров), самоконтроля гликемии – исходно, на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 16-й, 20-й и 24-й неделях. Безопасность терапии оценивали с использованием анкет переносимости лечения и регистрации нежелательных явлений в рамках исследования ПримаВера. За уровень статистической

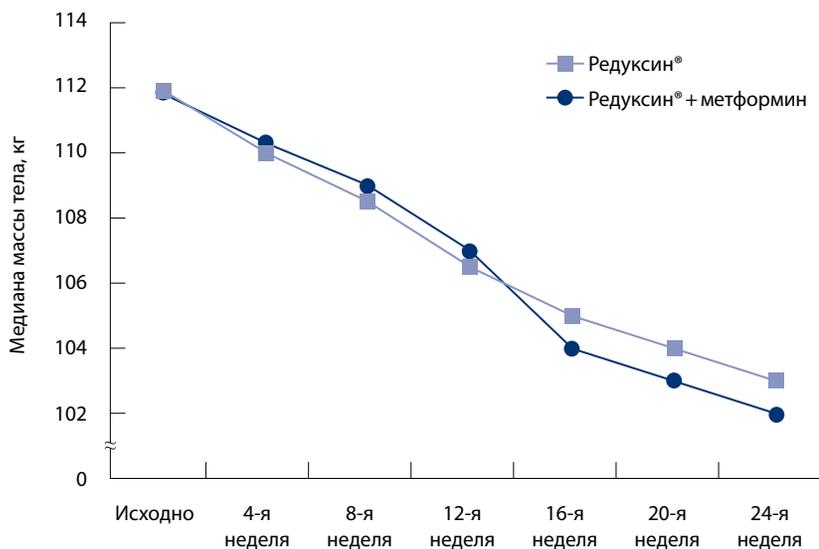


Рис. 1. Динамика массы тела на фоне терапии Редуксином и Редуксином в комбинации с метформинном

значимости в ходе статистического анализа принимали значение альфа равное 0,05.

Результаты

Анализ рациона питания пациенток с ожирением выявил превышение его энергетической ценности на 650 ± 250 ккал/сут по сравнению с таковым у лиц с нормальными ИМТ и ОТ. Кроме того, у больных ожирением отмечено избыточное потребление быстро всасывающихся углеводов, более высокое потребление животных жиров, меньшее потребление овощей и фруктов. Нерегулярно питались 86,5% пациенток с ожирением и 34% лиц без ожирения, из всех приемов пищи наиболее калорийным был ужин (66 и 43% больных соответственно). Совмещение приема пищи и другой деятельности (просмотр передач, чтение, общение) наблюдалось в 37% случаев у здоровых и у 31% лиц с ожирением (разница статистически незначима), низкая физическая активность была характерна для 29% здоровых лиц и 62% больных ожирением. У 40% лиц с нормальными значениями ИМТ и ОТ калорийность суточного рациона превышала расчетные потребности на 180 ± 70 ккал/сут, у 20% выявлено отложение жира в абдоминальной области на 4–12% больше, чем в среднем по группе, что коррелировало с низкой физической активностью.

Длительность ожирения составила от 3 до 20 лет. У 10% увеличение массы тела началось через 14 ± 2 месяца после начала регулярной половой жизни. У 60% избыточная масса тела сформировалась после первых родов. В последующем – после

вторых и третьих родов – дальнейшее увеличение массы тела произошло у 76%. У 24% масса тела ребенка при рождении превышала 4 кг, у 15% повышался уровень глюкозы во время беременности.

Завышенные ожидания от сроков лечения и желаемой потери массы тела имел 71% пациенток. Ранее 50% пациенток предпринимали попытки снижения веса с помощью ограничений в питании, нетрадиционных методов лечения, у 24% было временное снижение веса с последующим набором и превышением предыдущего значения. Желаемая потеря массы тела составляла $11,6 \pm 2,7$ кг в месяц, желаемые сроки лечения – $3,7 \pm 0,4$ месяца. Самоконтроль веса проводили 29%, умели подсчитывать калорийность пищи 10%. О неблагоприятных последствиях ожирения знали 30% пациенток. Нарушения менструального цикла имели 60%, ановуляцию – 20%, снижение либидо отмечали 66%, считали себя сексуально непривлекательными 50% женщин. У 18% на снижении веса настаивал партнер, у 24% половой партнер отсутствовал.

Пациентки вели самоконтроль с помощью дневников, где отмечали динамику суточного калоража, физических нагрузок, артериального давления, массы тела.

Для регуляции пищевого поведения и формирования правильного пищевого стереотипа обосновано применение препарата, содержащего сибутрамин – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Он снижает аппетит, повышает чувство насыщаемости, уменьшает количество потребляемой пищи, усиливает процессы термогенеза. Лечение проводили препаратом Редуксин® (сибутрамин в комбинации с микрокристаллической целлюлозой), высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности которого подтверждены в крупных клинических исследованиях [9].

Редуксин® был назначен в дозе 10 мг 52 пациенткам. Остальным 30 пациенткам (24 женщины, имевшим в анамнезе нарушения углеводного обмена во время беременности, и 6 пациенткам, родившим ребенка весом более 4 кг) Редуксин® назначили в дозе 10 мг в сочетании с метформинном в дозе 500 мг, с еженедельным повышением на 500 мг до дозы 1500 мг. Наблюдение продолжалось 24 недели.

На монотерапии калорийность суточного рациона уменьшилась на $24 \pm 4\%$ от исходной ($p < 0,05$), что не отличалось от ее снижения на комбинированной терапии ($28 \pm 7\%$ от исходной, $p < 0,05$). Среднее снижение массы тела достигло $8,9 \pm 1,6$ кг ($p < 0,05$) на монотерапии и $9,7 \pm 1,5$ кг ($p < 0,05$) на комбинированной терапии (рис. 1).



Уменьшение ОТ составило $11,4 \pm 1,8$ см ($p < 0,05$) и $14,1 \pm 1,5$ см ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2). Существенных различий в продолжительности физической активности исходно в группах по данным дневников и шагомеров не наблюдалось. Физическая активность (по данным шагомеров) возросла на $6,9 \pm 1,8$ тыс. шагов ($p < 0,05$) на фоне приема сибутрамина и на $7,2 \pm 2,0$ тыс. шагов ($p < 0,05$) в группе приема сибутрамина в сочетании с метформином (разница между группами монотерапии и комбинированной терапии статистически незначима).

Через 24 недели терапии у 48,3% женщин повысилось либидо, у 35,4% возросла уверенность в себе как сексуальном партнере. Нормализация менструального цикла произошла у 83,8%, восстановление овуляции – у 75,8%.

Результаты офисного контроля и самоконтроля артериального давления и частоты сердечных сокращений не продемонстрировали значимого увеличения этих показателей. Патологических изменений параметров электрокардиограммы после лечения сибутрамином не зарегистрировано. Достоверных различий между группами по результатам глюкозотолерантного теста и уровню HbA_{1c} не выявлено. При приеме препарата Редуксин® 10 мг значимых побочных эффектов отмечено не было. Нетяжелые побочные реакции в виде дискомфорта в абдоминальной области отмечались у 3% пациенток, получавших метформин, однако это не привело к отказу от терапии. Случаев гипогликемий по результатам самоконтроля в группе комбинированной терапии не наблюдалось.

Заключение

Ожирение в значительной степени является результатом несбалансированного питания. Терапия Редуксином в дозе 10 мг и комбинированная терапия препаратами Редуксин® в дозе

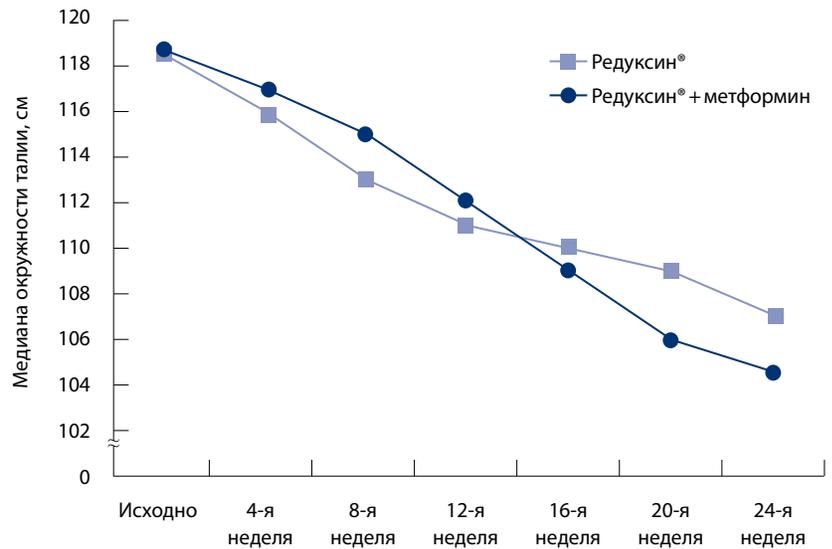


Рис. 2. Динамика окружности талии на фоне терапии Редуксином и Редуксином в комбинации с метформином

10 мг и метформин в дозе 1500 мг в течение 6 месяцев привела к снижению калорийности суточного рациона, контролю пищевого поведения, целевому снижению массы тела, уменьшились нарушения репродуктивной сферы и проблемы в сексуальной жизни. Терапия Редуксином в дозе 10 мг и комбинированная терапия препаратами Редуксин® в дозе 10 мг и метформин в дозе 1500 мг в течение 6 месяцев эффективна и безопасна.

Распространенность и неблагоприятные последствия ожирения в детородном возрасте требуют применения современных и эффективных методов коррекции. Формирование нового стиля пищевого поведения, повышение физической активности, применение патогенетических средств – основа успешного лечения ожирения и профилактики развития сахарного диабета в группах риска. ☺

Литература (References)

- Бессесен ДГ, Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Пер. с англ. М.: Бином; 2006. 240 с. (Bessesen DH, Kushner R. Overweight and obesity. Moscow: Binom; 2006. 240 p. Russian).
- Гарднер Д, Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1. Пер. с англ. М.: Бином; 2011. 464 с. (Gardner D, Shoback D. Basic and clinical endocrinology. Book 1. Moscow: Binom; 2011. 464 p. Russian).
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432-08. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека; 2008. (The normative of physiological energy and nutrient requirements for various population group of the Russian Federation. Methodical recommendations. МР 2.3.1.2432-08. Moscow: Federal Surveillance Service In the Field of Protection of Customers Rights and Human Well-Being; 2008. Russian).
- Чернуха ГЕ. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин. Consilium medicum. 2007;(6):115–8. (Chernukha GE. [Obesity as a risk factor of female reproductive disorders]. Consilium medicum. 2007;(6):115–8. Russian).
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, ред. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА; 2004. 456 с. (Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. Obesity: etiology, pathogenesis, clinical features. Moscow: MIA; 2004. 456 p. Russian).
- Барановский АЮ, Ворохобина НВ, ред. Ожирение. СПб.: Диалект; 2007. 240 с.



- (Baranovskiy AYu, Vorokhobina NV, editors. Obesity. Saint Petersburg; 2007. 240 p. Russian).
7. Чазова ИЕ, Мычка ВБ. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика; 2008. 324 с. (Chazova IE, Mychka VB. Metabolic syndrome. Moscow: Media Medika; 2008. 324 p. Russian).
8. Swinburn BA, Sacks G, Lo SK, Westerterp KR, Rush EC, Rosenbaum M, Luke A, Schoeller DA, DeLany JP, Butte NF, Ravussin E. Estimating the changes in energy flux that characterize the rise in obesity prevalence. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1723–8.
9. Аметов АС. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией Diabetes

mellipidus. Эффективная фармакотерапия. 2013; Спецвыпуск:7–11.

(Ametov AS. [Effective treatment of obesity – the way to fight the epidemic of diabetes mellipidus]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2013; Suppl:7–11. Russian).

The role of multifactorial approach to treatment of obesity in females

Andrianova O.L. • Mirsaeva G.Kh. • Fazlyeva R.M. • Ibragimova L.A.

Background: Obesity is characterized by an increased risk of diabetes mellitus, coronary heart disease, arterial hypertension and reproductive system disorders, which makes it necessary to implement multifactorial correction of metabolic disturbances.

Aim: To analyze diet intake structure of patients with obesity, efficacy and safety of sibutramine monotherapy and sibutramine/metformin combination therapy in the formation of adequate nutritional stereotypes and reduction of bodyweight.

Materials and methods: Eighty-two obese women aged 18 to 49 years (mean age 29.7 ± 5.7 years) were included into this observational study. Inclusion criteria: women aged 18 to 49 years, with waist circumference > 80 cm, body mass index (BMI) > 27 kg/m², triglyceride level > 1.7 mmol/L and/or low-density lipoprotein cholesterol > 3.8 mmol/L, and/or high-density lipoprotein cholesterol < 1.29 mmol/L. Exclusion criteria in this study were presence of severe somatic and endocrine disorders. The control group consisted of 35 healthy women aged 18 to 49 years (mean age 28.7 ± 5.6 years). All patients were recruited within the observational program PrimaVera.

Results: Analysis of dietary intake in female obese patients showed an excess of daily energy intake of 650 ± 250 kcal compared to that in subjects with normal BMI and normal waist circumference. Seventy one percent of patients had excessive expectations from treatment duration and desired weight loss. For control of their eating behavior, 52 patients were administered Reduxin® (sibutramine + cellulose microcrystalline) 10 mg daily. Other 30 patients (24 women with a history of carbohydrate metabolism disturbances during pregnancy and 6 women who had delivered babies with birth weight of above 4 kg) were administered

Reduxin® 10 mg and metformin 500 mg daily, with weekly dose increase by 500 mg to the final dose of 1500 mg daily. The treatment lasted for 24 weeks. Daily caloric intake decreased by $24 \pm 4\%$ from baseline ($p < 0.05$) on monotherapy and by $28 \pm 7\%$ from baseline ($p < 0.05$) on combination therapy. Average weight loss comprised -8.9 ± 1.6 kg ($p < 0.05$) under monotherapy and 9.7 ± 1.5 kg ($p < 0.05$) under combination therapy. Reduction in waist circumference amounted to 11.4 ± 1.8 cm ($p < 0.05$) under monotherapy and 14.1 ± 1.5 cm ($p < 0.05$) under combination therapy. Physical activity (data from pedometers) increased by 6.9 ± 1.8 thousand steps ($p < 0.05$) in the monotherapy group and 7.2 ± 2.0 thousand steps ($p < 0.05$) in the combination therapy group. After 24 weeks of treatment 48.3% of females had their libido increased, 35.4% reported an increase in their self-consciousness as a sexual partner. Menstrual cycle was normalized in 83.8% of patients and restoration of ovulation in 75.8%. There were no significant adverse effects with Reduxin® 10 mg monotherapy and its combination with metformin 1500 mg.

Conclusion: Obesity should be considered mostly as a result of imbalanced dietary intake. Treatment with Reduxin® 10 mg and combination therapy with Reduxin® 10 mg and metformin 1500 mg for 6 months resulted in reduction of daily caloric intake, control of eating behavior, target weight loss, reduced abnormalities in reproductive system and sexual problems. The results obtained indicate that 6 months of Reduxin® 10 mg and combination therapy with Reduxin® 10 mg and metformin 1500 mg are effective and safe.

Key words: nutrition, obesity, treatment, prevention, sibutramine, metformin, reproductive disorders.

Andrianova Olga Leonidovna – PhD, Associate Professor, Chair of Intermediate Course of Internal Medicine¹

✉ 103–45 Dostoevskogo ul., Ufa, 450005, Russian Federation.
Tel.: +7 (903) 350 48 25.
E-mail: aolrld7@yandex.ru

Mirsaeva Gul'chagra Khanifovna – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Intermediate Course of Internal Medicine¹

Fazlyeva Raisa Mugatasimovna – MD, PhD, Professor, Chair of Intermediate Course of Internal Medicine¹

Ibragimova Lyudmila Aleksandrovna – MD, PhD, Professor, Chair of Intermediate Course of Internal Medicine¹

¹ Baschkir State Medical University; 3 Lenina ul., Ufa, 450000, Russian Federation



Психопатологические аспекты нервной анорексии

Бобров А.Е.

Бобров Алексей Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом консультативной и дистанционной психиатрии¹

✉ 107076, г. Москва, ул. Потешная, 3/10, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 963 76 84.
E-mail: bobrov2004@yandex.ru

Распространенность нервной анорексии среди женщин составляет 0,5%, а смертность от этого расстройства достигает 5–17%. Психопатологическая структура нервной анорексии определяется нарушениями поведения, а также патологией потребностно-волевой сферы, мышления и восприятия. Кроме того, психические нарушения при этом заболевании проявляются в сфере эмоциональной регуляции, в личностных особенностях и самосознании. Ключевой психопатологической характеристикой больных нервной анорексией служит недостаточная когнитивно-личностная

дифференциация, которая обуславливает нарушения самосознания и образа «Я». Нервная анорексия должна дифференцироваться с депрессией и расстройствами шизофренического спектра. Ее этиопатогенез сопряжен как с наследственными, так и с психосоциальными факторами. Большое значение имеют психоэндокринные нарушения, однако их роль остается мало изученной.

Ключевые слова: нервная анорексия, психические расстройства, расстройства личности, когнитивные нарушения, психоэндокринология.

Нервная анорексия – психическое расстройство, характеризующееся неприятием пациентом своего телесного образа и выраженным стремлением к его коррекции при помощи ограничений в приеме пищи, создания препятствий для ее усвоения или стимулирования метаболизма.

Распространенность и медико-социальная значимость

Распространенность нервной анорексии существенно зависит от происходящих в мире культурных и экономических сдвигов. Частота этого расстройства по крайней мере в странах

Европы остается относительно стабильной [1] и среди женщин в возрасте от 15 до 40 лет составляет примерно 0,5% [2]. Нервную анорексию регистрируют у пациентов обоих полов и разного возраста. Однако наиболее уязвимой группой являются женщины в возрасте от 15 до 20 лет, на долю которых приходится около 40% всех больных [1, 3]. Нервная анорексия – серьезное заболевание. От 5 до 17% таких больных умирают [4], причем около 20% из них совершают суицид [5].

Нервная анорексия нередко сочетается с другими формами расстройств приема пищи или трансформируется в них, прежде

¹ Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России; 107076, г. Москва, ул. Потешная, 3/10, Российская Федерация



Структура психопатологических нарушений при нервной анорексии

всего – в нервную булимию. При этом возможна и обратная трансформация. В результате общая распространенность расстройств этого спектра достигает у женщин 5%.

Диагностические критерии

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделены следующие диагностические критерии нервной анорексии [6]:

1. Масса тела равна ожидаемому значению или меньше его на 15%, а индекс массы тела¹ составляет 17,5 или ниже. Для больных в пубертатном возрасте необходимо сделать коррекцию на то, что в период роста пациент не в состоянии набрать необходимый вес.

2. Потеря массы тела вызывается самим пациентом за счет ограничения приема пищи, индуцирования рвоты, приема слабительных средств, препаратов, подавляющих аппетит, и/или диуретиков, а также чрезмерных физических упражнений.

3. Искажение образа своего тела принимает специфическую психопатологическую окраску, при которой сохраняется сильный страх перед избыточным весом. Как следствие пациент считает допустимой для себя лишь низкую массу тела.

4. Наличие эндокринных нарушений, в том числе дисфункций гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, проявляющихся у женщин аменореей (исключение: вагинальные кровотечения

на фоне заместительной гормональной терапии), у мужчин – потерей полового влечения и потенции. Могут отмечаться повышение уровней соматотропного гормона и кортизола, изменение периферического метаболизма тиреоидных гормонов, а также аномалии секреции инсулина.

5. В пубертатном возрасте возможна задержка полового созревания (прекращение роста тела, недоразвитие грудных желез и первичная аменорея у девочек, ювенильность гениталий у мальчиков). При выздоровлении пубертатный период может завершаться нормально, но менархе наступает поздно.

Психопатологическая структура

Приведенные диагностические критерии отражают только самые общие и внешние проявления нервной анорексии. Ее клиническую сущность не следует сводить к нарушениям приема пищи и пищевого поведения, как это нередко происходит. Более того, патологическое снижение массы тела при нервной анорексии нельзя отождествлять с попытками обычной косметической коррекции внешности. Ключевая проблема пациента с нервной анорексией – болезненное нарушение восприятия собственного тела, а точнее, телесного образа «Я». Корни этого расстройства находятся в структуре личности и психологических механизмах оценки реальности. Происхождение психических нарушений при нервной анорексии связано как с наследственными факторами, так и с особенностями индивидуального развития и обусловлено сильным влиянием окружающей среды.

Нервная анорексия характеризуется широким спектром нарушений и симптомов, которые проявляются в поведении, потребностно-волевой сфере, мышлении, восприятии, а также в сфере аффектов (рисунок). Большое значение имеет патология личности и самосознания.

Нарушения поведения

В структуре психопатологических нарушений при нервной анорексии прежде всего следует выделить уровень поведения. Наиболее яркими и очевидными симптомами расстройств поведения выступают сознательные ограничения в приеме пищи и жидкости (чрезмерная приверженность каким-либо диетам, ограничения по объему или составу пищи, сокращение частоты питания) или полный отказ от приема пищи. Иногда пациенты для уменьшения чувства голода прибегают к приему химических соединений, подавляющих аппетит. Поскольку к этой

¹ Индекс массы тела рассчитывается по формуле: масса тела (кг) / рост² (м)



категории в первую очередь относятся психостимуляторы, включая тонизирующие смеси, крепкий чай и кофе, то нередко в результате их приема у больных развиваются своеобразные формы аддиктивного поведения.

Подчеркнем: ограничения приема пищи – облигатный признак нервной анорексии. Он выявляется у всех больных, несмотря на нередкие попытки его скрыть или замаскировать. Так, многие пациенты пытаются обосновать свой отказ от приема пищи плохим самочувствием после еды, слабым пищеварением или отсутствием чувства голода. Они связывают строгую диету с подозрением на наличие диабета, якобы имеющейся у них склонностью к запорам, повышенному газообразованию или пищевой аллергией. Тем не менее все эти декларируемые причины не являются главными. Здесь речь идет о неудовлетворенности своим внешним видом и попытках больных противодействовать «полнящим», на их взгляд, эффектам приема пищи.

Вместе с тем встречаются больные, которые придерживаются строгих диетических ограничений вследствие опасений перед полнотой как фактором, неблагоприятным для их здоровья. Сюда относятся случаи так называемой орторексии, когда пациенты сохраняют болезненную убежденность в необходимости придерживаться «правильной» или «специально подобранной» диеты. При этом отмечается несомненная близость к состояниям, известным в психиатрии как «ипохондрия здоровья». По причине более благоприятного соматического прогноза такие расстройства следует отличать от нервной анорексии.

Из других нарушений поведения при нервной анорексии назовем попытки больных ускорить метаболизм и увеличить энергетические затраты организма. С этой целью они прибегают к истощающим физическим упражнениям, бегу, стоянию после еды, а также использованию некоторых гормональных и стимулирующих препаратов. Сюда же можно отнести «увлечение» баней и теплой одеждой как средствами, способствующими увеличению потоотделения. Особенно часто такие нарушения поведения встречаются у спортсменок и профессиональных танцовщиц.

Еще одним широко распространенным симптомом нервной анорексии является искусственно вызываемая рвота. Пациенты провоцируют рвотный акт сразу после еды или спустя некоторое время, как только им удастся уединиться. Такая форма поведения нередко отмечается

в социальных ситуациях, когда в силу тех или иных обстоятельств пациенты вынуждены принимать пищу совместно с другими людьми. Рвота может индуцироваться механически с помощью безусловного рвотного рефлекса, но нередко, по словам больных, она возникает как бы «непроизвольно» или «по привычке». В таких случаях обычно речь идет о специфических формах психогенной или условнорефлекторной рвоты. Близким к индуцированной рвоте симптомом является индуцированная диарея и несколько реже диурез. У пациенток с этой симптоматикой вырабатывается устойчивый патологический стиль приема слабительных или мочегонных средств для снижения массы тела. Аналогичным целям служат и практикуемые некоторыми больными «очистительные» промывания желудка или клизмы.

К важным проявлениям поведенческих нарушений при нервной анорексии следует отнести так называемые пищевые эксцессы, или пищевые «запой». Они характеризуются потреблением больших количеств пищи за относительно короткий промежуток времени. В ходе пищевых эксцессов больные не в состоянии произвольно контролировать прием пищи, выбирать продукты. Они поедают их чрезвычайно быстро, как правило, в одиночестве, стараясь скрыть свое поведение от других людей. Возникновение и поддержание пищевых эксцессов не сопряжены с естественным чувством голода. Пациенты описывают свое желание принимать пищу как способ успокоиться, снять напряжение, отвлечься, «заесть» тревогу или недовольство. У некоторых начало эксцесса провоцируется желанием вознаграждать себя или отдохнуть. Часто причиной пищевых эксцессов выступает психологическая фиксация на вопросах, связанных с едой, а также неспособность справиться с желанием поесть, постоянная скука [7]. Пищевые эксцессы, как правило, сопровождаются тяжелыми эмоциональными переживаниями. После очередного эпизода «запоя» пациенты испытывают к себе презрение, отмечают сильную подавленность, возникновение чувства вины и даже суицидальных мыслей. Обычно пищевые эксцессы не связаны с рвотой, приемом слабительных средств и усиленной физической активностью. Однако их могут провоцировать стрессовые события. Часто подобные состояния развиваются перед сном или во время ночных пробуждений и чрезвычайно редко в состоянии активности и полного бодрствования. Важным элементом пищевых эксцессов выступает определенное сужение

сознания с абсорбцией, деперсонализационно-дереализационными явлениями и даже амнезиями. Все это указывает на диссоциативный характер феномена и его тесную связь с хроническим психическим стрессом.

Пищевые эксцессы не являются обязательным компонентом нервной анорексии. Вместе с тем этот поведенческий синдром указывает на общность патогенеза нервной анорексии и булимии и отражает нарушение важных психофизиологических механизмов, обеспечивающих взаимодействие метаболических процессов и поведения. Подтверждением тому служит возникновение пищевых эксцессов у исходно здоровых лиц, подвергавшихся голоданию [8]. Наличие пищевых эксцессов при нервной анорексии может свидетельствовать о неблагоприятном течении заболевания либо о его трансформации в булимию.

Нарушения поведения при анорексии представляют собой проявление патологического личностного стиля. Для него характерен контроль над субъективным психическим состоянием, который достигается посредством ограничения приема пищи, ускорения метаболизма и усиления эвакуаторных функций желудочно-кишечного тракта. У больных нервной анорексией выделяют две разновидности поведенческого стиля: ограничительную и очистительную. При первом варианте в поведении пациентов преобладают действия, направленные на ограничение приема пищи по объему и энергетической ценности, при втором варианте – на вызывание рвоты, диареи и на усиленный расход энергии. Очистительный вариант нервной анорексии обычно имеет более тяжелое течение и сопровождается более выраженными и быстро наступающими соматическими осложнениями, а также более глубокими психопатологическими расстройствами в виде тревоги, депрессии и патологии личности.

У больных нервной анорексией могут наблюдаться нарушения поведения, носящие викарный, гиперкомпенсаторный или предрасполагающий характер и которые можно описать как условно взаимосвязанные с анорексией. Прежде всего, к ним следует причислить дисфункциональные внутрисемейные и межличностные стереотипы взаимоотношений. Встречаются также такие относительно неспецифические патологические формы поведения, как разнообразные аддикции, клептомания, эксплозивность, сексуальные нарушения, компульсии, ипохондрия и др. Для многих больных нервной анорексией

характерен психофизический инфантилизм с задержкой сексуального развития и формирования полоролевой идентичности. Часто встречается повышенная взрывчатость и конфликтность, нередко отмечается развитие поведенческих аддикций (в особенности связанных с физическими упражнениями).

Нарушения потребностно-волевой сферы

При описании нарушений в потребностно-волевой сфере у больных нервной анорексией выделяют первичные инстинктивные нарушения и вторичные нарушения социально-психологических потребностей. Считается, что инстинктивные потребности у больных нервной анорексией не подавляются, они только искажаются за счет глубоких изменений в сфере вторичных психосоциальных потребностей. В частности, голодание у больных анорексией обусловлено не отсутствием витальной потребности в пище и жидкости, а ее вторичной трансформацией за счет усиления потребности в безопасности и принятии социальным окружением. Отсюда у таких пациентов, особенно на начальных стадиях формирования расстройства, повышенное стремление следовать идеализированным социальным стандартам красоты, а также чрезмерное внимание к физиологическим функциям и соматическому здоровью.

Важно подчеркнуть, что во многих клинических ситуациях у пациентов с нервной анорексией наблюдается усиление пищевой потребности, которое блокируется еще большим конкурирующим усилением других потребностей. При этом усиление потребности в пище обычно выражается не прямо, а через иные смещенные виды деятельности. В качестве примера назовем склонность больных «закормливать» родственников, а также домашних животных [9]. Деятельность, связанная с диетологией и поддержанием «здорового образа жизни», для многих больных нервной анорексией становится в жизни определяющей.

Усиление потребностей в безопасности и принятии социальным окружением обычно проявляется в своеобразном стиле поведения, который характеризуется настороженной недоверчивостью, эмоциональной отстраненностью и в то же время – несамостоятельностью, стремлением к одобрению, поиском психологической защиты и поддержки. У этих больных можно наблюдать избирательно повышенную психологическую открытость, а также тенденции к психологическому симбиозу и идеализации. При этом часто



отмечается негативное отношение к близким и окружающим, склонность к импульсивным реакциям протеста, отказа и обвинения, обесценивание и осуждение ранее идеализированных фигур.

Многим пациентам с нервной анорексией свойственна выраженная психологическая незрелость, проявляющаяся в запаздывании созревания целого ряда потребностей и побуждений. В результате страдает не только формирование сбалансированного отношения к реальности, но и овладение социально приемлемыми способами достижения жизненных целей. Все это сочетается с обостренной чувствительностью и неудовлетворенностью, возрастанием общего эмоционального напряжения.

Патология влечений при нервной анорексии клинически проявляется расстройствами личности. Нарушения в потребностно-волевой сфере могут также проявляться в форме злоупотребления алкоголем (14–19% больных) и психоактивными веществами (6–14% больных). При этом химические зависимости особенно часто отмечаются у пациентов с очистительным вариантом анорексии и пищевыми эксцессами [10]. Кроме того, у больных с анорексией повышен уровень агрессивности [11]; более 16% пациентов с этим диагнозом совершали попытки суицида [12]. Установлена связь между анорексией и снижением сексуального влечения [13, 14, 15]. Часто нервная анорексия сочетается с трихотилломанией, клептоманией. У ряда пациентов отмечается повышенная склонность к курению, употреблению кофеина и шоколада.

Нарушения мышления и восприятия

Важнейшим компонентом психопатологического состояния больных нервной анорексией являются когнитивные расстройства, центральным из которых считается синдром дисморфомании [9]. Этот синдром представляет собой сочетание искаженного восприятия собственного тела с идеаторной продукцией в виде сверхценных или навязчивых идей уродства. У ряда таких пациентов отмечаются серьезные нарушения способности к эмпатии, во многих случаях наблюдается пониженная способность к распознаванию чувств. Перечисленные симптомы нередко сопровождаются тревогой или стойким психологическим напряжением.

Дисморфоманические проявления при анорексии имеют два основных варианта. Первый вариант – сверхценная анорексия – характеризуется стойкой убежденностью пациента

в наличии физического несовершенства и сопровождается насыщенным аффектом напряжения, недовольства, а также неприятием малейших попыток разубеждения со стороны. Вторым вариантом – обсессивная анорексия – определяется постоянными сомнениями и колебаниями пациента в отношении правильности своего поведения. У многих возникает чувство болезни и частичное осознание патологического характера присущего им стиля поведения. Отношение к ограничению приема пищи носит характер тревожных колебаний. Время от времени варианты переходят друг в друга, но первый вариант оказывается более устойчивым и одновременно более неблагоприятным в прогностическом отношении.

Причиной стойкой убежденности пациентов в наличии у них избыточного веса или неправильного распределения жировых тканей является несоответствие реальности внутреннего образа тела. Эти нарушения, по всей видимости, обусловлены особой функциональной организацией когнитивной сферы, характеризующейся недостаточной дифференциацией и подвижностью систем репрезентации смысловых конструкторов, а также повышенной склонностью к диссоциативным состояниям [16]. В частности, некоторые исследователи связывают неприятие своего тела у больных анорексией с их неспособностью адаптировать систему оценок образа своего тела к его изменяющейся конфигурации в период пубертата и юности [17].

Исследования когнитивных нарушений при нервной анорексии в настоящее время проводятся в двух направлениях. Первое из них – нейроркогнитивное, оно базируется на нейропсихологической методологии и ориентировано на поиск взаимосвязей между когнитивными дисфункциями и топическими или системно-структурными нарушениями в деятельности мозга. Второе направление можно обозначить как когнитивно-личностное. Оно ориентируется на рассмотрение универсальных психологических закономерностей и стилей познавательной деятельности личности в целом. При нервной анорексии отмечаются разнообразные нейроркогнитивные нарушения, обычно имеющие легкую или умеренную степень выраженности. К ним относятся несбалансированность внимания и оценок, дефицит мышления и памяти, недостаточная когнитивная гибкость и др. Эти нарушения могут создавать основу для характерного когнитивного сдвига, в результате которого у больных формируется предвзятое отношение

к проблемам внешности и приема пищи. Вместе с тем нейрокогнитивный подход не дает ответа на происхождение когнитивного сдвига при нервной анорексии, а только описывает условия, предрасполагающие к его возникновению [18].

Между тем клинический опыт свидетельствует, что больные нервной анорексией значительную часть времени погружены в мысли и переживания, связанные с контролем над приемом пищи, весом и формой тела. Для объяснения этого феномена в рамках когнитивно-личностного направления используется понятие когнитивной схемы, которая определяет характер отбираемой индивидуумом информации и ее субъективную интерпретацию. Как показывают клинические и экспериментально-психологические исследования, у больных нервной анорексией происходит формирование дисфункциональной когнитивной схемы. Под ее влиянием самооценка, идентичность и построение деятельности начинают определяться совокупностью отношений к пище, весу и форме тела [19]. Такая схема существенно обедняет Я-концепцию и придает ей дисгармоничную направленность. Сохранению дисфункциональной когнитивной схемы способствуют два механизма. Один из них – механизм патологических руминаций (стереотипно повторяющиеся мысли, связанные с предметом озабоченности, возникновение которых не вызвано объективными требованиями ситуации и не способствует продуктивному разрешению имеющихся проблем) [20]. Второй – это избегание переживаний (активное обесценивание нежелательных мыслей, чувств и телесных ощущений, а также усилий по контролю над ними) [21].

При нервной анорексии имеют место оба психологических механизма, причем на клиническом уровне складывается впечатление, что механизм руминаций преобладает при обсессивной форме анорексии, а избегания переживаний – при сверхценной. С учетом сказанного лечение данного расстройства должно быть нацелено на поиск способов «выхода» из дисфункциональной когнитивной схемы [22].

Нарушения эмоциональной регуляции

Большую роль в выработке и поддержании психологических механизмов при нервной анорексии играют патологические эмоциональные состояния, а также нарушения процессов эмоциональной регуляции, которые обычно рассматриваются в рамках синдрома аффективных расстройств.

По данным литературы, нервная анорексия в 20–89% случаев сочетается с большим

депрессивным расстройством, а в 55–60% – с тревожными расстройствами [23, 24, 25, 26]. Частота коморбидности нервной анорексии с биполярным расстройством также повышена [27]. В сравнении со здоровыми лицами у пациентов с нервной анорексией существенно чаще выявляются генерализованное тревожное расстройство детского возраста, сепарационная тревога, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство [28]. Родственники больных анорексией достоверно чаще страдают тревожными расстройствами, чем в среднем в популяции [29]. Тревожные расстройства рассматриваются как фактор риска развития нервной анорексии: так, наличие обсессивно-компульсивного расстройства в подростковом возрасте с высокой достоверностью позволяет предсказать развитие нервной анорексии к 30 годам [30]. Все это позволяет отнести нервную анорексию к спектру обсессивно-компульсивных расстройств [31].

Существуют несомненные феноменологические различия между депрессивными состояниями при нервной анорексии и классическими депрессивными состояниями. В частности, депрессия при нервной анорексии характеризуется большей выраженностью враждебности и тревоги, чем при большом депрессивном расстройстве. Несмотря на очевидную связь между расстройствами тревожно-депрессивного круга и расстройствами приема пищи, назначение антидепрессантов при лечении депрессии у больных нервной анорексией зачастую не дает существенного клинического эффекта. Это заставляет задуматься о том, что патогенетические пути формирования депрессии при анорексии и аффективных расстройствах различны. Возникновение депрессии при анорексии можно объяснить влиянием физического состояния и голодания на настроение, однако определенных и однозначных данных, подтверждающих это предположение, пока нет. Имеющаяся же информация противоречива и не позволяет прийти к каким-либо конкретным заключениям [32].

Таким образом, при нервной анорексии речь идет не о простом сочетании аффективных расстройств с расстройствами приема пищи, а о преморбидно присущих таким пациентам нарушениях в сфере регуляции аффекта. Важным их проявлением служит характерная для больных анорексией алекситимия, то есть нарушение способности распознавать, выражать и обозначать как собственные эмоциональные состояния, так и эмоции окружающих



[33]. Экспериментально было подтверждено, что больные нервной анорексией распознают социальные эмоции хуже здоровых лиц. При этом выраженность алекситимии оказывает негативное влияние на терапевтический прогноз заболевания [34]. Клиницистами давно замечено, что при нервной анорексии блокируются эмоции гнева и отвращения. В этом отношении такие пациенты напоминают больных аутизмом, шизофренией и депрессией [35].

С учетом сказанного резонно допустить, что нарушения эмоциональной регуляции у больных, предрасположенных к нервной анорексии, способствуют возникновению депрессии. В свою очередь, это может создавать условия для нарушений социального познания и формирования характерной для нервной анорексии неадекватной когнитивной схемы.

Расстройства личности и самосознания

По данным систематических исследований, у 20–50% пациентов с анорексией обнаруживаются явные или вероятные расстройства личности. При этом при ограничительном варианте анорексии чаще отмечается обсессивно-компульсивный тип расстройств личности (в 22% случаев), тогда как при очистительном варианте – пограничный (у 25% больных) [36]. Вместе с тем отнюдь не все пациенты с нервной анорексией страдают развернутыми расстройствами личности. В этом отношении ключевую роль играют отдельные личностные особенности, которые делают индивидуума психологически повышено уязвимым. Среди таких личностных черт, присущих больным нервной анорексией, следует назвать перфекционизм – склонность уснаивать нереалистично завышенные стандарты и стремиться к их достижению вопреки неблагоприятным последствиям [37]. Высокая степень перфекционизма сохраняется у пациентов с нервной анорексией даже после восстановления нормальной массы тела.

Для больных нервной анорексией характерны также такие обсессивно-компульсивные черты личности, как склонность к сомнениям, перепроверкам, потребность в симметрии и точность. Ретроспективный анализ данных взрослых пациентов с нервной анорексией и булимией показал, что наличие в детском возрасте обсессивно-компульсивных проявлений позволяет предсказать возникновение нервной анорексии в подростковом и юношеском возрасте [38].

К другим характерным для больных нервной анорексией личностным особенностям

относятся нарциссизм, социотропность и автономия. Нарциссизм отражает патологическую озабоченность своим внешним видом и впечатлением, производимым на окружающих. Социотропность характеризуется потребностью быть принятым и получать одобрение социальной среды. Автономия проявляется независимостью, контролем и стремлением к достижениям [39]. Несмотря на очевидную противоречивость, нарциссизм, социотропность и автономия специфическим образом сочетаются у многих пациентов с нервной анорексией. В результате личностный портрет таких больных определяется стремлением демонстрировать собственную исключительность, игнорируя требования реальности, добиваться восхищения и принятия со стороны окружающих.

Названные личностные черты с постоянством отмечаются у больных анорексией, однако специфику этому расстройству все же придают особенности направленности личности (как совокупности доминирующих мотивов поведения), а также преобладающие механизмы идентификации, характеризующиеся ориентацией на внешние телесные проявления и соответствие социальным стандартам. Нозологически специфичная для нервной анорексии направленность на самоконтроль в сфере приема пищи, не критичное отношение к собственному телесному образу, нарушения коммуникации и неадекватная регуляция аффекта указывают на ведущую роль при этом расстройстве глубоких когнитивных сдвигов. Именно они, исходя из имеющихся сегодня научных представлений, очевидно, затрагивают ряд сопряженных областей психики, к которым относятся исполнительные функции, социальное познание и самоосознание. Конкретизация этих представлений, выделение соответствующих когнитивных личностных стилей и соотнесение их с имеющимися психопатологическими категориями имеют большое значение как для совершенствования диагностики нервной анорексии, так и для разработки адекватных методов терапии.

Дифференциальная диагностика

Нервную анорексию необходимо различать с другими психическими расстройствами, в первую очередь с депрессией, которая может сопровождаться отказом от еды, резким снижением массы тела и эндокринными нарушениями. Однако при депрессии отсутствуют искажение образа тела, форсированная рвота и стремление

к чрезмерным физическим упражнениям. У пациентов с депрессией, как правило, сохраняется стремление преодолеть отсутствие аппетита, тошноту и запоры.

Нервная анорексия нередко сочетается с большой депрессией и тревожными расстройствами. Симптоматика этого заболевания может встречаться при шизофрении и шизотипическом расстройстве. Анорексия часто развивается на фоне нарушений индивидуального развития и расстройств личности, которые могут существенно ухудшать прогноз общего состояния. Дифференциация этого состояния осуществляется на основании изучения анамнеза и особенностей клинической картины, при этом большое значение имеют причины психосоциальной декомпенсации, наличие бредовых идей, галлюцинаций, сложная динамика индивидуального психологического развития, фазность и выраженность аффективных нарушений. Важно также иметь в виду, что многие из перечисленных расстройств имеют с нервной анорексией ряд общих звеньев патогенеза. В таких случаях оправдан диагноз сочетанного расстройства. Например, при

шизофрении нервная анорексия может рассматриваться как дополнительный или сопутствующий синдром.

Этиопатогенез

В последние годы наиболее широкое распространение получила полиэтиологическая модель возникновения анорексии. Специальные расчеты показывают, что наличие риска по этому заболеванию в большей части случаев определяется наследственными факторами [3]. Наряду с ними большое значение придается социальным, культурным и семейным факторам. Немаловажное место занимают стрессовые события, а также распространение через масс-медиа неадекватных стереотипов красоты.

Одна из часто высказываемых точек зрения на нервную анорексию связывает ее с гипоталамической дисфункцией. Эта гипотеза подтверждается тем, что у многих пациенток на фоне уменьшения массы тела отмечаются нарушения менструального цикла, а его восстановление наступает вслед за нормализацией массы тела. Возобновление менструаций ассоциируется

Нейроэндокринные изменения при нервной анорексии и экспериментальном голодании (адаптировано по [37])

Показатель	Уровень гормона	
	нервная анорексия	экспериментальное голодание
Кортикотропин-рилизинг-гормон	Повышен	Повышен
Кортизол плазмы крови	Слегка повышен в утренней временной точке. Суточные колебания сглажены	Слегка повышен в утренней временной точке. Суточные колебания сглажены
Лютеинизирующий гормон	Снижен	Снижен
Фолликулостимулирующий гормон	Снижен	Снижен
Соматотропный гормон	Нарушена регуляция секреции. Повышен базальный уровень, отмечается ограниченный ответ в фармакологических пробах	Нарушена регуляция секреции
Тироксин	Нормальный или слегка понижен	Нормальный или слегка понижен
Трийодтиронин	Слегка понижен	Слегка понижен
Тиреотропный гормон	Нормальный. Ответ тиреотропного гормона на тиреотропин-рилизинг-гормон отсрочен или сглажен	Нормальный. Ответ тиреотропного гормона на тиреотропин-рилизинг-гормон отсрочен или сглажен
Инсулин	Замедленная секреция на прием пищи	Н/д
Серотонин	Повышение функции при восстановлении массы тела	Н/д
Норадреналин	Сниженный оборот	Сниженный оборот
Дофамин	Сглаженный ответ на фармакологические пробы	Н/д

Н/д – нет данных



с отчетливым психологическим улучшением на фоне нормализации массы тела.

В ходе нескольких исследований показано, что в генезе нервной анорексии большую роль играют центральные нейрогормональные и нейромедиаторные механизмы, взаимодействие между которыми разворачивается на уровне ядер гипоталамуса и других подкорковых структур [37, 40, 41, 42]. Эти структуры участвуют в регуляции аппетита, метаболизма, нейробиологических процессов и функциональных систем, определяющих поведение и тесно связанных с когнитивным контролем над приемом пищи. Вместе с тем многие из нейрогормональных эффектов, фиксируемых у больных нервной анорексией, воспроизводятся в условиях экспериментального голодания у здоровых людей (таблица). Это свидетельствует о том, что не следует переоценивать роль собственно биологических механизмов патогенеза анорексии. Скорее всего, значительная часть нейроэндокринных сдвигов, регистрируемых у этой категории пациентов, имеет вторичный характер, производный от функциональных изменений на более высоких уровнях центральной нервной системы.

Для понимания природы нарушений влечений при нервной анорексии необходимо учитывать, что пищевая потребность является результатом взаимодействия множества различных нейрохимических, физиологических и психосоциальных процессов. Потребность в приеме пищи поддерживается целым рядом психологических и физиологических механизмов, например, условнорефлекторной реактивностью на вид, запах и вкус пищи. Важнейшими регуляторами приема пищи выступают социальные детерминанты в форме традиций и социальных норм. Большую роль играют метаболические и гормональные изменения, обусловленные биологическими ритмами, физической активностью и приемом пищи. Указанные процессы, преломляясь в деятельности разнообразных функциональных систем мозга, создают основу биологической регуляции поведения, ассоциированного с поиском и потреблением пищи и жидкости.

Нейрохимические сигналы, активирующие пищевое поведение, могут быть сопряжены с широким спектром окислительных реакций, изменениями доступности глюкозы крови, уровнем нейротрансмиттеров мозга (нейропептид Y и др.). Очевидно, что значимую функцию в этих процессах выполняют лептин и грелиновая система [43].

В качестве возможных нейрохимических звеньев патогенеза нервной анорексии

рассматривают генетически обусловленный дефицит ряда нейромедиаторов, в частности, дофамина. Немаловажное значение могут иметь также нарушения в системах мускариновых, меланиновых, кортикотропин-рилизинговых и каннабиноидных рецепторов [40]. Существенное место в патогенезе данного расстройства могут занимать опиоидные системы мозга, а также соматотропный гормон и гонадотропины [41].

На формирование нервной анорексии оказывают влияние изменения функционального состояния серотониновых систем мозга, в результате которых происходят характерные для этого расстройства нарушения аппетита и настроения. При этом, как показывают нейровизуализационные исследования с использованием специфических серотониновых лигандов, нарушения серотониновой передачи отмечаются не только в период обострения заболевания, но и после выздоровления [44].

Последние нейровизуализационные исследования свидетельствуют об участии в патогенезе нервной анорексии вкусовых центров мозга, включающих переднюю область островка и полусатого тела [42]. Это указывает на то, что при анорексии происходит нарушение процессов формирования аппетита, связанных с сенсорными, интероцептивными механизмами, а также механизмами вознаграждения.

Доминирующая точка зрения на этиопатогенез нервной анорексии сводится к представлениям о том, что это расстройство возникает в рамках континуума расстройств приема пищи, на одном крае которого находится собственно нервная анорексия, а на другом – нервная булимия. Эти состояния могут переходить друг в друга, поскольку их психопатологические и нейрофизиологические механизмы чрезвычайно близки. Это объясняется тем, что при всей сложности процессов регуляции прием пищи является одной из форм автоматизированного (инстинктивного) поведения, которое лишь частично находится под субъективным контролем. Важно отметить, что автоматизированное поведение появляется спонтанно и продолжается до тех пор, пока имеется пища или пока человек осознанно его не прекратит [45]. При этом контроль над приемом пищи и его осознанное ограничение вызывают существенное снижение психологических ресурсов вследствие перенапряжения волевых, когнитивных и эмоциональных процессов [46].

Отсюда следует, что генез нервной анорексии тесно сопряжен с нарушением психологических

механизмов, интегрирующих деятельность и поведение через восприятие своего образа и самоопределение личности. В основе этого нарушения – недостаточная эмоционально-когнитивная дифференциация, не позволяющая преодолеть беспомощность и зависимость от окружения. Слабое развитие навыков совладания порождает невысокую стрессоустойчивость, что препятствует развитию и стабилизации самосознания.

Заключение

Представления о нервной анорексии за последнее время существенно обогатились. Были выделены различные варианты и формы этого расстройства, а также продемонстрирована тенденция к их взаимному переходу и высокая коморбидность с другими психическими расстройствами. Было показано, что в возникновении нервной анорексии большую роль играют наследственные факторы и что это расстройство тесно сопряжено с нарушениями

индивидуального психического развития. При этом повышенная психопатологическая уязвимость создает условия для обостренного реагирования предрасположенных лиц на отклонения в характере воспитания. Результатом этого является формирование специфической структуры личности, противоречиво сочетающей нарушения образа «Я», идентичности, перфекционизм, импульсивность, потребность в автономии и признании. Расстройства личности и поведения, выражающиеся в патологическом контроле над весом, отражают глубокие когнитивные сдвиги, связанные с аномалиями психосоциального развития таких пациентов. Недостаточная когнитивно-личностная дифференциация больных нервной анорексией тесно сопряжена с широким спектром психоэндокринных нарушений, этиопатогенетическое значение которых не вызывает сомнения. Однако конкретная роль указанных нарушений во многом остается неясной. ☺

Литература (References)

1. Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(4):406–14.
2. Willi J, Giacometti G, Limacher B. Update on the epidemiology of anorexia nervosa in a defined region of Switzerland. *Am J Psychiatry.* 1990;147(11):1514–7.
3. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(3):305–12.
4. Ratnasuriya RH, Eisler I, Szmulker GI, Russell GF. Anorexia nervosa: outcome and prognostic factors after 20 years. *Br J Psychiatry.* 1991;158:495–502.
5. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(7):724–31.
6. Всемирная организация здравоохранения. Международная классификация болезней (10-й пересмотр): Классификация психических и поведенческих расстройств: Клинические описания и указания по диагностике. Пер. на рус. яз. СПб.: АДИС; 1994. 300 с. (World Health Organization. International Classification of Diseases (10th revision): Mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Saint Petersburg: ADIS; 1994. 300 p. Russian).
7. Polivy J, Zeitlin SB, Herman CP, Beal AL. Food restriction and binge eating: a study of former prisoners of war. *J Abnorm Psychol.* 1994;103(2):409–11.
8. Laessle RG, Platte P, Schweiger U, Pirke KM. Biological and psychological correlates of intermittent dieting behavior in young women. A model for bulimia nervosa. *Physiol Behav.* 1996;60(1):1–5.
9. Коркина М, Цивилько М, Марилов В. Нервная анорексия. М.: Медицина; 1986. 176 с. (Korkina M, Tsivil'ko M, Marilov V. Anorexia nervosa. Moscow: Meditsina; 1986. 176 p. Russian).
10. Root TL, Pinheiro AP, Thornton L, Strober M, Fernandez-Aranda F, Brandt H, Crawford S, Fichter MM, Halmi KA, Johnson C, Kaplan AS, Klump KL, La Via M, Mitchell J, Woodside DB, Rontondo A, Berrettini WH, Kaye WH, Bulik CM. Substance use disorders in women with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2010;43(1):14–21.
11. Zalar B, Weber U, Sernec K. Aggression and impulsivity with impulsive behaviours in patients with purgative anorexia and bulimia nervosa. *Psychiatr Danub.* 2011;23(1):27–33.
12. Bulik CM, Thornton L, Pinheiro AP, Plotnicov K, Klump KL, Brandt H, Crawford S, Fichter MM, Halmi KA, Johnson C, Kaplan AS, Mitchell J, Nutzinger D, Strober M, Treasure J, Woodside DB, Berrettini WH, Kaye WH. Suicide attempts in anorexia nervosa. *Psychosom Med.* 2008;70(3):378–83.
13. Ehrensing RH, Weitzman EL. The mother-daughter relationship in anorexia nervosa. *Psychosom Med.* 1970;32(2):201–8.
14. Tuiten A, Panhuysen G, Everaerd W, Koppechaar H, Krabbe P, Zelissen P. The paradoxical nature of sexuality in anorexia nervosa. *J Sex Marital Ther.* 1993;19(4):259–75.
15. Morgan JF, Lacey JH, Reid F. Anorexia nervosa: changes in sexuality during weight restoration. *Psychosom Med.* 1999;61(4):541–5.
16. Stein KF, Corte C. The identity impairment model: a longitudinal study of self-schemas as predictors of disordered eating behaviors. *Nurs Res.* 2008;57(3):182–90.
17. Guardia D, Conversy L, Jardri R, Lafargue G, Thomas P, Dodin V, Cottencin O, Luyat M. Imagining one's own and someone else's body actions: dissociation in anorexia nervosa. *PLoS One.* 2012;7(8):e43241.
18. Jáuregui-Lobera I. Neuropsychology of eating disorders: 1995–2012. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:415–30.
19. Rawal A, Park RJ, Williams JM. Rumination, experiential avoidance, and dysfunctional thinking in eating disorders. *Behav Res Ther.* 2010;48(9):851–9.
20. Martin L, Tesser A. Some ruminative thoughts. In: Wyer R, editor. *Advances in social cognition.* Volume 9. 1996. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates. p. 1–48.
21. Hayes SC, Wilson KG, Gifford EV, Follette VM, Strosahl K. Experimental avoidance and behavioral disorders: a functional dimensional approach to diagnosis and treatment. *J Consult Clin Psychol.* 1996;64(6):1152–68.
22. Teasdale J, Barnard P. Affect cognition and change: Re-modelling depressive thought. Hove: Psychology Press; 1995. 285 p.
23. Wentz E, Gillberg IC, Anckarsäter H, Gillberg C, Råstam M. Adolescent-onset anorexia nervosa: 18-year outcome. *Br J Psychiatry.* 2009;194(2):168–74.



24. Godart NT, Flament MF, Perdereau F, Jeammet P. Comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: a review. *Int J Eat Disord.* 2002;32(3):253–70.
25. Herzog DB. Are anorexic and bulimic patients depressed? *Am J Psychiatry.* 1984;141(12):1594–7.
26. Fornari V, Kaplan M, Sandberg D, Matthews M, Skolnick N, Katz J. Depressive and anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord.* 1992;12:21–9.
27. Hudson JL, Hiripi E, Pope HG Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry.* 2007;61(3):348–58.
28. Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Joyce PR. Eating disorders and antecedent anxiety disorders: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;96(2):101–7.
29. Perdereau F, Faucher S, Wallier J, Vibert S, Godart N. Family history of anxiety and mood disorders in anorexia nervosa: review of the literature. *Eat Weight Disord.* 2008;13(1):1–13.
30. Buckner JD, Silgado J, Lewinsohn PM. Delineation of differential temporal relations between specific eating and anxiety disorders. *J Psychiatr Res.* 2010;44(12):781–7.
31. Hollander E, Wong CM. Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry.* 1995;56 Suppl 4:3–6.
32. Mattar L, Huas C, Duclos J, Apfel A, Godart N. Relationship between malnutrition and depression or anxiety in Anorexia Nervosa: a critical review of the literature. *J Affect Disord.* 2011;132(3):311–8.
33. Старостина ЕГ, Тейлор ГД, Квилти ЛК, Бобров АЕ, Мошняга ЕН, Пузырева НВ, Боброва МА, Ивашкина МГ, Кривчикова МН, Шаврикова ЕП, Бэги РМ. Торонтская шкала алекситимии (20 пунктов): валидизация русскоязычной версии на выборке терапевтических больных. Социальная и клиническая психиатрия. 2010;(4):31–8. (Starostina EG, Taylor GD, Quilty LK, Bobrov AE, Moshnyaga EN, Puzyreva NV, Bobrova MA, Ivashkina MG, Krivchikova MN, Shavrikova EP, Bagby RM. [A new 20-item version of the Toronto Alexithymia Scale: validation of the Russian language translation in a sample of medical patients]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya.* 2010;(4):31–8. Russian).
34. Pinna F, Sanna L, Carpiniello B. Alexithymia in eating disorders: therapeutic implications. *Psychol Res Behav Manag.* 2014;8:1–15.
35. Harrison A, Sullivan S, Tchanturia K, Treasure J. Emotional functioning in eating disorders: attentional bias, emotion recognition and emotion regulation. *Psychol Med.* 2010;40(11):1887–97.
36. Sansone RA, Sansone LA. Personality pathology and its influence on eating disorders. *Innov Clin Neurosci.* 2011;8(3):14–8.
37. Halmi K. Eating Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry.* 7th edition on CD-ROM. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
38. Anderlueh MB, Tchanturia K, Rabe-Hesketh S, Treasure J. Childhood obsessive-compulsive personality traits in adult women with eating disorders: defining a broader eating disorder phenotype. *Am J Psychiatry.* 2003;160(2):242–7.
39. Cassin SE, von Ranson KM. Personality and eating disorders: a decade in review. *Clin Psychol Rev.* 2005;25(7):895–916.
40. Avraham Y, Dagon Y, Magen I, Berry EM. Models of Anorexia. *Drug Discovery Today: Disease Models.* 2005;2:197–204.
41. Hasan TF, Hasan H. Anorexia nervosa: a unified neurological perspective. *Int J Med Sci.* 2011;8(8):679–703.
42. Kaye WH, Wagner A, Fudge JL, Paulus M. Neurocircuitry of eating disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;6:37–57.
43. Solomou S, Korbonts M. The role of ghrelin in weight-regulation disorders: Implications in clinical practice. *Hormones (Athens).* 2014;13(4):458–75.
44. Bailer UF, Kaye WH. Serotonin: imaging findings in eating disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;6:59–79.
45. Cohen D, Farley TA. Eating as an automatic behavior. *Prev Chronic Dis.* 2008;5(1):A23.
46. Baumeister RF, Bratslavsky E, Muraven M, Tice DM. Ego depletion: is the active self a limited resource? *J Pers Soc Psychol.* 1998;74(5):1252–65.

Psychopathological aspects of anorexia nervosa

Bobrov A.E.

Bobrov Alexey E. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Consultative and Telemedical Psychiatry¹
 ✉ 3 Potesnaya ul., Moscow, 107076, Russian Federation.
 Tel.: +7 (495) 963 76 84.
 E-mail: bobrov2004@yandex.ru

Prevalence of anorexia nervosa among women is 0,5%, whereas mortality related to this disorder amounts to 5–17%. Psychopathological structure of anorexia nervosa implies abnormalities of behavior as well as those of motivation and volition, thinking, perception and appreciation. In addition, mental abnormalities typical for this disorder are evident in regulation of emotions, specific personality traits and self-consciousness. The key psychopathological feature of patients with anorexia nervosa is a lack of cognitive and personal

differentiation that calls forth impairments of self-concept and self-image. Anorexia nervosa should be differentiated from depression and schizophrenic spectrum disorders. Its etiology and pathogenesis are related both to hereditary and psychosocial factors. Of great importance are psychoendocrine abnormalities, however their role is still insufficiently elucidated.

Key words: anorexia nervosa, mental disorders, personality disorders, cognitive impairment, psychoendocrinology.

¹ Moscow Research Institute of Psychiatry – Affiliate of Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; 3 Potesnaya ul., Moscow, 107076, Russian Federation



Ожирение: взгляд гастроэнтеролога и варианты медикаментозного лечения

Гриневич В.Б. • Сас Е.И. • Кравчук Ю.А. • Ефимов О.И.

Актуальность. Одним из главных патогенетических признаков метаболического синдрома является абдоминальное ожирение, которое лежит в основе формирования заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, – нарушений углеводного обмена и атерогенной дислипидемии. Наличие абдоминального ожирения и метаболических нарушений способствует развитию сочетанного поражения печени (неалкогольной жировой болезни), билиарного тракта, сердца, а также поджелудочной железы (с развитием стеатоза). Это позволяет говорить о полиморбидности пациента, страдающего ожирением, что значительно осложняет терапию. В этой связи представляется актуальной разработка современных и безопасных подходов к терапии ожирения с учетом индивидуальных особенностей метаболических нарушений.

Цель – оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата сибутрамина и микрокристаллической целлюлозы (Редуксин®) у пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением, устойчивым к медикаментозной терапии, и выявление факторов, влияющих на эффективность сибутрамина у данной категории пациентов.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 40 пациентов (25 мужчин и 15 женщин) с ожирением II–III степени, устойчивым

к медикаментозной терапии. Средний возраст пациентов составил $36,8 \pm 10,4$ года. Клинико-лабораторное обследование, помимо стандартного, включало определение индекса инсулинорезистентности, уровней лептина, оценку вазомоторной функции эндотелия, вариантов пищевого поведения и состояния кишечной микрофлоры. Программа снижения массы тела включала сбалансированную гипокалорийную диету, умеренные дозированные физические нагрузки в сочетании с применением 15 мг сибутрамина (Редуксин®) в сутки в течение 6 месяцев. На эффективность терапии указывало снижение массы тела на 5% и более от исходной в течение 3 месяцев от начала лечения.

Результаты. Через 3 месяца лечения эффективное снижение массы тела не менее чем на 10% отмечалось у 80% пациентов. Через 6 месяцев от начала исследования у 100% пациентов было достигнуто и сохранялось эффективное снижение массы тела на 10,6–20,2% от исходных значений. Пациенты, у которых терапия была малоэффективна, имели более высокий индекс инсулинорезистентности ($p < 0,05$, $r = 0,32$) и уровень лептина ($p < 0,05$, $r = 0,42$), большую степень жирового гепатоза по данным ультразвукового исследования печени ($p < 0,05$, $r = 0,38$), более выраженные дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры ($p < 0,05$, $r = 0,27$). Среди них была выше доля пациентов

с эмоциогенным пищевым поведением ($p < 0,05$, $r = 0,29$). Предварительный анализ неэффективности ранее проводимой терапии стал причиной дополнительного назначения пациентам пребиотического комплекса Эубикор® с целью коррекции дисбиотических нарушений кишечника. Проведение суточного мониторинга артериального давления и электрокардиографии перед терапией позволило избежать значимых побочных эффектов на суточной дозе сибутрамина 15 мг. На фоне терапии сибутрамином были зарегистрированы следующие возможные побочные эффекты: сухость во рту (6 случаев, 15% пациентов), эпизод тахикардии в покое (2 случая, 5% пациентов), преходящее нарушение сна (3 случая, 7,5% пациентов).

Заключение. Сибутрамин может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного средства комплексного лечения пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением II–III степени, резистентным к проводимой ранее медикаментозной терапии. Дополнительное назначение пребиотического комплекса (Эубикор®) в рационе позволяет повысить эффективность терапии у пациентов, получающих препарат Редуксин®.

Ключевые слова: ожирение, устойчивость к медикаментозной терапии, метаболический синдром, сибутрамин, пребиотики.



Одной из наиболее социально значимых проблем клиники внутренних болезней является совершенствование подходов к диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, обусловленное развитием высокой смертности вследствие сосудистых катастроф [1]. В основе формирования данной категории заболеваний лежит, как правило, развитие нарушений углеводного обмена и дислипотеинемии атерогенного профиля, патогенетической основой которого часто выступает абдоминальное ожирение. Проблема ожирения выходит за рамки гендерных, возрастных и национальных различий. В этом смысле Российская Федерация не является исключением: в нашей стране избыточную массу тела имеют 45,6% мужчин и 51,7% женщин [1, 2]. Наряду с ростом распространенности ожирения увеличивается частота заболеваний, патогенетически с ним связанных. Так, наличие абдоминального ожирения и метаболических нарушений подразумевает сочетанное поражение печени (с развитием неалкогольной жировой болезни), сердца, билиарного тракта, а также поджелудочной железы (с развитием стеатоза). Таким образом, необходимо говорить о полиморбидности пациента, страдающего ожирением, что значительно осложняет терапию данной категории пациентов. Развитие нарушений углеводного обмена у пациентов с ожирением может не только ограничивать терапевтические стратегии, но и определять эффективность проводимой терапии. В этих условиях отсутствие комплексного индивидуального подхода, учитывающего сопутствующие заболевания, характер пищевого поведения пациента, оптимальный вариант реализации принципов диетотерапии, не позволяет на длительное время снизить массу тела; более того, большинство пациентов возвращаются к исходному весу в течение 6–12 месяцев [3].

Важным фактором, определяющим выраженность хронического системного воспаления и в значительной степени влияющим на формирование пищевого поведения, следует считать функциональное состояние микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК). Он представляет собой единую систему, объединяющую кишечную микрофлору, пищевые волокна, слизь, гликокаликс, эпителий, клеточные элементы и компоненты межклеточного матрикса стромы слизистой оболочки кишечника с питающими ее сосудами, лимфоидными фолликулами, клетками APUD-системы и окончаниями сплетений энтеральной нервной системы [4, 5]. Ассоциация высокого уровня эндотоксина в крови с клинической симптоматикой при заболеваниях панкреатобилиарной системы

Гриневич Владимир Борисович – д-р мед. наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой терапии (усовершенствования врачей)¹

Сас Евгений Иванович – д-р мед. наук, профессор 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей)¹

✉ 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация.
Тел.: +7 (904) 600 14 45.
E-mail: doctorsas@rambler.ru

Кравчук Юрий Алексеевич – канд. мед. наук, профессор 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей)¹

Ефимов Олег Игоревич – канд. мед. наук, ассистент 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей)¹

позволяет рассмотреть вариант воздействия на МТКК как наиболее перспективный и безопасный метод метаболической терапии [5]. Так, последние несколько лет в европейских и американских публикациях устоялся термин «метаболическая эндотоксемия» (англ. metabolic endotoxaemia).

На сегодняшний день все большее количество исследований свидетельствуют о том, что дисбиотические нарушения МТКК во многом определяют формирование и выраженность воспалительного процесса в поджелудочной железе и хронического системного воспаления [6]. В свою очередь, восстановление нормального функционирования МТКК за счет подавления патогенной и условно-патогенной микрофлоры улучшает толерантность к пероральной нагрузке глюкозой и уменьшает выраженность стеатоза печени и поджелудочной железы. В основе данного эффекта лежит подавление патогенной микробиоты за счет стимуляции облигатной микрофлоры кишечника. Кроме того, установлена прямая связь между уменьшением количества патогенных и условно-патогенных бактерий в слепой кишке и снижением концентрации в плазме крови липополисахарида, а также уменьшением экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты кишечного фактора некроза опухоли- α [6].

Закономерно, что использование препаратов, не только воздействующих на формирование чувства голода и основной обмен, но и характеризующихся комплексным – эубиотическим и метаболическим – действием, является не только патогенетически оправданным, но и перспективным направлением в лечении ожирения у больных с метаболическим синдромом.

Таким образом, разработка современных и безопасных подходов терапии ожирения с учетом индивидуальных особенностей метаболических нарушений, а также адекватная коррекция выявленных изменений сохраняют актуальность для современной медицины и составляют предмет данного исследования.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения комбинированного препарата сибутрамина и микрокристаллической целлюлозы (Редуксин®, компания ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением, устойчивым к медикаментозной терапии, а также выявить факторы, влияющие на эффективность препарата Редуксин® у данной категории пациентов.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 40 пациентов с ожирением II–III степени, устойчивым

¹ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация

к медикаментозной терапии. Из них было 25 мужчин и 15 женщин, средний возраст составил $36,8 \pm 10,4$ года. Все пациенты прошли амбулаторное обследование и лечение в клинике при 2-й кафедре терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург).

В анамнезе всех пациентов за последние 2 года фигурировали эпизоды неэффективных попыток коррекции массы тела (снижение массы тела менее чем на 5% в течение 3–6 месяцев) с последующим возвратом к исходным показателям индекса массы тела (ИМТ). Наряду с гипокалорийной диетой, различными биологически активными добавками и физическими нагрузками пациенты самостоятельно применяли такие медикаментозные средства, как орлистат и сибутрамин.

В исследование не включались пациенты при наличии у них заболеваний щитовидной железы, выраженной или неконтролируемой артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и нарушений ритма, тяжелой сопутствующей патологии органов пищеварения, черепно-мозговых травм, эпилепсии, инсультов и других заболеваний центральной нервной системы в анамнезе, хронической алкоголизации, психических (эндогенных) расстройств, выраженной сердечной, почечной или печеночной недостаточности. Критерием исключения также были беременность или лактация.

Комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование проводилось в начале и в конце терапии и включало: физикальный осмотр; антропометрические исследования (калiperометрия, окружностный метод); определение биохимических показателей крови (в том числе глюкоза натощак, фенотипирование липопротеинов сыворотки крови), уровня инсулина с расчетом индекса НОМА-IR (модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности), уровня лептина; электрокардиографическое, эхокардиографическое, ультразвуковое исследование органов брюшной полости; оценку вазомоторной функции эндотелия (ультразвуковое определение индекса эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии); оценку микробного пейзажа кала; анкетирование для определения приверженности к лечению, качества жизни, пищевого поведения.

Программа немедикаментозного снижения веса пациентов включала сбалансированную гипокалорийную диету (суточный дефицит 800–1200 ккал) и умеренные дозированные

физические нагрузки. Кроме того, все пациенты в течение 6 месяцев ежедневно получали однократно утром 15 мг сибутрамина (препарат Редуксин®). Снижение массы тела на 5% от исходной в течение 3 месяцев от начала лечения являлось показателем эффективности терапии. Окончательная оценка проводилась через 6 месяцев.

Все клинические и лабораторно-инструментальные показатели, зарегистрированные у пациентов, были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического анализа. В начале обработки всем показателям путем кодирования были приданы числовые метки. Выбор меток осуществлялся исходя из условия максимизации коэффициента корреляции между ними способом сведения к двоичным переменным, то есть использовался наиболее оптимальный метод дуального шкалирования в отношении качественных переменных, а количественные переменные изучались в абсолютном выражении. Среди вероятностно-статистических методов наиболее широко использовался линейный регрессионный анализ, позволяющий не только устанавливать статистически значимые связи, но и осуществлять прогноз неизвестных значений результирующих показателей, выявлять причинно-следственные взаимоотношения между объясняющими переменными и результирующими показателями. В соответствии с поставленными задачами применялся комплекс стандартных программ для электронно-вычислительной машины – пакет анализа для Microsoft Excel 2003, Statistica (версия 9.0).

Результаты и обсуждение

Опрос, физикальный осмотр и антропометрические исследования подтвердили наличие алиментарно-конституционального ожирения II–III степени у 100% пациентов, средний ИМТ составил $38,4 \pm 3,7$ кг/м² у мужчин и $37,3 \pm 2,8$ кг/м² у женщин. У 95% пациентов отмечалось ожирение по абдоминальному типу, у 5% – гиноидное ожирение. У 100% пациентов диагностирована артериальная гипертензия I–II степени. Выполненные лабораторные методы исследования позволили с уверенностью установить у всех пациентов наличие метаболического синдрома: отмечались характерные для этого состояния нарушения углеводного (инсулинорезистентность и нарушенная гликемия натощак) и липидного (дислипидемия атерогенного профиля) видов обмена (табл. 1).



Результаты оценки вазомоторной функции эндотелия свидетельствовали о значимом снижении индекса эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов с ожирением (средний показатель $9,62 \pm 2,26\%$). У больных ожирением развитие эндотелиальной дисфункции, как правило, обусловлено инсулинорезистентностью и атеросклеротическим поражением сосудов.

У 100% пациентов с резистентным к медикаментозной терапии ожирением мужского пола и у 80% пациенток женского пола выявлена гиперлептинемия, средние показатели $28,5 \pm 12,2$ нг/мл и $31,5 \pm 9,3$ нг/мл соответственно. При этом в изучаемой группе установлена статистически значимая прямая связь между уровнем лептина и такими показателями, как окружность талии ($r=0,56$, $p<0,05$), систолическое артериальное давление ($r=0,42$, $p<0,05$), индекс инсулинорезистентности ($r=0,39$, $p<0,05$).

Высокий уровень лептина у пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением, вероятнее всего, связан с развитием у них лептинорезистентности, которая может объяснять характерные для данной категории пациентов нарушения пищевого поведения. В частности, комплексная оценка типов пищевого поведения показала, что для 70% пациентов были характерны признаки экстерналичного пищевого поведения, для 30% эмоциогенного и для 20% компульсивного.

Принимая во внимание современное представление о существенной роли ферментативной активности облигатной микрофлоры кишечника в углеводном обмене и вкладе патогенной и условно-патогенной микрофлоры в развитие хронического системного воспаления и инсулинорезистентности, было выполнено определение концентраций конкретных микроорганизмов в содержимом толстой кишки (табл. 2).

Таким образом, для пациентов с резистентным к медикаментозной терапии ожирением характерны более высокие по сравнению с соответствующими нормативами [7] концентрации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: лактозоотрицательные и гемолизирующие эшерихии, стафилококки, дрожжеподобные грибы; и более низкие концентрации представителей облигатной микрофлоры: бифидобактерии, лактобактерии. Эти данные соответствуют результатам исследований других авторов, посвященных оценке роли кишечной микрофлоры в развитии инсулинорезистентности и ожирения [4, 8].

Через 3 месяца лечения сибутрамином эффективное снижение массы тела не менее чем

Таблица 1. Исходные средние показатели компонентов метаболического синдрома (критерии IDF 2005 г.) у обследованных пациентов с ожирением, резистентным к медикаментозной терапии

Компонент метаболического синдрома	Мужчины (n = 25)	Женщины (n = 15)
Окружность талии, см	$109,04 \pm 8,05$	$99,80 \pm 5,72$
Окружность талии / окружность бедер	$1,23 \pm 0,11$	$1,11 \pm 0,09$
Глюкоза, ммоль/л	$6,38 \pm 0,52$	$6,20 \pm 0,64$
Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR	$3,77 \pm 0,42$	$3,40 \pm 0,38$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$0,77 \pm 0,24$	$1,01 \pm 0,26$
Триглицериды, ммоль/л	$2,43 \pm 0,71$	$2,35 \pm 0,93$

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)

Таблица 2. Исходные средние концентрации микроорганизмов (lg КОЕ/г) содержимого толстой кишки пациентов с ожирением, резистентным к медикаментозной терапии

Группы микроорганизмов	Пациенты с ожирением	Норма
Бифидобактерии	$5,4 \pm 0,8$	8–10
Лактобактерии	$5,7 \pm 0,7$	7–8
Бактероиды	$7,6 \pm 0,7$	8–9
<i>E. coli</i> (lac+)	$6,4 \pm 0,7$	7–8
<i>E. coli</i> (lac-)	$1,7 \pm 0,7$	0–4
<i>E. coli</i> (гемолизирующие)	$1,4 \pm 0,5$	0
Всего стафилококков	$2,6 \pm 0,4$	0–4
Клостридии	$1,2 \pm 0,8$	< 5
Энтерококки	$7,2 \pm 0,8$	7–8
Дрожжеподобные грибы	$2,1 \pm 0,5$	0–4

lac+ – лактозоположительные, lac- – лактозоотрицательные

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)

на 10% (средний показатель $12,3 \pm 4,6$ кг) отмечалось у 80% пациентов. У 20% пациентов снижение массы тела было недостаточно эффективным и варьировало от 4 до 8%. Сравнительная оценка групп пациентов с различной результативностью терапии не выявила статистически значимых возрастных или гендерных различий, аналогичным образом не было достоверных различий и по исходной степени ожирения. Однако было установлено, что пациенты с низкой эффективностью проводимой терапии отличались статистически

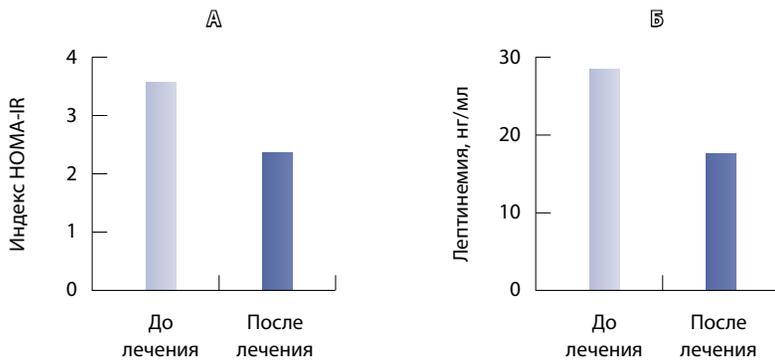


Рис. 1. Динамика индекса инсулинорезистентности (А) и лептинемии (Б) у пациентов с ожирением на фоне приема сибутрамина в течение 6 месяцев; $p < 0,05$ – различия по сравнению с исходными показателями

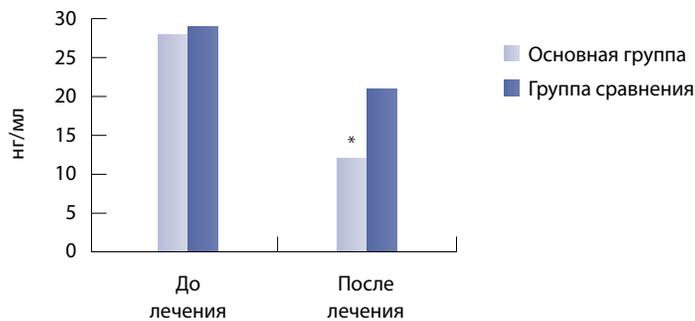


Рис. 2. Динамика показателей интерлейкина-1β у больных ожирением на фоне использования пребиотической коррекции; * $p < 0,05$ – различия по сравнению с исходными показателями

значимо более высокими индексом инсулинорезистентности ($r = 0,32$, $p < 0,05$) и уровнем лептина ($r = 0,42$, $p < 0,05$), большей степенью жирового гепатоза по данным ультразвукового исследования печени ($r = 0,38$, $p < 0,05$), более выраженными дисбиотическими нарушениями кишечной микрофлоры ($r = 0,27$, $p < 0,05$). Среди них была выше доля пациентов с эмоциогенным пищевым поведением ($r = 0,29$, $p < 0,05$). Кроме того, пациенты с недостаточным снижением массы тела чаще нарушали диетические рекомендации и употребляли достоверно меньше овощей и фруктов ($r = 0,44$, $p < 0,05$).

Пациентам с низким ответом на проводимую терапию схема лечения была расширена за счет назначения пребиотического комплекса (Эубикор®).

По прошествии 6 месяцев от начала исследования у 100% пациентов было достигнуто и сохранялось эффективное снижение массы тела на 10,6–20,2% от исходных значений. Успешная коррекция массы тела сопровождалась как уменьшением выраженности основных компонентов метаболического синдрома – абдоминального

ожирения и артериальной гипертензии, так и положительной динамикой со стороны других показателей. В частности, отмечалось снижение степени инсулинорезистентности и гиперлептинемии (рис. 1).

Пребиотическая коррекция состояния МТКК характеризовалась статистически значимым ($p < 0,05$) снижением концентрации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (лактозоотрицательные и гемолизирующие *Escherichia coli*, стафилококки, дрожжеподобные грибы) и статистически значимым ($p < 0,05$) увеличением содержания представителей облигатной микрофлоры (бифидобактерии, лактобактерии, *E. coli* с нормальной ферментативной активностью). Данные изменения сопровождалось снижением показателей системной воспалительной реакции (интерлейкина-1β) (рис. 2).

У всех пациентов перед началом терапии проводилось суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы для исключения больных с высоким сердечно-сосудистым риском, что позволило избежать значимых побочных эффектов при суточной дозе 15 мг. За время наблюдения у пациентов с ожирением, принимавших Редуксин®, были зафиксированы следующие побочные эффекты, предположительно связанные с приемом препарата: сухость во рту (6 случаев, 15% пациентов), эпизод тахикардии в покое (2 случая, 5% пациентов), преходящее нарушение сна (3 случая, 7,5% пациентов). Данные изменения носили кратковременный характер (в основном в 1-й месяц терапии) и не служили причиной для отмены препарата. Таким образом, можно говорить о безопасности препарата при правильном отборе пациентов.

Выводы

1. Сибутрамин (Редуксин®) может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного средства комплексного лечения пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением II–III степени.
2. Возможными факторами, снижающими эффективность сибутрамина, являются выраженные инсулинорезистентность и лептинорезистентность, выраженная жировая дистрофия печени, дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника и эмоциогенное пищевое поведение пациента.
3. Дополнительное назначение пребиотического комплекса (Эубикор®) в рационе позволяет достичь эффективного снижения массы тела у 100% пациентов, получающих Редуксин®. ©



Obesity: a gastroenterologist's point of view and variants of medical therapy

Grinevich V.B. • Sas E.I. • Kravchuk Yu.A. • Efimov O.I.

Background: One of the main pathophysiological features of metabolic syndrome is abdominal obesity which forms the basis of metabolic syndrome associated disorders, such as disorders of carbohydrate metabolism and atherogenic dyslipoproteinemia. Abdominal obesity and metabolic disturbances promote the development of constellation of various disorders, like that of the liver (non-alcoholic fatty disease), biliary tract, heart, as well as pancreas (with formation of steatosis). This makes an obese patient polymorbid and significantly complicates his/hers treatment. Therefore, development of modern and safe approaches to treatment of obesity, with consideration of individual characteristics of metabolic abnormalities, seems to be highly relevant.

Aim: To assess efficacy and safety of a combined product of sibutramine and microcrystalline cellulose (Reduxin®) in patients with alimentary constitutional obesity resistant to medical treatment, as well as to identify factors that influence efficacy of sibutramine in this patient category.

Materials and methods: Forty patients (25 males and 15 females) with grade II–III obesity resistant to medical treatment participated in the study. Mean age of patients was 36.8 ± 10.4 years. Their clinical and laboratory assessment, beyond standard parameters, included measurement of insulin resistance index, leptin levels, assessment of vasomotor endothelial function, type of eating behavior and gut microflora. Weight reduction program was based on hypocaloric diet, regular physical exercise of moderate intensity and treatment with sibutramine (Reduxin®) 15 mg daily for 6 months. Efficacy of treatment was assessed as reduction of body mass by $\geq 5\%$ from baseline within 3 months of treatment.

Results: After 3 months of treatment, effective reduction of body mass by $\geq 10\%$ was seen in 80% of patients. After 6 months from the study start, 100% of patients achieved and maintained effective reduction of body weight by 10.6 to 20.2% from baseline values. Patients with whom treatment was least effective, had higher insulin resistance index ($r=0.32$, $p<0.05$), higher leptin levels ($r=0.42$, $p<0.05$), higher degree of liver steatosis on ultrasound examination ($r=0.38$, $p<0.05$), higher proportion of patients with emotionally triggered eating behavior ($r=0.29$, $p<0.05$), as well as more advanced dysbiotic abnormalities of gut microflora ($r=0.27$, $p<0.05$). To decrease dysbiotic abnormalities of the gut, patients with previous lack of treatment efficacy were administered a prebiotic complex Eubikor®. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and electrocardiographic monitoring before the start of the treatment allowed to avoid significant side effects with daily sibutramine dose of 15 mg. During treatment with sibutramine, the following potentially related side effects were reported: dryness of mouth (6 cases in 15% of patients), episode of tachycardia at rest (2 cases, 5% patients), transient sleep disorder (3 cases, 7.5% patients).

Conclusion: Sibutramine can be considered as an effective and safe agent for comprehensive treatment of patients with alimentary constitutional obesity grade II–III, resistant to previous medical therapy. Addition of the prebiotic complex (Eubikor®) to diet allows for improvement of treatment efficacy in patients taking Reduxin®.

Key words: obesity, resistance to medical therapy, metabolic syndrome, sibutramine, prebiotics.

Литература (References)

1. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. М.: ВНОК; 2009. (Recommendations of experts of Society of cardiology of Russian Federation on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second review. Moscow: VNOK; 2009. Russian).
2. Вознесенская ТГ. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. Фарматека. 2009;(12):91–4. (Voznesenskaya TG. [Eating behavior disorders in obesity and their correction]. Farmateka. 2009;(12):91–4. Russian).
3. Eikelis N, Esler M. The neurobiology of human obesity. *Exp Physiol*. 2005;90(5):673–82.
4. Tilg H, Moschen AR, Kaser A. Obesity and the microbiota. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1476–83.
5. Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho-Filho MA, Saad MJ. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):139–44.
6. Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, Corthesy I, Macé K, Chou CJ. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J*. 2008;22(7):2416–26.
7. Методические рекомендации по микробиологической диагностике дисбактериозов кишечника в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота. СПб.: СПбНИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; 1999. 34 с. (Methodical recommendations on microbiological diagnostics of intestinal dysbacterioses in treatment and diagnostic units of the Army and Fleet. Saint Petersburg: SPbNII epidemiologii i mikrobiologii imeni Pastera; 1999. 34 p. Russian).
8. Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Prus-Wisniewski R, Steinberg C. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2001;161(2):218–27.

Grinevich Vladimir Borisovich – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy No. 2 (postgraduate training)¹

Sas Evgeniy Ivanovich – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy No. 2 (postgraduate training)¹
✉ 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation.
Tel.: +7 (904) 600 14 45.
E-mail: doctorsas@rambler.ru

Kravchuk Yuriy Alekseevich – PhD, Professor, Chair of Therapy No. 2 (postgraduate training)¹

Efimov Oleg Igorevich – PhD, Assistant Professor, Chair of Therapy No. 2 (postgraduate training)¹

¹ Kirov Military Medical Academy; 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation



Иммунологические аспекты ожирения

Гусова З.Р. • Дзантиева Е.О. • Хрипун И.А.

Гусова Залина Руслановна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹

✉ 344029, г. Ростов-на Дону, ул. Металлургическая, 111–11, Российская Федерация.
Тел.: +7 (863) 22 82 69.
E-mail: docgzs@yandex.ru

Дзантиева Елизавета Олеговна – аспирантка кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹

Хрипун Ирина Алексеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹

Актуальность. На сегодняшний день убедительные данные о роли иммунной системы в патогенезе ожирения отсутствуют, что обуславливает необходимость проведения исследований по этой теме.

Цель – изучение метаболического статуса и особенностей иммунной системы у пациентов с избыточной массой тела и морбидным ожирением.

Материал и методы. В исследование были включены 192 пациента в возрасте от 19 до 55 лет с избыточной массой тела и выраженным ожирением (средний индекс массы тела (ИМТ) составил $36,8 \pm 7,3$ кг/м²). В зависимости от степени ожирения пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 84 больных с избыточной массой тела (ИМТ $27,65 \pm 0,17$ кг/м²), во 2-ю группу – 88 пациентов с III степенью ожирения (ИМТ $44,03 \pm 0,44$ кг/м²). Группы были сопоставимы по возрастному и половому составу. Контрольную группу составили 20 условно здоровых лиц с нормальной массой тела. Оценивали состояние углеводного, липидного обмена, изучали гемодинамические показатели, иммунный статус, включая особенности цитокинового профиля.

Результаты. У больных обеих групп отмечались нарушения углеводного и липидного обмена, изменения гемодинамических показателей, выраженность которых увеличивалась по

мере нарастания степени ожирения. Показано, что ожирение является состоянием, способствующим манифестации метаболического синдрома. Выявлен выраженный дисбаланс в системе провоспалительных цитокинов. У пациентов с ожирением III степени отмечается статистически значимое ($p=0,05$) увеличение уровней фактора некроза опухоли- α ($6,32 \pm 0,49$ против $2,14 \pm 0,25$), интерлейкина-4 ($7,56 \pm 0,44$ против $1,44 \pm 0,10$), интерлейкина-6 ($5,39 \pm 0,89$ против $2,02 \pm 0,16$), интерлейкина-17 ($2,74 \pm 0,29$ против $0,59 \pm 0,20$) как в сыворотке крови, так и в спонтанном и в стимулированном состоянии по сравнению с пациентами с избыточной массой тела, а также контрольной группой.

Заключение. В ходе исследования выявлено, что с нарастанием степени ожирения возрастает дисбаланс в иммунной системе, который затрагивает процессы созревания, дифференцировки лимфоцитов, усиление цитотоксической функции иммунокомпетентных клеток, усиление экспрессии рецепторов как к про-, так и противовоспалительным цитокинам, активацию апоптоза, нарушение процессов межклеточной кооперации, нарушение адаптационных резервов фагоцитарного звена.

Ключевые слова: висцеральное ожирение, морбидное ожирение, метаболический синдром, иммуноактивация, цитокины, лимфоциты.

¹ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, Российская Федерация



В настоящее время ожирение, особенно его висцеральный тип, рассматривается в качестве ключевого компонента метаболического синдрома [1, 2, 3]. Висцеральная жировая ткань в сравнении с подкожной жировой клетчаткой обладает уникальными молекулярными свойствами и высокой липолитической активностью [4, 5, 6]. Уже на ранней стадии появления избыточной массы тела в висцеральных адипоцитах запускаются патологические процессы, приводящие к поступлению в портальную венозную систему и периферический кровоток большого количества токсичных свободных жирных кислот, что, в свою очередь, способствует развитию гипертриглицеридемии и атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [1, 7, 8]. По мере увеличения степени накопления жировых ресурсов названные патогенетические механизмы приводят к формированию нозологических компонентов метаболического синдрома – сахарного диабета 2-го типа, системного атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, неалкогольного стеатогепатоза, тромбоза и др., сочетание которых может выявляться у одного пациента [9, 10, 11, 12].

Результаты клинических исследований, подтвержденные широкой клинической практикой, установили четкую взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и тяжестью метаболических нарушений [13, 14, 15]. Наиболее высокий риск развития нарушений углеводного и липидного обмена, артериальной гипертензии ассоциируется с так называемым морбидным ожирением (ИМТ свыше 40 кг/м²) [15, 16, 17]. Клинические характеристики и патогенез ожирения становились предметом многочисленных исследований, однако мало изучены иммунологические механизмы, играющие немаловажную роль в развитии осложнений при ожирении [11, 14, 18]. В этой связи целью настоящей работы было изучение метаболического статуса и особенностей иммунной системы у пациентов с избыточной массой тела и морбидным ожирением.

Материал и методы

Под наблюдением находились 192 пациента в возрасте от 19 до 55 лет с избыточной массой тела и ожирением (средний ИМТ составил $36,8 \pm 7,3$ кг/м²), не имевших в анамнезе нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний. В зависимости от степени ожирения, оцениваемой по ИМТ (согласно общепринятым критериям Всемирной организации здравоохранения, 1997 г.), пациенты были разделены на

2 группы. В 1-ю группу вошли 84 пациента с избыточной массой тела (ИМТ $27,65 \pm 0,17$ кг/м²), во 2-ю группу – 88 пациентов с III степенью ожирения (ИМТ $44,03 \pm 0,44$ кг/м²). Группы были сопоставимы по возрастному и половому составу. Контрольную группу составили 20 условно здоровых лиц с нормальной массой тела.

Нарушение углеводного обмена диагностировалось путем определения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и стандартного орального глюкозотолерантного теста. Состояние липидного обмена оценивали по содержанию в плазме периферической крови общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), а также на основании индекса атерогенности. Показатели липидограммы определяли ферментативным методом на биохимическом автоматическом анализаторе «Экспресс-плюс».

Состояние основных звеньев иммунной системы изучали с использованием комплекса иммунологических методов. Исследование фенотипа лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD95⁺, CD119⁺, CD120⁺, HLA-DR проводили с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием мышиных моноклональных антител. Содержание иммуноглобулинов классов А (IgA), М (IgM) и G (IgG) определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле с помощью диагностических наборов моноспецифических сывороток к иммуноглобулинам человека. Для изучения уровня цитокинов – фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкинов (ИЛ)-4, -6, -17 и интерферона-γ (ИФН-γ) – в плазме периферической крови, а также в супернатантах мононуклеаров периферической крови при спонтанной и фитогемагглютин (ФГА)-стимулированной продукции применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа сэндвич-методом с использованием наборов реагентов для иммуноферментного анализа «Вектор БЕСТ» (Россия).

Расчет статистических показателей (выборочное среднее арифметическое, выборочное среднее квадратичное отклонение, ошибка среднего) проводили с помощью пакетов программ Statistica 6.0 и MS Office Excel 2007. Для определения статистической обоснованности различия исследуемых групп применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни.

Результаты

Анализ показал, что у больных обеих групп отмечались нарушения углеводного и липидного

**Таблица 1.** Клиническая характеристика групп пациентов с избыточной массой тела и ожирением

Параметр	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=88)	Контрольная группа (n=20)
ИМТ, кг/м ²	27,65 ± 0,17*	44,03 ± 0,44*, **	23,35 ± 0,22
Возраст, годы	38,60 ± 1,58	42,60 ± 1,62	39,60 ± 1,48
Глюкоза крови, ммоль/л	4,97 ± 0,14	5,60 ± 0,26*, **	4,54 ± 0,17
HbA _{1c} , %	5,31 ± 0,14	6,55 ± 0,22*, **	5,06 ± 0,12
ОХ, ммоль/л	5,06 ± 0,15	5,64 ± 0,13*, **	4,42 ± 0,20
ТГ, ммоль/л	1,74 ± 0,07	2,11 ± 0,11*, **	1,52 ± 0,12

ИМТ – индекс массы тела, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

* p < 0,05 при сравнении между 1-й, 2-й и контрольной группами

** p < 0,05 при сравнении между 1-й и 2-й группами

Таблица 2. Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы в зависимости от степени ожирения

Параметр	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=88)	Контрольная группа (n=20)
CD3 ⁺ , %	72,78 ± 1,42	66,62 ± 1,19*, **	72,6 ± 2,0
CD4 ⁺ , %	45,48 ± 1,08	41,79 ± 1,07*, **	46,0 ± 1,4
CD8 ⁺ , %	23,90 ± 0,41*	24,88 ± 0,81	22,0 ± 0,85
CD16 ⁺ , %	9,53 ± 0,60	20,58 ± 0,94*, **	9,4 ± 1,1
CD25 ⁺ , %	2,36 ± 0,28	2,74 ± 0,29	2,48 ± 0,42
CD95 ⁺ , %	2,62 ± 0,24	3,98 ± 0,29*, **	2,6 ± 1,0
CD119 ⁺ , %	10,0 ± 0,64*	17,30 ± 1,52*, **	8,03 ± 0,77
CD120 ⁺ , %	5,96 ± 0,68*	10,0 ± 0,75*, **	7,93 ± 0,53
Th1 спонтанная продукция	5,23 ± 0,81*	4,73 ± 0,46	3,52 ± 0,18
Th2 спонтанная продукция	2,18 ± 0,29*	1,95 ± 0,14*	1,52 ± 0,12
Аро спонтанная продукция	4,52 ± 0,49	4,77 ± 0,24*	3,84 ± 0,42
HLA-DR ⁺ , %	11,25 ± 0,95*	12,59 ± 0,74*, **	8,62 ± 0,91
CD20 ⁺ , %	8,34 ± 0,54*	8,14 ± 0,50	6,6 ± 0,6
IgA, г/л	1,90 ± 0,08*	1,96 ± 0,08*	1,53 ± 0,18
IgM, г/л	1,29 ± 0,07	1,07 ± 0,04**	1,14 ± 0,20
IgG, г/л	11,17 ± 0,25	12,18 ± 0,22*	10,74 ± 0,33

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

* p < 0,05 при сравнении между 1-й, 2-й и контрольной группами

** p < 0,05 при сравнении между 1-й и 2-й группами

обмена, а также изменения гемодинамических показателей, причем их выраженность зависела от степени ожирения (табл. 1). Так, среди пациентов 1-й группы средний уровень гликемии, ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ был в пределах референсных значений. Однако у 15,8% пациентов с избыточной массой тела определена нарушенная гликемия натощак, у 4,2% – уровень HbA_{1c} > 6,0%, что свидетельствует о наличии латентно протекающей формы сахарного диабета. У 25,1% отмечена дислипидемия, характеризующаяся повышением уровней ОХ и ХС-ЛПНП; 21,1% имели уровень ТГ выше 1,7 ммоль/л. У 15,2% пациентов выявлена транзиторная артериальная гипертония.

У пациентов 2-й группы отмечалось повышение средних уровней гликемии, HbA_{1c}, ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ТГ. У 36% выявлен сахарный диабет 2-го типа, у 63,6% – нарушение холестеринового обмена, у 59,1% – высокое содержание ТГ. У 62% пациентов диагностирована артериальная гипертония, из них у 42,5% – ее транзиторная форма, а у остальных – стойкая умеренная артериальная гипертония (средний уровень артериального давления составил 153,15 ± 5,18 мм рт. ст.).

Анализ показателей иммунного статуса выявил наличие неоднозначных изменений в клеточном, гуморальном и фагоцитарном звеньях иммунной системы (табл. 2). Существенных изменений параметров иммунной системы у больных 1-й группы отмечено не было. Процессы дифференцировки, созревания и функциональная активность иммунокомпетентных клеток – в пределах физиологически значимых параметров. Однако у пациентов с избыточной массой тела отмечено увеличение количества лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к ИФН-γ, что косвенным образом может указывать на активацию цитотоксического звена иммунной системы, истощение функциональных резервов Th1- и Th2-клеток при неизменном их соотношении и на некоторое усиление процессов поздней активации. При анализе параметров иммунного статуса больных 2-й группы выявлено снижение количества зрелых CD3⁺-лимфоцитов, нарушение процессов созревания иммунокомпетентных клеток, повышение содержания цитотоксических лимфоцитов, усиление процессов поздней активации, готовности к апоптозу и усиление процессов спонтанного и стимулированного апоптоза. При этом отмечается увеличение лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к ИФН-γ и к ФНО-α. В гуморальном звене обнаружено усиление синтеза IgA и IgG,



снижение адаптационных резервов нейтрофилов.

Сопоставление данных двух групп позволяет говорить о нарастающем дисбалансе в иммунной системе у больных морбидным ожирением, который затрагивает процессы созревания и дифференцировки лимфоцитов, а также проявляется в повышении цитотоксической активности иммунокомпетентных клеток, усилении экспрессии рецепторов как к про-, так и противовоспалительным цитокинам, активации апоптоза, нарушении процессов межклеточной кооперации, нарушении адаптационных резервов фагоцитарного звена. В большей степени эта дисфункция выражена у больных с высоким ИМТ, что свидетельствует об усиливающемся дисбалансе работы иммунной системы при увеличении массы тела.

Анализ содержания провоспалительных цитокинов в периферической крови (табл. 3) показал: несмотря на активацию синтеза провоспалительных цитокинов у пациентов с избыточной массой тела, содержание противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИФН- γ) практически не меняется. Напротив, у пациентов с ожирением III степени отмечается статистически значимое увеличение уровней ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17 как в сыворотке крови, так и в спонтанном

и в стимулированном состояниях по сравнению с контрольной группой и пациентами с избыточной массой тела. Кроме того, во 2-й группе наблюдалось статистически значимое существенное увеличение содержания ИФН- γ в сыворотке крови и в спонтанном варианте культивирования. В то же время следует отметить, что при стимулированном ФГА-культивировании иммунокомпетентных клеток практически не происходит увеличения синтеза ИФН- γ , что может свидетельствовать об истощении адаптационных резервов лимфоцитов, синтезирующих ИФН- γ .

Обсуждение

В настоящее время нет единого мнения о механизмах накопления жировой ткани и ее патологического влияния на организм человека. Тем не менее очевидно, что жировая ткань не только играет роль энергетического депо и строительного материала, но представляет собой эндокринный орган, функциональная активность которого тесно связана с состоянием иммунной системы и других регуляторных систем организма [4, 8, 18]. Полученные нами данные подтверждают, что метаболическая активность адипоцитов, вероятно, усиливается по мере накопления избыточной массы жировой ткани. Так, на стадии избыточной

Параметр	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=88)	Контрольная группа (n=20)
ИФН- γ	2,53 \pm 0,31	10,51 \pm 0,98*, **	2,2 \pm 1,3
спонтанная продукция	10,20 \pm 2,66*	53,8 \pm 8,42*, **	9,3 \pm 1,5
стимулированная продукция	347,00 \pm 99,2*, **	204,32 \pm 24,06*, **	293 \pm 46,4
ФНО- α	2,14 \pm 0,25*	6,32 \pm 0,49*, **	1,2 \pm 0,9
спонтанная продукция	36,12 \pm 6,03*	46,25 \pm 6,97*, **	19,9 \pm 6,6
стимулированная продукция	424,32 \pm 74,08*	678,88 \pm 103,31*, **	242,4 \pm 54,1
ИЛ-4	1,44 \pm 0,10	7,56 \pm 0,44*, **	1,2 \pm 0,2
спонтанная продукция	13,84 \pm 1,71	81,24 \pm 4,59*, **	11,1 \pm 3,1
стимулированная продукция	224,38 \pm 36,62	770,56 \pm 46,41*, **	223,2 \pm 46,4
ИЛ-6	2,02 \pm 0,16	5,39 \pm 0,89*, **	2,0 \pm 1,3
спонтанная продукция	212,60 \pm 67,91*	483,93 \pm 113,89*, **	120,4 \pm 6,0
стимулированная продукция	652,63 \pm 123,20*	799,85 \pm 46,16*, **	485,0 \pm 22,0
ИЛ-17	0,59 \pm 0,20	2,74 \pm 0,29*, **	1,2 \pm 0,8
спонтанная продукция	2,12 \pm 0,27	4,92 \pm 0,46*, **	2,4 \pm 1,8
стимулированная продукция	49,40 \pm 8,34	84,46 \pm 3,24*, **	42,2 \pm 2,5

Таблица 3.

Уровень цитокинов в зависимости от степени ожирения

ИФН- γ – интерферон- γ , ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ИЛ – интерлейкин

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)

* $p < 0,05$ при сравнении между 1-й, 2-й и контрольной группами

** $p < 0,05$ при сравнении между 1-й и 2-й группами



массы тела нарушения углеводного и липидного обмена выявляются лишь у каждого четвертого-пятого пациента. При этом у большинства из них эти нарушения носят невыраженный, субклинический характер, а значит, их можно будет скорректировать при помощи изменения образа жизни и минимальном медикаментозном вмешательстве. В группе пациентов с III степенью ожирения практически у каждого второго отмечаются выраженные клинически значимые нарушения углеводного и жирового обмена, гемодинамические изменения. Более того, в большинстве случаев имело место сочетание двух и более клинических проблем. Выявленные закономерности, безусловно, свидетельствуют о патогенетическом влиянии жировой ткани на формирование метаболического синдрома.

Одной из мало изученных проблем является состояние иммунной системы у лиц с ожирением. Длительные нарушения метаболических процессов, гормонального баланса изменяют функциональные возможности иммунокомпетентных клеток. Полученные нами результаты наглядно демонстрируют отсутствие существенных изменений параметров иммунной системы у больных с небольшой степенью избытка массы тела. Процессы дифференцировки, созревания и функциональная активность иммунокомпетентных клеток были в пределах физиологически значимых параметров.

Согласно результатам недавних исследований, при ожирении на ранней стадии происходит инфильтрация жировой ткани нейтрофилами и Т-лимфоцитами, а затем макрофагами-резидентами, которые определяют начальные механизмы развития воспаления [12, 18]. Показано, что в дальнейшем макрофаги способствуют гипертрофии самих адипоцитов, что сопровождается увеличением их функциональной активности, повышением синтеза цитокинов жировыми клетками с последующим усилением воспалительного ответа. Гипертрофированные

адипоциты активно секретируют цитокины и их рецепторы, которые стимулируют приток новых нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, что способствует дальнейшему увеличению гипертрофии адипоцитов, сохранению и усилению воспалительной реакции [11]. Согласно результатам проведенного нами исследования, уже на ранней стадии развития ожирения, то есть у лиц с избыточной массой тела, отмечается тенденция к повышению уровня ФНО- α и при спонтанной, и при стимулированной секреции. Содержание ИЛ-6 повышается как при спонтанной продукции, так и в стимулирующих тестах. Изменений со стороны других провоспалительных и противовоспалительных цитокинов практически не отмечается. У пациентов с морбидным ожирением выявлено статистически значимое увеличение уровней всех воспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17 – как в сыворотке крови, так и в спонтанном и в стимулированном состояниях по сравнению с лицами с избыточной массой тела. При этом отмечено подавление синтеза противовоспалительных цитокинов и субпопуляций лимфоцитов, отвечающих за формирование адаптационных механизмов иммунной системы. Эти процессы способствуют, с одной стороны, прогрессирующему увеличению массы жировой ткани, а с другой – усугублению инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии, артериальной гипертонии, что наглядно демонстрирует сравнительный анализ клинических и биохимических показателей пациентов групп сравнения.

В заключение отметим, что уменьшение массы тела будет способствовать улучшению не только метаболических, но и, предположительно, иммунологических показателей крови у больных ожирением. Возможно, у таких пациентов комплекс лечебных мероприятий следует расширить, включив в него наряду с мероприятиями по изменению образа жизни назначение анорексигенных препаратов и иммунокорректирующей терапии. ©

Литература (References)

1. Аметов АС. Избранные лекции по эндокринологии. М.: МИА; 2012. 543 с. (Ametov AS. Selected lectures in endocrinology. Moscow: MIA; 2012. 543 p. Russian).
2. Bray G. A guide to obesity and the metabolic syndrome. Origins and treatment. New York: CRC Press: Taylor and Francis Group; 2011. 375 p.
3. Canoy D. Distribution of body fat and risk of coronary heart disease in men and women. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(6):591–8.
4. Бубнова МГ. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции. *Consilium Medicum*. 2005;7(5): 409–15. (Bubnova MG. [Obesity: Causes and mechanisms of increase in body weight, ways of its correction]. *Consilium Medicum*. 2005;7(5):409–15. Russian).
5. Гинзбург ММ, Крюков НН. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика; 2002. 182 с. (Ginzburg MM, Kryukov NN. Obesity. Effect on the development of metabolic syndrome. Prevention and treatment. Moscow: Medpraktika; 2002. 182 p. Russian).
6. Recio-Rodriguez JJ, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Garcia-Ortiz L; Vasorisk group. Abdominal obesity vs general obesity



- for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:3.
7. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am.* 2011;95(5):875–92.
 8. van Dijk SB, Takken T, Prinsen EC, Wittink H. Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Neth Heart J.* 2012;20(5):208–18.
 9. Houben AJ, Eringa EC, Jonk AM, Serne EH, Smulders YM, Stehouwer CD. Perivascular fat and the microcirculation: relevance to insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2012;6(1):80–90.
 10. Аметов АС, Камынина ЛЛ. Проблема висцерального ожирения в диабетологии (патогенетические, клинические и эпидемиологические аспекты). *Эндокринология.* 2012;(1):1–8.
 - (Ametov AS, Kamynina LL. [The visceral adiposity as a diabetological problem (pathogenic, clinical and epidemiological aspects)]. *Endokrinologiya.* 2012;(1):1–8. Russian).
 11. Kuk JL, Ardern CI. Influence of age on the association between various measures of obesity and all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(11):2077–84.
 12. Payne GA, Kohr MC, Tune JD. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease. *Br J Pharmacol.* 2012;165(3):659–69.
 13. Бутрова СА, Елисеева АЮ. Неалкогольная жировая болезнь печени. Ожирение и метаболизм. 2008;(2):2–7.
 - (Butrova SA, Eliseeva AYU. [Non-alcoholic fatty liver disease]. *Ozhirenije i metabolizm.* 2008;(2): 2–7. Russian).
 14. Бессесен ДГ, Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. М.: Бином; 2004. 240 с.
 - (Bessesen DH, Kushner R. *Overweight and obesity.* Moscow: Binom; 2004. 240 p. Russian).
 15. Беляков НА, Мазуров ВИ, ред. Ожирение. Руководство для врачей. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2003. 520 с.
 - (Belyakov NA, Mazurov VI, editors. *Obesity. Guidelines for doctors.* Saint Petersburg: Publishing House SPbMAPO; 2003. 520 p. Russian).
 16. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Фадеев ВВ. Эндокринология: Учебник. М.: Медицина; 2000. 632 с.
 - (Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. *Endocrinology: Textbook.* Moscow: Meditsina; 2000. 632 p. Russian).
 17. Finegood DT. Obesity, inflammation and type II diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27 Suppl 3:S4–5.
 18. Косыгина АВ, Васюкова ОВ. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани. *Проблемы эндокринологии.* 2009;55(1):44–50.
 - (Kosygina AV, Vasyukova OV. [New in the pathogenesis of obesity: adipokines – adipose tissue hormones]. *Problemy endokrinologii.* 2009;55(1):44–50. Russian).

Immunological aspects of obesity

Gusova Z.R. • Dzantieva E.O. • Khripun I.A.

Gusova Zalina Ruslanovna – PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists¹

✉ 111–11 Metallurgicheskaya ul., Rostov-on-Don, 344029, Russian Federation.
Tel.: +7 (863) 22 82 69.
E-mail: docgzr@yandex.ru

Dzantieva Elizaveta Olegovna – Post-graduate Student, Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists¹

Khripun Irina Alekseevna – PhD, Assistant Professor, Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists¹

Background: At present, convincing data on the role of immune system in pathophysiology of obesity are lacking, which makes it necessary to investigate this issue.

Aim: To assess metabolic status and characteristics of immune system in patients with overweight and morbid obesity.

Materials and methods: One hundred and ninety two patients with overweight and advanced obesity (mean body mass index (BMI) 36.8 ± 7.3 kg/m² aged from 19 to 55 years) were recruited in to the study. Depending on the grade of obesity, the patients were divided into two groups. Group 1 included 84 overweight patients (BMI 27.65 ± 0.17 kg/m²), group 2 included 88 patients with obesity grade III (BMI 44.03 ± 0.44 kg/m²). The groups were comparable as to their age and gender. The control group comprised 20 otherwise healthy subjects with normal body weight. Assessments included parameters of carbohydrate and lipid metabolism, hemodynamic parameters, immune status including cytokine profile.

Results: In patients of both groups abnormalities in carbohydrate and lipid metabolism were found,

together with changes of hemodynamic parameters which were more advanced with higher degree of obesity. These parameters demonstrated that obesity promotes manifestation of metabolic syndrome. There was remarkable imbalance in pro-inflammatory cytokines. Patients with obesity grade III had a statistically significant ($p=0.05$) increase in their serum levels of tumor necrosis factor- α (6.32 ± 0.49 vs 2.14 ± 0.25), interleukin (IL)-4 (7.56 ± 0.44 vs 1.44 ± 0.10), IL-6 (5.39 ± 0.89 vs 2.02 ± 0.16), IL-17 (2.74 ± 0.29 vs 0.59 ± 0.20) both in basal and stimulated conditions, compared to those in patients with overweight and control patients.

Conclusion: The study showed that imbalance in immune system increases with an increase of obesity grade. This imbalance implies lymphocyte maturation and differentiation, higher cytotoxicity of immunocompetent cells, over expression of receptors both to pro- and anti-inflammatory cytokines, apoptosis activation, abnormalities in inter-cellular cooperation and disorders of phagocytic adaptation reserve.

Key words: visceral obesity, morbid obesity, metabolic syndrome, immune activation, cytokines, lymphocytes.

¹The Rostov State Medical University; 29 Nakhichevansky pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation



Проблема ожирения и избыточной массы тела в Российской Федерации и ее фармакоэкономическая оценка

Крысанова В.С. • Журавлева М.В. • Дралова О.В. • Рогачева О.А. • Каменева Т.Р.

Крысанова Вера Сергеевна – клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней¹
✉ 105425, г. Москва, ул. 5-я Парковая, 55/2–78, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 973 10 19.
E-mail: v.krysanova@mail.ru

Журавлева Марина Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней¹

Дралова Ольга Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней¹

Рогачева Ольга Алексеевна – врач-терапевт²

Каменева Татьяна Рудольфовна – канд. мед. наук, врач клинической фармаколог³

Актуальность. В связи с высокой распространенностью ожирения, ставшего тяжелым экономическим и социальным бременем, в последние годы большую актуальность приобрели исследования, направленные на оценку ущерба, обусловленного этой медико-социальной проблемой.

Цель – провести оценку экономического бремени ожирения в Российской Федерации на примере трех основных социально значимых нозологий: острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острого инфаркта миокарда (ОИМ) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа).

Материал и методы. Проведен анализ существующей доказательной базы по оценке затрат на ведение и лечение пациентов с ожирением, его связи с выбранными нозологиями. Для оценки влияния ожирения на государственный бюджет использовался клинико-экономический анализ «стоимость болезни» (COI – cost

of illness) с учетом популяционного риска развития ОНМК, ОИМ и СД 2 типа. Принимая во внимание особенности оценки затрат и основываясь на имеющихся в свободном доступе данных, для каждой выбранной нозологии была разработана своя модель расчета стоимости заболевания.

Результаты. Затраты государства на лечение и ведение пациентов, связанные с ожирением, составили около 10,2 млрд рублей для ОНМК, 7,6 млрд рублей – для ОИМ, 346,3 млрд рублей – для СД 2 типа.

Заключение. Ожирение – серьезная проблема, приводящая к существенному экономическому и социальному ущербу, уровень которого возрастает.

Ключевые слова: ожирение, экономическое бремя, прямые затраты, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2-го типа, фармакоэкономика.

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 23 им. “Медсантруд”» Департамента здравоохранения г. Москвы; 109240, г. Москва, ул. Яузская, 11, Российская Федерация

³ ГБУЗ г. Москвы «Городская больница № 3» Департамента здравоохранения г. Москвы; 124489, г. Москва, Зеленоград, Каштановая аллея, 2/1, Российская Федерация

Ожирение представляет собой серьезную проблему, которую Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обозначила как эпидемию XXI века. По данным отчета Организации экономического сотрудничества и развития, с 1980-х гг. отмечается

значительный рост числа людей с ожирением. В период с 1980 по 2008 г. в таких странах, как США и Англия, количество тучных людей увеличилось вдвое. Ожирение считается самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, сахарного



диабета и многих других заболеваний. По оценке ВОЗ, ежегодно ожирение обходится мировой экономике в 2 трлн долларов США [1].

Цель исследования – оценить экономическое бремя ожирения в Российской Федерации (РФ) на примере 3 основных социально значимых нозологий – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый инфаркт миокарда (ОИМ) и сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа).

Материал и методы

Исследование проводили в несколько этапов. На первом этапе в доступных источниках информации – Кокрановская библиотека и электронные базы данных Medline и ClinicalKey – был выполнен поиск работ по анализу и оценке затрат на ведение и лечение пациентов с ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями. Изначально было найдено 2852 ссылки. Затем происходил отбор исследований по типам и содержанию публикаций (рис. 1). В результате были отобраны 2 работы. Одна из них – систематический обзор M.L. Specchia и соавт. (2014) [2], в отношении которого была проведена оценка методологического качества на основании критериев AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews) [3] и определен уровень доказательности – Ia. Вторая – клинко-экономическое исследование G. Oster и соавт. (2000) [4], посвященное оценке бремени ожирения с использованием клинко-экономического анализа «стоимость болезни» (COI – cost of illness).

На следующем этапе была проведена оценка экономической стоимости ожирения в РФ. Для этого была рассчитана стоимость основных заболеваний, сопутствующих ожирению, – ОНМК, ОИМ и СД 2 типа, – с использованием клинко-экономического анализа «стоимость болезни». Этот метод предполагает изучение всех затрат, связанных с ведением больных с определенным заболеванием как на отдельном этапе (отрезке времени), так и на всех этапах оказания медицинской помощи. Данный вид анализа не предусматривает сравнения эффективности медицинских технологий и применяется для изучения типичной практики ведения больных с каким-либо заболеванием.

В значительной части экономических исследований, выполняемых в РФ, производятся расчеты стоимости болезни, которые базируются на учете всех затрат медицинского учреждения при проведении диагностики и лечения конкретного заболевания.



Рис. 1. Методика отбора исследований

В полном варианте анализ выполняется по формуле:

$$COI = DC + IC,$$

где COI – показатель «стоимость болезни», DC – прямые затраты, IC – косвенные затраты.

Прямые затраты включают в себя расходы, понесенные системой здравоохранения, пациентом или иным плательщиком, обществом в целом непосредственно в процессе оказания медицинской помощи. Непрямые, или косвенные, затраты связаны с нетрудоспособностью или смертью пациента в связи с заболеванием, а также включают производственные потери из-за утраты трудоспособности у ухаживающих за пациентом членов его семьи или друзей. При анализе «стоимости болезни» результаты оказываемой медицинской помощи, ее эффективности в расчет не принимаются [5].

Далее определялась связанная с ожирением доля затрат государства на ведение и лечение больных с ОНМК, ОИМ и СД 2 типа. Для этого был оценен популяционный риск развития каждой из выбранных нозологий при наличии ожирения. Популяционный (атрибутивный) риск (англ. population attributable risk) рассчитывается как произведение добавочного риска и распространенности фактора риска в популяции. Этот показатель отражает дополнительную заболеваемость в популяции, ассоциированную с фактором риска. Кроме того, с его помощью можно определить долю заболеваемости в популяции, связанную с данным фактором риска, то есть добавочную долю популяционного риска.



Таблица 1. Исходные данные, использованные в модели

Показатель	Значение	Источник информации
Стоимость 1 законченного случая стационарного лечения для пациентов с ОНМК, руб.	80 919	[7]
Стоимость 1 посещения амбулаторно-поликлинического учреждения с профилактической целью, руб.	678,4	[7]
Стоимость 1 посещения амбулаторно-поликлинического учреждения по поводу заболевания, руб.	1976,8	[7]
Стоимость 1 вызова СМП, руб.	1507,4	[7]
Стоимость 1 дня санаторно-курортного лечения, руб.	1293,8	[7]
Коэффициент относительной затратоемкости КСГ (ОНМК)	1,89	[12]
Коэффициент относительной затратоемкости КСГ (ОИМ)	1,94	[12]

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СМП – скорая медицинская помощь, КСГ – клинко-статистическая группа, ОИМ – острый инфаркт миокарда

Она рассчитывается путем деления добавочного популяционного риска на общую заболеваемость в популяции по следующей формуле:

$$E = \frac{P(RR - 1)}{1 + P(RR - 1)}$$

где E – доля случаев заболевания, обусловленная рассматриваемым фактором риска, P – распространенность фактора риска в популяции, RR – относительный риск развития заболевания под влиянием рассматриваемого фактора риска [6].

В отобранном для анализа исследовании G. Oster и соавт. (2000) проводилась оценка популяционного риска развития 8 заболеваний, ассоциированных с ожирением, – сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, заболевания желчного пузыря, инсульт, СД 2 типа, остеоартрит коленных суставов, рак тела матки [4]. В связи с отсутствием аналогичных исследований в отечественной клинической практике и наличием общих эпидемиологических тенденций для США и РФ было принято допущение, что для популяции на территории РФ сохраняются те же значения популяционного риска.

Для расчета обусловленной ожирением доли затрат государства на ведение и лечение пациентов с выбранными нозологиями использовалась следующая формула:

$$Concomit. = E \times Cost\ concomitant,$$

где Concomit. – затраты бюджета на лечение заболевания, обусловленного ожирением, E – вероятность наступления сопутствующего ожирению заболевания (популяционный риск), Cost

concomitant – общие затраты бюджета на лечение пациентов с выбранной патологией.

С учетом особенностей выбранных для анализа заболеваний в каждом отдельном случае была разработана своя модель для оценки стоимости заболевания.

В связи с нехваткой полных данных, сложностью оценки бремени заболевания в условиях отечественного здравоохранения и малой информативностью имеющихся данных в настоящем исследовании были оценены только прямые затраты – затраты государства, непосредственно связанные с лечением, а именно:

- амбулаторно-поликлиническая помощь;
- скорая медицинская помощь;
- стационарная помощь;
- санаторно-курортное лечение.

Объем оказываемой медицинской помощи устанавливался на основании Программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам РФ в 2014 г. [7] и стандартов оказания медицинской помощи больным [8, 9, 10, 11]. Значения основных показателей, используемых в анализе, и источники информации представлены в табл. 1.

В ходе анализа отечественных источников литературы было найдено исследование, посвященное фармакоэкономической оценке СД 2 типа, – Р.И. Ягудина и соавт. (2011) [13]. На основании результатов этой работы рассчитывалось экономическое бремя СД 2 типа для РФ. Были также проанализированы статистические данные Минздрава России по общей заболеваемости взрослого населения РФ за 2012 г. [14].



Рис. 2. Связанная с ожирением доля затрат государства на ведение и лечение пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК; **А**), острым инфарктом миокарда (ОИМ; **Б**) и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2 типа; **В**)

Результаты

В систематический обзор M.L. Specchia и соавт. (2014) были включены 17 исследований, посвященных экономической оценке бремени ожирения [2]. По данным L. Bahia и соавт. (2012), ежегодные затраты, связанные с ожирением, в Бразилии составляют 2152 млрд долларов США [15]. Согласно результатам исследования N.C. Onwudiwe и соавт. (2011), ежегодные затраты на 1 человека с избыточной массой тела составляют 3115 долларов США, на 1 человека с ожирением I степени – 3686 долларов США, на 1 человека с ожирением II степени – 4386 долларов США [16]. В исследовании M.L. Daviglus и соавт. (2004) были показаны различия в затратах, обусловленные

Таблица 2. Относительный риск развития заболеваний, ассоциированных с ожирением, в зависимости от ИМТ

Заболевание	Относительный риск развития		
	ИМТ, кг/м ²		
	< 25	25–28,9	> 29
Мужчины			
АГ	1,0	1,9	2,6
Гиперхолестеринемия	1,0	–	1,8
СД 2 типа	1,0	2,6	10,4
ССЗ	1,0	1,4	2,4
ОНМК	1,0	1,2	1,3
Заболевания желчного пузыря	1,0	2,0	3,5
Остеоартрит коленных суставов	1,0	1,0	2,8
Женщины			
АГ	1,0	2,3	3,8
Гиперхолестеринемия	1,0	–	1,8
СД 2 типа	1,0	4,4	48,9
ССЗ	1,0	1,7	3
ОНМК	1,0	1,4	1,9
Заболевания желчного пузыря	1,0	2,0	3,5
Остеоартрит коленных суставов	1,0	1,7	1,6
Рак тела матки	1,0	1,0	2,0

ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертония, СД 2 типа – сахарный диабет 2-го типа, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

полом, – затраты на мужчин, страдающих ожирением, на 84% (6192 доллара США) выше, чем затраты на мужчин с нормальной массой тела; затраты на женщин, страдающих ожирением, на 88% (5618 долларов США) выше, чем на женщин с нормальной массой тела [17].

В работе G. Oster и соавт. (2000) оценивался относительный риск развития под влиянием рассматриваемого фактора риска – ожирения – ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, гиперхолестеринемии, заболеваний желчного пузыря, ОНМК, СД 2 типа, остеоартрита коленных суставов и рака тела матки (табл. 2) [4].

С учетом относительного риска развития выбранных заболеваний в настоящем

**Таблица 3.** Популяционный риск развития различных заболеваний при наличии ожирения в зависимости от пола и возраста

Параметр	Популяционный риск при наличии ожирения, %		
	ИБС	ОНМК	СД 2 типа
Мужчины, годы			
35–44	33,3	16,6	76,9
45–54	38	17,4	79
55–64	39,6	14,3	79,6
65–74	34,1	9,7	74,2
75–84	29,3	5	69,4
Женщины, годы			
35–44	50	33,3	91,6
45–54	44,4	29,4	94,7
55–64	47,7	31	93,6
65–74	32	17,5	93,2
75–84	20,7	8,2	90,5
Общий риск	35	15	85

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение кровообращения, СД 2 типа – сахарный диабет 2-го типа

исследовании был определен популяционный риск по формуле, описанной выше; данные представлены в табл. 3.

На основании данных из приведенных источников были рассчитаны затраты государства на ОНМК, ОИМ и СД 2 типа. Ежегодно прямые затраты государства на ОНМК составляют около 71 млрд рублей, на ОИМ – около 36 млрд рублей, на СД 2 типа – около 407 млрд рублей. С учетом популяционного риска развития заболеваний при наличии ожирения вклад данной патологии в общие затраты государства на лечение и ведение пациентов с ОНМК приблизительно составляет 10,7 млрд рублей, с ОИМ – 12,5 млрд рублей, с СД 2 типа – 346,3 млрд рублей (рис. 2).

Заключение

Ожирение является одной из важнейших проблем здравоохранения. В 2008 г. 35% людей в возрасте 20 лет и старше имели избыточный вес, а 11% – ожирение. Оно относится к числу пяти основных факторов риска смерти. Исходя из данных, опубликованных Всемирным банком и ВОЗ, предполагается, что ежегодно около 3,4 млн взрослого населения умирают вследствие избыточного веса и ожирения [1]. Ожирение является мировой проблемой, приводящей к существенному экономическому и социальному ущербу, уровень которого возрастает. ☺

Литература (References)

- WHO global burden of disease (GBD) database, McKinsey Global Institute analysis.
- Specchia ML, Veneziano MA, Cadeddu C, Ferriero AM, Mancuso A, Iannace C, Parente P, Capri S, Ricciardi W. Economic impact of adult obesity on health systems: a systematic review. *Eur J Public Health*. 2014. pii: cku170.
- Flodgren G, Eccles MP, Shepperd S, Scott A, Parmelli E, Beyer FR. An overview of reviews evaluating the effectiveness of financial incentives in changing healthcare professional behaviours and patient outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD009255.
- Oster G, Edelsberg J, O'Sullivan AK, Thompson D. The clinical and economic burden of obesity in a managed care setting. *Am J Manag Care*. 2000;6(6):681–9.
- Воробьев ПА, Авксентьева МВ, Борисенко ОВ, Воробьев АИ, Вялков АИ, Лукьянцева ДВ, Сура МВ, Юрьев АС. Клинико-экономический анализ. 3-е изд. М.: Ньюдиамед; 2008. 778 с. (Vorob'ev PA, Avksent'eva MV, Borisenko OV, Vorob'ev AI, Vyalkov AI, Luk'yantseva DV, Sura MV, Yur'ev AS. Clinical and economic analysis. 3rd edition. Moscow: N'yudiamed; 2008. 778 p. Russian).
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology. The Essentials*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1982.
- Постановление Правительства Российской Федерации от 18 октября 2013 г. №932 г. Москва «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов». (Governmental Decree of the Russian Federation from October 18, 2013, No. 932 (Moscow) "On the program of state guarantees of free medical care provided to citizens in 2014 and for the planned period of 2015 and 2016". Russian).
- Стандарт медицинской помощи больным инсультом. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 ноября 2004 года № 236. (Standards of medical care for stroke patients. Addendum to the Decree of the Ministry of Health and Social Development of Russian Federation from November 22, 2004, No. 236. Russian).
- Стандарт санаторно-курортной помощи больным с цереброваскулярными заболеваниями. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 ноября 2004 года № 276. (Standards of sanatorium and health resort care to patients with cerebrovascular disorders. Addendum to the Decree of the Ministry of Health and Social Development of Russian Federation from November 23, 2004, No. 276. Russian).
- Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 ноября 2004 года № 230. (Standards of medical care to patients with acute myocardial infarction. Addendum to the Decree of the Ministry of Health and Social Development of Russian Federation from November 22, 2004, No. 230. Russian).



11. Стандарт санаторно-курортной помощи больным с ишемической болезнью сердца. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 ноября 2004 года № 221. (Standards of sanatorium and health resort care to patients with ischemic heart disease. Addendum to the Decree of the Ministry of Health and Social Development of Russian Federation from November 23, 2004, No. 221. Russian).
12. Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Рекомендации по способам оплаты специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в дневных стационарах на основе групп заболеваний, в том числе клинко-статистических групп (КСГ) и клинко-профильных групп (КПГ) за счет средств системы обязательного медицинского страхования. (Federal Foundation of obligatory medical insurance. Recommendation on the ways of payment for specialized medical care in the in-patient units and day care units based on groups of diseases, including clinical/statistical groups (CSG) and clinical/profile groups (CPG), from budgets of the obligatory medical insurance system. Russian).
13. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Аринина ЕЕ. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. М.: МИА; 2011. (Yagudina RI, Kulikov AYU, Arinina EE. Pharmacoeconomics of type 2 diabetes mellitus. Moscow: MIA; 2011. Russian).
14. Министерство здравоохранения РФ. Статистические материалы. Общая заболеваемость взрослого населения РФ за 2012 год. Ч. II, IV. (Ministry of Health of Russian Federation. Statistical materials. Total morbidity of adult population of Russian Federation in 2012. Part II, IV. Russian).
15. Bahia L, Coutinho ES, Barufaldi LA, Abreu Gde A, Malhão TA, de Souza CP, Araujo DV. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2012;12:440.
16. Onwudiwe NC, Stuart B, Zuckerman IH, Sorkin JD. Obesity and medicare expenditure: accounting for age-related height loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):204–11.
17. Daviglius ML, Liu K, Yan LL, Pirezada A, Manheim L, Manning W, Garside DB, Wang R, Dyer AR, Greenland P, Stamler J. Relation of body mass index in young adulthood and middle age to Medicare expenditures in older age. *JAMA*. 2004;292(22):2743–9.

The problem of obesity and overweight in the Russian Federation and its pharmacoeconomic assessment

Krysanova V.S. • Zhuravleva M.V. • Dralova O.V. • Rogacheva O.A. • Kameneva T.R.

Krysanova Vera Sergeevna – Resident, Chair of Clinical Pharmacology and Introduction to Internal Medicine¹

✉ 55/2–78 5-Parkovaya ul., Moscow, 105425, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 973 10 19. E-mail: v.krysanova@mail.ru

Zhuravleva Marina Vladimirovna – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Introduction to Internal Medicine¹

Dralova Olga Viktorovna – PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Introduction to Internal Medicine¹

Rogacheva Olga Alekseevna – General Practitioner²

Kameneva Tatiana Rudolfovna – PhD, Clinical Pharmacologist³

Background: Due to high prevalence of obesity that has turned into enormous economic and social burden, studies aimed at assessment of damages caused by this medico-social problem are seen as very important in the last years.

Aim: To assess economic burden of obesity in the Russian Federation taking as an example three main socially significant medical conditions: acute cerebrovascular accident (stroke), acute myocardial infarction (AMI) and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods: We analyzed available evidence on assessment of costs of management and treatment of obese patients and its relation to the disorders selected. To measure costs of obesity for the state budget, we used clinical and economic analysis “cost of illness” with consideration

of risks of stroke, AMI and T2DM in the population. Taking into account specific features of cost assessment and based on publically available data, we developed separate models to calculate cost of illness for each selected disease type.

Results: Obesity-related expenses incurred by the state for treatment and management of patients amounted to 10.2 billion rubles for stroke, 7.6 billion rubles for AMI and 346.3 billion rubles for T2DM.

Conclusion: Obesity is a serious problem causing significant economic and social losses that are increasing.

Key words: obesity, economic burden, direct costs, cerebrovascular accident, stroke, acute myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, pharmacoeconomy.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

²City Clinical Hospital No. 23 “Medsantrud” of the Moscow City Health Department; 11 Yauzskaya ul., Moscow, 109240, Russian Federation

³City Hospital No. 3 of the Moscow City Health Department; 2/1 Kashtanovaya alleya, Zelenograd, Moscow, 124489, Russian Federation



Роль нутригеномики в коррекции метаболических нарушений

Мисникова И.В.

У некоторых пациентов диета и расширение физической активности оказываются недостаточно эффективными мерами в отношении предотвращения развития сахарного диабета 2-го типа. Сегодня предлагается новый подход к построению диеты с учетом индивидуальных особенностей человека. Компоненты пищи могут вызывать изменения в метаболизме через воздействие на активность определенных

генов, которые, в свою очередь, влияют на протеом и метаболом человека. Предполагается, что нутриенты могут влиять на процессы метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты. В ряде исследований установлено взаимодействие между генами, ассоциированными с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, и некоторыми пищевыми продуктами. Разработаны рекомендации по питанию исходя из наличия

тех или иных полиморфизмов генов и определен тот спектр полиморфизмов генов, который необходимо исследовать у лиц с метаболическими нарушениями или с высоким риском их развития.

Ключевые слова: нутригеномика, протеомика, метаболомика, лептин, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, диета.

Исследования последних лет продемонстрировали высокую эффективность диеты и физической активности в коррекции метаболических нарушений. При изменении образа жизни у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена риск возникновения сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) снижается на 58%. Однако известно и то, что у ряда пациентов диета и расширение физической активности оказываются неэффективными и не предотвращают развития заболевания. Сегодня предлагается новый подход к построению диеты исходя из индивидуальных особенностей человека.

Влияние компонентов питания на экспрессию генов изучает новая наука – нутригеномика. Нутриенты могут вызывать изменения в метаболизме через воздействие на активность определенных генов, которые, в свою очередь, влияют на протеом и метаболом человека. Кроме того, генетическая вариабельность самих продуктов питания может оказывать воздействие на здоровье человека. Нутриенты могут влиять на геном микробной флоры кишечника, что также вызывает изменения метаболизма. Таким образом, предметом нутригеномики является изучение взаимодействий между геномами продуктов питания, геномом человека и геномами микробиоты кишечника.

Изменения в активности генов, происходящие в процессе роста и развития организма, называют эпигенетическими. Эпигенетика изучает изменения в экспрессии генов, которые происходят без нарушения нуклеотидной

Мисникова Инна Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 688 95 93. E-mail: inna-misnikova@mail.ru

последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Выделяют три механизма эпигенетических изменений: метилирование ДНК, модификацию гистонов и РНК-интерференцию (подавление экспрессии гена при помощи малых молекул рибонуклеиновой кислоты). Предполагается, что компоненты диеты могут влиять на процессы метилирования ДНК [1]. Во-первых, нутриенты важны для обеспечения и регулирования синтеза S-аденозилметионина, универсального донора метильных групп. Во-вторых, они могут влиять на утилизацию метильных групп через изменение активности ДНК метилтрансферазы. Третий возможный механизм связан с активацией деметилирования ДНК [2].

В настоящее время выявлено большое количество генов, полиморфизм которых связывают с развитием метаболических нарушений. Оказалось, что компоненты пищи могут изменять активность этих генов. Опубликованы результаты исследований, которые демонстрируют наличие взаимодействия между рядом генов, ассоциированных с ожирением и СД 2 типа, и некоторыми пищевыми продуктами. Ниже в качестве примеров представлены варианты таких взаимодействий.

Белок, связывающий жирные кислоты, 2-го типа (FABP2) – это внутриклеточный белок, вырабатываемый в энтероцитах. Он участвует в транспорте и метаболизме длинных цепочек жирных кислот, а также может поддерживать клеточный гомеостаз, выступая в качестве липидного сенсора. Ген FABP2 локализован на хромосоме 4q28-q31.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Полиморфизм этого гена связан с повышенным риском развития СД 2 типа. Это объясняется тем, что белок, который он кодирует, участвует в абсорбции жирных кислот и, следовательно, может повлиять на чувствительность к инсулину и метаболизм глюкозы. Выделяют три генотипа: нормальный, или так называемый дикий, тип (Ala54/Ala54), гетерозиготный (Ala54/Thr54) и гомозиготный (Thr54/Thr54). Гетерозиготный и особенно гомозиготный Thr54 генотип ассоциирован с развитием инсулинорезистентности, СД 2 типа, а также, возможно, повышенными сердечно-сосудистыми рисками. Метаанализ 31 исследования, в которых было обследовано 13 451 человек, продемонстрировал, что мутация гена FABP2, а именно наличие аллеля Thr54, ассоциировано с более выраженной инсулинорезистентностью, повышенным уровнем инсулина плазмы натощак и повышенным уровнем гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой [3].

Установлено, что экспрессия FABP2 может зависеть от соблюдения определенной диеты. D. de Luis и соавт. исследовали динамику массы тела и ряда метаболических маркеров в ответ на гипокалорийную диету (1459 ккал/сут), богатую полиненасыщенными жирами (22,7% от общего содержания жира, потребляемого в сутки), у лиц с ожирением, имеющих полиморфизм гена FABP2 (Thr54). Снижение индекса массы тела, массы тела, окружности талии было достоверно более выраженным в группе, имевшей Thr54 аллель, по сравнению с лицами с диким типом аллеля гена FABP2. Более того, только у носителей Thr54 аллеля на фоне соблюдения обогащенной полиненасыщенными жирами диеты было отмечено достоверное снижение общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и инсулина [4]. В другом исследовании было показано, что у лиц с ожирением и полиморфизмами гена FABP2 (Ala54/Thr54 и Thr54/Thr54), придерживавшихся гипокалорийной диеты (1342 ккал) с высоким содержанием мононенасыщенных жиров (67,5%), не было достоверного изменения биохимических маркеров, несмотря на улучшение антропометрических показателей. Напротив, у носителей дикого аллеля по этому гену на фоне соблюдения предложенной диеты кроме уменьшения массы тела достоверно снизились уровни инсулина, лептина и инсулинорезистентность [5]. Таким образом, на основании нутригеномных исследований следует сделать вывод, что лицам с полиморфизмом гена FABP2 (Ala54/Thr54 и Thr54/Thr54) показана диета с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (около 20% от общего содержания жира, потребляемого в сутки). Для этого достаточно ввести в рацион

питания жирную рыбу (около 750 г в неделю) или регулярно принимать рыбий жир.

Рецепторы, активированные пролифератором пероксисом (PPAR), относятся к группе рецепторов клеточного ядра. Белки PPAR участвуют в считывании генетического кода во многих генах. Они играют значительную роль в гомеостазе глюкозы и липидов: определяют потребность мышечной ткани в глюкозе и ее чувствительность к инсулину, регулируют дифференцировку адипоцитов и гомеостаз глюкозы, связывают гипополипидемические препараты и жирные кислоты, регулируют выработку ряда адипокинов, участвуют в регуляции костного метаболизма. Естественными лигандами PPAR являются полиненасыщенные жирные кислоты и простагландины [6].

Выделяют три подгруппы указанных рецепторов: PPAR α , PPAR δ и PPAR γ . Изоформа PPAR γ синтезируется в жировых клетках и участвует в их дифференцировке. Кроме того, этот белок является медиатором инсулинорезистентности. PPAR γ регулирует в адипоцитах синтез адипокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α , ингибитора активатора плазминогена 1-го типа. В эксперименте на животных было доказано, что после диеты с высоким содержанием жиров у мышей происходит увеличение PPAR γ -мРНК в жировой ткани [7]. Полиморфизм гена PPAR γ характеризуется заменой нуклеотида цитозина на гуанин, что приводит к замене аминокислоты пролина на аланин в белке. У представителей белой расы, больных ожирением, полиморфизм гена PPAR γ (Pro12Ala) ассоциирован с меньшим риском развития СД 2 типа, причем при гомозиготном генотипе (Ala12Ala) чувствительность к инсулину еще выше по сравнению с диким генотипом [8]. Обнаружено, что соотношение полиненасыщенных к насыщенным жирам в диете может влиять на концентрацию липидов крови у носителей Ala12 аллеля гена PPAR γ . В исследовании RISCCK (Reading, Imperial, Surrey, Cambridge, King's) этот эффект был изучен у 367 этнических европейцев с повышенным кардиометаболическим риском. Согласно полученным результатам, концентрации общего холестерина и триглицеридов у носителей аллеля Ala12 гена PPAR γ снижались с увеличением в диете соотношения полиненасыщенных и насыщенных жиров (от $\leq 0,33$ до $> 0,65$) и не зависели от уменьшения в диете насыщенных жиров [9]. Следовательно, носителям Ala12 аллеля гена PPAR γ для снижения уровня триглицеридов и общего холестерина следует употреблять пищу с высоким соотношением полиненасыщенных и насыщенных жиров.



В регуляции метаболических процессов имеет значение *лептин* (*LEP*) – адипокин, который играет существенную роль в регулировании жировых запасов организма, а именно контролирует количество употребляемой пищи и расход энергетических запасов. Лептин вырабатывается адипоцитами белой жировой ткани, поступает в кровоток и транспортируется в головной мозг, где регулирует выработку ряда нейротрансмиттеров. С одной стороны, дефицит в секреции лептина приводит к тяжелой форме ожирения. С другой стороны, у лиц с избыточной массой тела и ожирением уровень лептина повышается, и развивается так называемая лептинорезистентность. Известно, что действие лептина не ограничено жировой тканью, он также участвует в работе органов репродуктивной системы, молочных желез, иммунной системы, кишечника, почек, легких и костей скелета [10]. Ген *LEP* локализован на 7-й хромосоме. Полиморфизм гена *LEP* в 7-й хромосоме связан с заменой аденина гуанином в положении 2548 в промоторе. Это ведет к изменению активности лептина и влияет на восприятие чувства насыщения, снижая контроль центральной нервной системы над аппетитом. Полиморфизм гена *LEP* может быть ассоциирован со снижением секреции лептина и развитием ожирения, причем гомозиготные мутации гена *LEP* предрасполагают к развитию ожирения в раннем возрасте [11]. Была установлена связь полиморфизма *LEP* A19G с тягой к сладкому [12].

Эффекты лептина обусловлены взаимодействием с его рецептором. Полиморфизм гена рецептора лептина (*LEPR*), ассоциированный с заменой глутамина аргинином в положении 223, изменяет чувствительность рецептора к лептину, может нарушать передачу сигнала и способствует развитию лептинорезистентности. Связь полиморфизма гена *LEPR* с развитием ожирения была подтверждена в различных этнических группах [13, 14]. Эти нарушения предрасполагают к развитию ожирения, сопровождающегося резистентностью к лептину и гиперлептинемией. Оказалось, что диета с высоким и низким содержанием полиненасыщенных жиров влияет на активность полиморфных вариантов гена *LEPR* [15].

Полиморфизм гена рецептора допамина *D2* (*DRD2*) – TaqI A1 – ассоциирован с различными видами зависимостей (от алкоголя, кокаина, опиоидов). По данным ряда исследователей, мутации этого гена могут быть связаны и с нарушением пищевого поведения. С.Л. Carpenter и соавт. показали, что сочетание полиморфизма *DRD2* и *LEPR* повышает риск развития ожирения [16].

Misnikova Inna Vladimirovna – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology; Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
Tel.: +7 (495) 688 95 93.
E-mail: inna-misnikova@mail.ru

Ген *FTO* отвечает за объем жира в организме и склонность к ожирению. Он экспрессируется в ядрах гипоталамуса и островках поджелудочной железы. Полиморфизм гена *FTO* (AA rs-9939609) ассоциирован с ожирением, а по результатам некоторых исследований – с СД 2 типа. Больные СД 2 типа, имевшие данный вид полиморфизма, употребляли пищу, богатую жирами (более 34% от суточной калорийности; отношение шансов (ОШ) 2,17, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–4,63) и бедную клетчаткой (менее 16 г/день; ОШ 2,42, 95% ДИ 1,05–5,57) [17]. В исследовании с участием 7052 человек с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений установили наличие ассоциативных связей между СД 2 типа, полиморфизмом генов и особенностями питания [18]. У лиц, придерживающихся средиземноморской диеты, обнаружена ассоциация между наличием полиморфизма гена *FTO* (rs-9939609) и СД 2 типа: относительный риск СД 2 типа составил 1,21 (95% ДИ 1,03–1,4). Напротив, у лиц, соблюдающих средиземноморскую диету, такой зависимости не прослеживалось. Подобная закономерность сохранялась и после стандартизации выборки по индексу массы тела. Такая же взаимосвязь имела место и при наличии полиморфизма гена рецептора мелакортина-4. Следовательно, приверженность средиземноморской диете нивелирует негативное влияние полиморфных аллелей гена *FTO* (rs-9939609).

IL-6 – адипокин, синтезируемый как адипоцитами, так и фибробластами, эндотелиоцитами, перидцитами и иммунокомпетентными клетками. Продукция *IL-6* и соответственно его уровень в плазме возрастают у лиц с ожирением и у больных СД 2 типа. Полиморфизм гена *IL6* связан с повышенным риском развития ожирения. В одном из исследований было показано, что добавление в ежедневный рацион 750 мл яблочного сока с высоким содержанием полифенолов (802,5 мг) в течение 4 недель способствовало снижению объема жировой ткани у лиц с полиморфизмом гена *IL6* (C/C), а при других вариантах аллелей этого гена изменений не наблюдалось [19].

Персонализированная диета означает, что питание подобрано с учетом индивидуальных потребностей конкретного человека в зависимости от стадии жизни, стиля жизни и жизненной ситуации, в которой человек находится. Очевидно, что такой подход к построению диеты может существенно повысить эффективность лечения и профилактики нарушений метаболизма. В настоящее время разработаны рекомендации по питанию исходя из наличия тех или иных полиморфизмов генов и определен тот спектр полиморфизмов

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



генов, который необходимо исследовать у лиц с метаболическими нарушениями или с высоким риском их развития. Тем не менее требуются

дополнительные исследования для изучения различных диетических режимов при обнаружении определенных полиморфизмов генов. 

Литература (References)

- Ross SA. Diet and DNA methylation interactions in cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;983:197–207.
- Milner J, Trujillo EB, Kaefer CM, Ross S. Nutrigenomics. In: *Biosocial Surveys. Committee on Advances in Collecting and Utilizing Biological Indicators and Genetic Information in Social Science Surveys.* Weinstein M, Vaupel JW, Wachter KW, editors; Committee on Population, Division of Behavioral and Social Sciences and Education. National Research Council. Washington: The National Academies Press; 2008.
- Zhao T, Zhao J, Yang W. Association of the fatty acid-binding protein 2 gene Ala54Thr polymorphism with insulin resistance and blood glucose: a meta-analysis in 13451 subjects. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26(5):357–64.
- de Luis D, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, de la Fuente B, Conde R, Primo D. Effect of fatty acid-binding protein 2 Ala54Thr genotype on weight loss and cardiovascular risk factors after a high-polyunsaturated fat diet in obese patients. *J Investig Med.* 2012;60(8):1194–8.
- de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Fatty acid-binding protein 2 Ala54Thr genotype is associated with insulin resistance and leptin levels changes after a high monounsaturated fat diet in obese non-diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(6):402–6.
- Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ, Sternbach DD, Lehmann JM, Wisely GB, Willson TM, Kliewer SA, Milburn MV. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Cell.* 1999;3(3):397–403.
- Vidal-Puig A, Jimenez-Liñan M, Lowell BB, Hamann A, Hu E, Spiegelman B, Flier JS, Moller DE. Regulation of PPAR gamma gene expression by nutrition and obesity in rodents. *J Clin Invest.* 1996;97(11):2553–61.
- Tönjes A, Scholz M, Loeffler M, Stumvoll M. Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma with Pre-diabetic phenotypes: meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2489–97.
- Alsaleh A, O'Dell SD, Frost GS, Griffin BA, Lovegrove JA, Jebb SA, Sanders TA; RISCK Study investigators. Interaction of PPARG Pro12Ala with dietary fat influences plasma lipids in subjects at cardiometabolic risk. *J Lipid Res.* 2011;52(12):2298–303.
- Baratta M. Leptin – from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit.* 2002;8(12):RA282–92.
- Панков ЮА. Мутации в ключевых генах, контролирующих развитие ожирения и сахарного диабета. Молекулярная биология. 2013;47(1):38–49. (Pankov YuA. [Mutations of key genes controlling for development of obesity and diabetes mellitus]. *Molekulyarnaya biologiya.* 2013;47(1):38–49. Russian).
- Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, Tomoike H, Morisaki H, Morisaki T. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res.* 2008;31(6):1069–77.
- Murugesan D, Arunachalam T, Ramamurthy V, Subramanian S. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore. *Indian J Hum Genet.* 2010;16(2):72–7.
- Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4434–9.
- Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, Ordovas JM, Cupples LA, Defoort C, Lovegrove JA, Drevon CA, Blaak EE, Gibney MJ, Kiec-Wilk B, Karlstrom B, Lopez-Miranda J, McManus R, Herberg S, Lairon D, Planells R, Roche HM. Leptin receptor polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to augment risk of insulin resistance and metabolic syndrome in adults. *J Nutr.* 2010;140(2):238–44.
- Carpenter CL, Wong AM, Li Z, Noble EP, Heber D. Association of dopamine D2 receptor and leptin receptor genes with clinically severe obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(9):E467–73.
- Steemburgo T, Azevedo MJ, Gross JL, Milagro FI, Campión J, Martínez JA. The rs9939609 polymorphism in the FTO gene is associated with fat and fiber intakes in patients with type 2 diabetes. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2013;6(2):97–106.
- Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, Coltell O, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Covas MI, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Gómez-Gracia E, Fiol M, Sáez-Tormo G, Pintó X, Muñoz MA, Ros E, Ordovas JM, Estruch R, Corella D. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:137.
- Barth SW, Koch TC, Watzl B, Dietrich H, Will F, Bub A. Moderate effects of apple juice consumption on obesity-related markers in obese men: impact of diet-gene interaction on body fat content. *Eur J Nutr.* 2012;51(7):841–50.

The role of nutrigenomics in correction of metabolic abnormalities

Misnikova I.V.

In some patients, diet and increased physical exercise are not effective enough to prevent the development of type 2 diabetes mellitus. At present, a new approach is proposed to elaborate the diet with consideration of specific need of an individual. Food components can cause changes in metabolism through their influence on activity of certain genes

that subsequently influence human proteome and metabolome. It is assumed that nutrients may influence methylation of deoxyribonucleic acid. A number of studies established an interaction between some foods and genes associated with obesity and type 2 diabetes mellitus. Diet recommendations based on presence of certain gene polymorphisms

have been developed. The spectrum of gene polymorphisms that is necessary to assess in individuals with metabolic abnormalities or with high risk of their development has been also defined.

Key words: nutrigenomics, proteomics, metabolomics, leptin, obesity, type 2 diabetes mellitus, diet.



Выявление группы риска развития сахарного диабета 2-го типа на основе заполнения опросника FINDRISC

Мисникова И.В. • Древалъ А.В. • Дзедбисашвили Т.Г.

Актуальность. Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) во всем мире достигла эпидемических уровней и продолжает неуклонно расти.

Цель – оценка целесообразности использования опросника FINDRISC для выявления групп высокого риска развития СД 2 типа в популяции жителей Московской области.

Материал и методы. Скрининг нарушений углеводного обмена был проведен в Луховицком районе Московской области среди 404 человек старше 18 лет без сахарного диабета в анамнезе. Все участники заполнили опросник Финской диабетической ассоциации FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score). Всем

участникам был выполнен пероральный глюкозотолерантный тест.

Результаты. Распространенность нарушений углеводного обмена составила 36,1%. Из них впервые выявленный СД 2 типа был обнаружен у 6,1%, нарушенная толерантность к глюкозе – у 14,4%, нарушенная гликемия натощак – у 18,5%, нарушенные толерантность к глюкозе и гликемия натощак – у 5,7%. С увеличением набранных баллов по опроснику FINDRISC возрастает выявляемость СД 2 типа и ранних нарушений углеводного обмена. Модель скрининга, предполагающая обследование лиц, набравших 12 и более баллов по опроснику, обладает достаточной чувствительностью и специфичностью в плане выявления СД 2 типа, при этом модель позволяет

сократить объем необходимой выборки до 37,5%. Распространенность сердечно-сосудистых факторов риска выше у лиц, набравших высокий балл по опроснику FINDRISC, по сравнению с набравшими минимальный балл.

Заключение. Активное распространение опросника FINDRISC среди популяции жителей Московской области позволит своевременно выявлять лиц группы риска развития СД 2 типа для проведения среди них скрининга на нарушения углеводного обмена и мероприятий по профилактике СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, нарушения углеводного обмена, скрининг, опросник FINDRISC.

По оценкам экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), в мире сахарный диабет имеют 387 млн человек, и их число прогрессивно растет [1]. Среди больных сахарным диабетом более 90% приходится на сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа), причем более чем у половины из них заболевание протекает скрыто. Дебюту СД 2 типа предшествуют ранние нарушения углеводного обмена: нарушенная гликемия натощак (НГН) и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) [2]. У таких пациентов повышен риск развития не только СД 2 типа, но и, по некоторым данным, сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Исследования по предотвращению СД 2 типа показали, что снизить эти риски позволяет изменение образа жизни – уменьшение массы тела на 5–10% и интенсивная физическая нагрузка [2]. Своевременное выявление лиц группы

риска и организация среди них скрининга позволят обнаружить скрыто протекающий СД 2 типа, а также провести необходимые профилактические мероприятия. Для формирования группы риска СД 2 типа используют опросники, которые участники обследования заполняют либо самостоятельно, либо с помощью подготовленных специалистов, проводящих анкетирование. Существует значительное число специальных опросников (табл. 1), разработанных на основании оценки факторов риска развития СД 2 типа [4, 5, 6, 7, 8].

При выборе опросника нужно всегда учитывать особенности региона и контингента обследуемых для наибольшей адекватности и достоверности полученного материала. Широкое распространение получил опросник, предложенный Финской диабетической ассоциацией для оценки десятилетнего риска развития СД



2 типа, – FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score). В Финляндии разработан и успешно функционирует государственный план по профилактике СД 2 типа FIN-D2D, включающий многоступенчатый скрининг с использованием на начальном этапе опросника FINDRISC. Опросник FINDRISC с успехом используется во многих странах, рекомендован рабочей группой Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD). Опросник FINDRISC содержит 8 вопросов о возрасте, индексе массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), физической активности, употреблении фруктов и овощей в день, антигипертензивной терапии. Каждый ответ оценивается по определенному числу баллов, сумма которых соответствует риску СД 2 типа (максимально возможная сумма баллов – 26).

Целью исследования, результаты которого представлены в этой статье, была оценка целесообразности использования опросника FINDRISC для выявления групп высокого риска развития СД 2 типа в популяции жителей Московской области.

Материал и методы

Скрининг нарушений углеводного обмена был проведен в Луховицком районе Московской области среди 404 человек старше 18 лет без сахарного диабета в анамнезе.

Все лица, принимавшие участие в исследовании, заполнили опросник Финской диабетической ассоциации FINDRISC, разработанный для оценки десятилетнего риска развития СД 2 типа. Всем участникам был выполнен оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), то есть определение содержания глюкозы в капиллярной крови натощак и через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы. Определение гликемии проводилось на анализаторе HemoCue Glucose 201+ (HemoCue, Швеция, рег. номер 2003/256). Показатели глюкозы цельной крови были пересчитаны в плазма-эквивалентные значения при помощи коэффициента 1,11 согласно рекомендациям Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – IFCC) [9]. Оценка степени нарушений углеводного обмена проводилась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 1999/2006 гг. [10]. Нарушение толерантности к глюкозе диагностировалось

Таблица 1. Опросники для выявления групп риска развития СД 2 типа

Название	Факторы риска, оцениваемые в опроснике
Немецкий опросник [4]	Возраст, окружность талии, артериальная гипертония, физическая активность, употребление алкоголя, кофе, цельного зерна и красного мяса
Кембриджский опросник [5]	Возраст, пол, индекс массы тела, наследственность по диабету, использование антигипертензивной или стероидной терапии, курение
Датский опросник [6]	Возраст, пол, индекс массы тела, наследственность по диабету, артериальная гипертония, физическая активность
Финский опросник [7]	Возраст, индекс массы тела, окружность талии, использование антигипертензивной терапии, гипергликемия в анамнезе, физическая активность, употребление фруктов, овощей и ягод, наследственность по диабету
Опросник АДА [8]	Возраст, пол, рождение ребенка с большим весом, этническая принадлежность, уровень образования, ожирение, гиподинамия, наследственность по диабету

АДА – Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association – ADA)

Мисникова Инна Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 688 95 93.
E-mail: inna-misnikova@mail.ru

Древаль Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии, зав. кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

Дзедзисавили Тампа Георгиевна – врач-эндокринолог¹

при глюкозе капиллярной плазмы натощак менее 7,0 ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы – в пределах от 8,9 до 12,2 ммоль/л. Нарушенная гликемия натощак определялась как гликемия натощак 6,1–6,9 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы – менее 8,9 ммоль/л. Диагноз СД 2 типа устанавливался при гликемии натощак 7,0 ммоль/л и более и/или после нагрузки 75 г глюкозы – при 12,2 ммоль/л и более.

Всем участникам было проведено физикальное обследование, включающее измерение роста, массы тела, ОТ, артериального давления (АД). Кроме того, у лиц с абдоминальным ожирением (ОТ > 94 см у мужчин, ОТ > 80 см у женщин) проводилось определение липидного спектра – общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов (на биохимическом анализаторе SAPPHYRE 400). Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) был рассчитан по формуле Фридвальда (1982):

$$\text{ХС-ЛПВП (ммоль/л)} = \text{общий холестерин} - \text{ХС-ЛПНП} - (0,45 \times \text{триглицериды}).$$

Для оценки валидности использования опросника в отношении повышения выявляемости нарушений углеводного обмена был проведен расчет чувствительности, специфичности, прогностической значимости положительного результата (PPV), прогностической значимости отрицательного результата (NPV) и построение ROC-кривой с определением площади под кривой. Для этого показатели валидности были исследованы при различном количестве баллов:

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Таблица 2.** Распределение лиц с нормальным углеводным обменом, СД 2 типа и ранними нарушениями в зависимости от суммы набранных баллов, % (n)*

Сумма баллов	Ранние нарушения углеводного обмена	Нормогликемия	СД 2 типа
0–5	6,9 (28)	7,2 (29)	0,24 (1)
6–10	12,1 (49)	13,6 (55)	1,5 (6)
11–15	16,3 (66)	20,2 (82)	3,9 (16)
16–20	4,4 (18)	6,4 (26)	1,9 (8)
21 и более	1,7 (7)	2,5 (10)	0,7 (3)

СД 2 типа – сахарный диабет 2-го типа

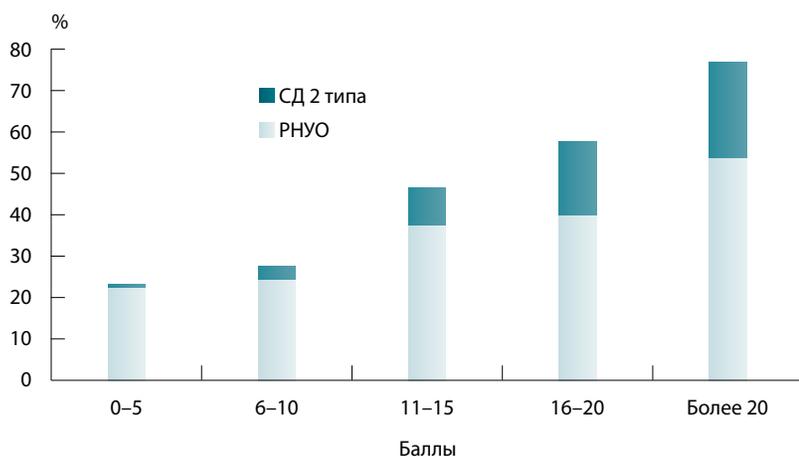
* За 100% взято общее количество обследованных (n=404)

0–5, 6–10, 11–15, 16–20, 21 и более. Для оценки достоверности различий между группами был рассчитан 95% доверительный интервал для этих показателей.

Результаты и обсуждение

В целом распространенность нарушений углеводного обмена в исследуемой выборке составила 36,1%. Из них впервые выявленный СД 2 типа был обнаружен у 6,1%, НТГ – у 14,4%, НГН – у 18,5%, НТГ и НГН – у 5,7%. Распределение лиц с нормальным углеводным обменом, СД 2 типа и ранними нарушениями в зависимости от суммы набранных баллов представлено в табл. 2.

Очевидно, что проведение ОГТТ у всей выборки позволяет выявить максимально возможное число больных СД 2 типа и лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. При уменьшении исследуемой группы выявляемость снижается. Важно найти оптимальное соотношение



Распространенность впервые выявленного сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) и ранних нарушений углеводного обмена (PHUO) в зависимости от набранной суммы баллов по опроснику FINDRISC; за 100% взято общее число в группе с определенным количеством баллов

чувствительности и специфичности метода, позволяющее, с одной стороны, сократить объем исследуемой выборки, а с другой – обеспечить высокую выявляемость нарушений углеводного обмена. Установлено, что при увеличении количества баллов, набранных в процессе заполнения опросника, возрастал процент лиц с нарушениями углеводного обмена (рисунок). В группе набравших в сумме менее 5 баллов распространенность нарушений углеводного обмена была наименьшей (23%), СД 2 типа – всего 0,8%. Среди лиц, набравших более 20 баллов, распространенность нарушений углеводного обмена составила 76,9%, а СД 2 типа – 23,1%.

Площади под кривой (AUC) составили 0,766 для выявления СД 2 типа ($p < 0,001$) и 0,663 для ранних нарушений углеводного обмена ($p < 0,001$).

Максимальные показатели чувствительности и прогностической ценности отрицательного результата в прогнозировании выявления СД 2 типа отмечались при сумме баллов, равной 6 и выше. При этом отмечены наименьшие специфичность и прогностическая ценность положительного результата. Это указывает на то, что если проводить тест на нарушения углеводного обмена при наборе обследуемым 6 баллов и более, вероятность выявить максимальное число больных СД 2 типа будет наибольшей. Однако в этом случае мы должны обследовать 77% от всей выборки, и среди обследованных 50% будут иметь нормальные показатели углеводного обмена, а 8,9% – СД 2 типа. Если мы хотим еще больше сократить объем исследуемой выборки, то можно повысить балл, при котором участнику назначается ОГТТ. Так, в группе лиц, набравших 11 баллов и более, сохраняется достаточно высокая чувствительность по выявлению СД 2 типа (91,2%) и высокие значения площади под кривой (AUC 0,716, $p < 0,001$). Если перед нами стоит задача выявить как больных СД 2 типа, так и лиц с ранними нарушениями углеводного обмена, то данная модель тоже хорошо работает: чувствительность составляет 66,8%, площадь под кривой также высокая (AUC 0,627). В этой группе было обнаружено 50% нарушений углеводного обмена и 11,4% новых случаев СД 2 типа. В обследованной выборке 50,5% имели 11 баллов и более, поэтому, если экстраполировать эти результаты на большие популяции, организация такого скрининга может быть затруднена из-за большого объема материальных и трудовых затрат.

При проведении тестирования на СД 2 типа у лиц, набравших по опроснику 12 баллов и более,

**Таблица 3.** Средние значения параметров, характеризующих сердечно-сосудистый риск, в зависимости от количества баллов по опроснику FINDRISC

Параметр	Сумма баллов						p
	0–5	6–10	11–15	16–20	21–25	26–30	
Возраст	39,9	54,3	61,2	65	65	61,7	< 0,001
Индекс массы тела	24,4	28,4	32,9	34,9	35,1	33,9	< 0,001
Окружность талии							
у женщин	76,3	92,1	100,8	101,2	106	102,7	< 0,001
у мужчин	85,2	96,5	106,4	105	121	–	< 0,001
Гликемия натощак	5,5	5,6	5,9	6,1	6,1	6,7	< 0,001
Гликемия через 2 часа после ОГТТ	6,3	7,1	7,5	8,0	8,8	7,7	< 0,001
САД	127,6	139,8	155,8	156,3	162,5	158,3	< 0,001
ДАД	82,9	88,6	95,9	97,9	99,3	96,7	< 0,001
Триглицериды	1,17	1,35	1,65	1,85	1,75	1,75	0,016
ХС-ЛПНП	3,89	3,98	4,16	4,15	3,4	3,8	0,655
ХС-ЛПВП							
у женщин	1,64	1,57	1,24	1,23	0,35	1,12	0,003
у мужчин	1,21	1,19	1,01	–	–	–	0,341
Общий холестерин	5,8	6,0	6,1	6,2	5,8	6,2	0,538

ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

чувствительность такого предварительного скрининга составит 73,5%, а специфичность – 66,7%. Значения площади под кривой сохраняются достаточно высокие (AUC 0,701, $p < 0,001$), что свидетельствует об эффективности этой модели. В исследовании 12 баллов и более имели 37,5% заполнивших опросник, что позволяет значительно сократить объем исследуемой популяции. При дальнейшем увеличении баллов закономерно уменьшается чувствительность и возрастает специфичность в выявлении СД 2 типа.

Лица, набравшие минимальное количество баллов, были моложе, имели более низкий ИМТ, меньшую ОТ, более низкие показатели гликемии натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, более низкие показатели АД, более низкий уровень ХС-ЛПНП и более высокий уровень ХС-ЛПВП (у женщин) (табл. 3). Это говорит о том, что высокий балл по опроснику FINDRISC может отражать не только риск развития СД 2 типа, но и наличие сердечно-сосудистого риска.

Заключение

Для исследованной популяции опросник FINDRISC является надежным инструментом, позволяющим выявить группу риска развития СД 2 типа. С увеличением суммы баллов, набранных по данному опроснику, возрастает выявляемость СД 2 типа и ранних нарушений углеводного обмена. Хотя опросник FINDRISC был создан для оценки десятилетнего риска СД 2 типа, он может эффективно использоваться для выявления группы лиц, подлежащих скринингу на нарушения углеводного обмена. Значение площади под кривой (AUC) для выявления СД 2 типа составляет 0,766, и оно сравнимо с другими опросниками, которые были созданы для скрининга СД 2 типа. Модель скрининга, предполагающая обследование лиц, набравших по опроснику 12 и более баллов, обладает достаточной чувствительностью и специфичностью в отношении выявления СД 2 типа, при этом подобная модель позволяет сократить объем необходимой выборки до 37,5%. Распространенность



сердечно-сосудистых факторов риска выше у лиц, набравших по опроснику FINDRISC высокий балл, по сравнению с набравшими минимальный балл.

Активное распространение опросника FINDRISC среди популяции жителей Московской

области позволит своевременно выявлять лиц группы риска развития СД 2 типа для проведения среди них скрининга на нарушения углеводного обмена и мероприятий по профилактике СД 2 типа. ☞

Литература (References)

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th edition. Available at: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393–403.
3. Древалъ АВ, Мисникова ИВ, Дзевбисашвили ТГ. Риск развития сахарного диабета 2 типа и острой кардиоваскулярной патологии у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. *Клиническая медицина.* 2012;80(11):30–3. (Dreval' AV, Misnikova IV, Dzebisashvili TG. [Risk for developing of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular events in people with early carbohydrate metabolism disorders]. *Klinicheskaya meditsina.* 2012;80(11):30–3. Russian).
4. Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H, Linseisen J, Rohrmann S, Möhlig M, Pfeiffer AF, Spranger J, Thamer C, Häring HU, Fritsche A, Joost HG. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(3):510–5.
5. Griffin SJ, Little PS, Hales CN, Kinmonth AL, Wareham NJ. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000;16(3):164–71.
6. Glümer C, Carstensen B, Sandbaek A, Lauritzen T, Jørgensen T, Borch-Johnsen K; inter99 study. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. *Diabetes Care.* 2004;27(3):727–33.
7. Implementation of Type 2 Diabetes Prevention Plan in Pirkanmaa, South Ostrobothnia, North Ostrobothnia, Northern Savo and Central Finland Hospital districts. Tampere: Finnish Diabetes Association; 2006. 62 p.
8. Herman WH, Smith PJ, Thompson TJ, Engelage MM, Aubert RE. A new and simple questionnaire to identify people at increased risk for undiagnosed diabetes. *Diabetes Care.* 1995;18(3):382–7.
9. Burnett RW, D'Orazio P, Fogh-Andersen N, Kuwa K, Külpmann WR, Larsson L, Lewns-tam A, Maas AH, Mager G, Spichiger-Keller U; Scientific Division, Working Group on Selective Electrodes. IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. *Clin Chim Acta.* 2001;307(1–2):205–9.
10. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Geneva: World Health Organization; 1999/2006.

Identification of risk groups for type 2 diabetes mellitus based on FINDRISC questionnaire

Misnikova I.V. • Dreval' A.V. • Dzebisashvili T.G.

Background: Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) has reached an epidemic level worldwide and continues to increase steadily.

Aim: To assess appropriateness of FINDRISC questionnaire to identify groups with high risk of T2DM in the population of the Moscow region.

Materials and methods: Four hundred and four subjects aged above 18 years in the Likhovitsy district of the Moscow region were screened for disturbances of carbohydrate metabolism. All participants filled in the questionnaire of the Finnish Diabetes Association, FINDRISC (the Finnish Diabetes Risk Score). An oral glucose tolerance test was performed in all subjects.

Results: Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in the study sample was 36.1%. Among them, newly diagnosed T2DM was found in 6.1%, impaired glucose tolerance, in 14.4%, impaired fasting glycaemia, in 18.5%, both impaired glucose

tolerance and fasting glycaemia, in 5.7%. Detection of T2DM and early disorders of carbohydrate metabolism was higher in subjects with higher FINDRISC scores. The screening model that includes diagnostic assessment of subjects with a score of ≥ 12 of this questionnaire has adequate sensitivity and specificity to detect T2DM. This model allows for reduction of the necessary sample to 37.5%. Prevalence of cardiovascular risk factors is higher in the subjects with a high FINDRISC score, compared to those with the minimal score.

Conclusion: Active implementation of FINDRISC questionnaire among the population of the Moscow region would allow for timely detection of those with T2DM risk for further screening for disorders of carbohydrate metabolism and introduction of activities to prevent T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus, carbohydrate metabolism disorders, screening, FINDRISC questionnaire.

Misnikova Inna Vladimirovna – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology; Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
Tel.: +7 (495) 688 95 93.
E-mail: inna-misnikova@mail.ru

Dreval' Aleksandr Vasil'evich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology; Chief of Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

Dzebisashvili Tampta Georgievna – Endocrinologist¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Использование комплексной терапии в ведении метаболического синдрома

Недогода С.В. • Барыкина И.Н. • Саласюк А.С. • Хрипаева В.Ю. • Смирнова В.О.

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 400001, г. Волгоград, ул. Циолковского, 1, Российская Федерация. Тел.: +7 (8442) 97 42 51. E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

Саласюк Алла Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

Хрипаева Виктория Юрьевна – аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

Смирнова Виктория Олеговна – аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

Актуальность. Метаболический синдром (МС) – совокупность гормональных и метаболических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность. Он ассоциируется с высоким риском развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Для снижения этого риска рекомендовано воздействие на ключевой патогенетический фактор МС – абдоминальное ожирение. Однако традиционные немедикаментозные методы лечения (изменение образа жизни и диета), а также фармакотерапия метформинном часто не приводят к выраженному и устойчивому уменьшению массы тела. В этой связи перспективным представляется использование центрального препарата для лечения ожирения – сибутрамина – в сочетании с диетой и физической активностью. Будучи селективным ингибитором обратного захвата нейромедиаторов серотонина и норадреналина, препарат способствует снижению аппетита и уменьшению массы тела.

Цель – сравнить эффективность только немедикаментозной терапии с немедикаментозной терапией в сочетании с монотерапией метформинном, а также с немедикаментозной терапией в сочетании с комбинированной терапией метформинном и сибутраминном в отношении антропометрических и метаболических параметров у пациентов с МС.

Материал и методы. Проведено открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в 3 параллельных группах. Шестьдесят пациентов (средний возраст $45,4 \pm 7,5$ года) с МС в соответствии с критериями IDF 2005 г. были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в 3 группы. В течение 24 недель пациенты 1-й группы ($n=20$) получали монотерапию метформинном, 2-й ($n=20$) – комбинированную терапию Редуксином (сибутрамин и микрокристаллическая целлюлоза) и метформинном; пациенты

из 3-й – контрольной – группы ($n=20$) придерживались рекомендаций по изменению образа жизни. Группы были сопоставимы по исходным клинико-демографическим характеристикам. Все пациенты получили инструкции относительно диеты, физической активности и изменения образа жизни. До лечения и через 4, 12 и 24 недели терапии исследовали антропометрические и метаболические параметры.

Результаты. В группе комбинированной терапии сибутраминном и метформинном получен максимальный средний процент снижения массы тела, уменьшения индекса массы тела и окружности талии. На фоне комбинированной терапии окружность талии уменьшилась на $2,3 \pm 0,57$ см ($p < 0,05$), соотношение окружности талии к окружности бедер – на 2,72% ($p < 0,05$).

В обеих группах медикаментозной терапии активность сывороточной аланинаминотрансферазы значительно снизилась (на 27,5% в 1-й группе и на 28,07% во 2-й, $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями), что указывает на улучшение функционального состояния печени у больных с МС. К 24-й неделе в обеих группах медикаментозной терапии наблюдалось клинически значимое улучшение липидного профиля. Во 2-й группе по сравнению с 1-й отмечено наиболее выраженное снижение уровня триглицеридов: на 24,5% против 11,2% ($p < 0,05$). Серьезных нежелательных явлений, связанных с препаратами, в ходе исследования не было.

Заключение. Сочетание Редуксина и метформина эффективно, безопасно и хорошо переносится в ходе коррекции избыточной массы тела у пациентов с МС при неэффективности монотерапии метформинном.

Ключевые слова: метформин, сибутрамин, метаболический синдром, ожирение, индекс массы тела, сердечно-сосудистый риск.

¹ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; 400001, г. Волгоград, ул. Циолковского, 1, Российская Федерация

В клинической практике врачей разных специальностей часто встречается метаболический синдром, представляющий собой совокупность гормональных и метаболических нарушений, которые объединяет общий патофизиологический механизм – инсулинорезистентность. Медико-социальная значимость метаболического синдрома обусловлена прежде всего ассоциированным с этим состоянием повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии, нарушений углеводного обмена, заболеваний репродуктивной сферы. Согласно критериям Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), вне зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности центральным звеном в развитии метаболического синдрома является абдоминальное ожирение. Поскольку именно абдоминальное ожирение определяет как возникновение и прогрессирование метаболического синдрома, так и развитие его осложнений, оно признано маркером метаболического синдрома и самостоятельным фактором риска сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

В мире ожирением или избыточным весом страдают до 69% взрослого населения [1]. Данные о распространенности избыточной массы тела и ожирения в России весьма многочисленны, однако ученые нередко расходятся в своих оценках [2, 3, 4], что обусловлено возрастными и территориальными особенностями обследованных групп, использованием разных методов сбора данных и критериев диагностики. Все это затрудняет сравнение результатов российских исследований между собой и с таковыми зарубежных авторов. Недавно С.Г. Рудневым и соавт. (2014) была проведена оценка распространенности ожирения и избыточной массы тела среди населения России в зависимости от возраста и пола по критериям Всемирной организации здравоохранения. На основе анализа и обработки первичных данных биоимпедансного обследования 2 092 695 человек в 484 центрах здоровья в 2010–2012 гг. установлено: стандартизованная частота встречаемости ожирения у детей и подростков 5–17 лет составила 6,8% для лиц мужского и 5,3% – женского пола, а у взрослых – 21,9 и 29,7% соответственно [5]. Частота ожирения в 2010–2013 гг. сопоставима с данными за 2008 г., что говорит о тенденции замедления роста этого показателя или даже его стабилизации [6].

Тем не менее сегодня в нашей стране почти половина взрослого населения имеют индекс массы тела (ИМТ) выше 27 кг/м². Избыточный вес

и ожирение наряду с серьезными последствиями для здоровья граждан являются существенным бременем для системы здравоохранения в целом. Так, по сравнению с лицами с нормальным ИМТ для больных ожирением стационарные расходы выше на 46%, амбулаторные затраты и расходы на посещения врачей – на 27%, на рецептурные лекарственные препараты – на 80% [7].

Проблему ожирения нельзя решить без внедрения программ здорового образа жизни и специальной медикаментозной терапии, влияющей на непосредственную причину метаболического синдрома. А значит, терапия, направленная на уменьшение массы тела, является ключевым фактором коррекции метаболического синдрома и профилактики развития тяжелых неинфекционных заболеваний [8, 9]. Речь идет о целом комплексе мероприятий, направленных на снижение и поддержание массы тела [10]. Создать отрицательный энергетический баланс и, как следствие, снизить массу тела позволяют соблюдение гипокалорийной диеты и увеличение физических нагрузок. Хотя причины возникшей в последние десятилетия эпидемии ожирения не ясны, известно, что на увеличение массы тела в первую очередь влияет состав употребляемых в пищу продуктов [11]. Согласно данным литературы, практически у всех больных ожирением в той или иной степени выражены различные нарушения пищевого поведения, что затрудняет соблюдение ими диетических рекомендаций и снижает эффективность проводимого лечения [12, 13]. В тех случаях когда немедикаментозные средства не позволяют достичь желаемого результата, рекомендована лекарственная терапия, которую необходимо сочетать с диетотерапией и дозированными физическими нагрузками.

Исходя из вышесказанного, представляется обоснованным назначение пациентам с ожирением препаратов, способствующих нормализации пищевого поведения и выработке правильных пищевых стереотипов. Главными задачами лечения ожирения являются снижение массы тела более чем на 5% от исходного значения, коррекция жирового, углеводного обменов и оптимизация уровня артериального давления (АД). При этом следует понимать, что терапия ожирения, как и любого хронического заболевания, – процесс пожизненный, и только совместными усилиями врача и пациента можно добиться положительного результата, причем основная ответственность за лечение возлагается на самого больного.

Препарат Редуксин® (сIBUTРАМИН и МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ЦЕЛЛЮЛОЗА) компании



ООО «ПРОМОМЕД РУС» (Россия) является селективным ингибитором обратного захвата нейромедиаторов – серотонина и норадреналина – в сигналах центральной нервной системы. Сибутрамин обладает двойным эффектом: с одной стороны, за счет активации серотонинергических систем он уменьшает количество потребляемой пищи (усиливает и удлиняет чувство насыщения), снимает пищевую зависимость, то есть способствует нормализации пищевого поведения [14]; с другой стороны, стимулируя норадренергические системы, сибутрамин ведет к усилению термогенеза и тем самым увеличивает энергозатраты организма. Таким образом, применение сибутрамина у пациентов с ожирением способствует выработке правильного пищевого режима и уменьшению массы тела. Микрористаллическая целлюлоза является энтеросорбентом, обладает сорбционными свойствами и характеризуется неспецифическим дезинтоксикационным действием.

Для изучения эффективности препарата Редуксин® в коррекции метаболического синдрома нами проведено исследование, в котором оценивалось влияние постепенного снижения массы тела и действия сибутрамина на метаболические показатели у больных с метаболическим синдромом.

Материал и методы

В исследование были включены 60 человек (39 женщин и 21 мужчина; средний возраст – $45,4 \pm 7,5$ года), у которых был выявлен метаболический синдром согласно критериям IDF 2005 г. Средний показатель ИМТ составил $33,46 \pm 4,54$ кг/м².

Дизайн исследования – открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах для изучения эффективности различных режимов терапии больных с метаболическим синдромом.

Пациент включался в исследование при соблюдении правил надлежащей клинической практики (Good clinical practice – GCP), при условии подписания информированного согласия, соответствия критериям включения и несоответствия критериям исключения. Критериями включения пациентов в исследование были верифицированный диагноз метаболического синдрома (IDF 2005 г.), ИМТ ≥ 30 кг/м². Критериями исключения были наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к препаратам исследования; возраст до 18 лет и старше 65 лет; наличие органических причин ожирения (например, гипотиреоз); серьезные нарушения питания (нервная анорексия или нервная булимия);

психические заболевания; синдром Жиля де ля Туретта (генерализованные тики); одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы или их применение в течение 2 недель до приема препарата Редуксин® и 2 недель после окончания его приема; прием других препаратов, действующих на центральную нервную систему, ингибирующих обратный захват серотонина (например, антидепрессанты), нейролептиков, снотворных препаратов, содержащих триптофан, а также других препаратов центрального действия для снижения массы тела или для лечения психических расстройств; тяжелые нарушения функции печени и/или почек; неконтролируемая артериальная гипертония (АД выше 145/90 мм рт. ст.); сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время): ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия); хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзионные заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); острые состояния (инфекции, обострение хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства); клинически значимые патологические состояния, которые могут влиять на комплаентность или на выживаемость пациента в ближайшее время (злокачественные новообразования, тяжелые хронические заболевания, психические заболевания, алкоголизм, наркомания); беременность и период кормления грудью; неспособность понять суть программы исследования.

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Редуксин®, лечение препаратом не проводилось, если у пациента АД дважды при повторных измерениях превышало 145/90 мм рт. ст.

Всем включенным в исследование пациентам назначали гипокалорийную диету. Расчет индивидуальной калорийности суточного рациона проводили по специальной формуле с учетом пола, возраста и уровня физической активности; средние значения составили 1200–1800 ккал/сут. Потребление жира не превышало 25–30% от суточной нормы калорий, в рационе доля быстроусвояемых углеводов сокращалась, а продуктов с высоким содержанием клетчатки – увеличивалась. Рекомендовали также увеличение физической активности (ходьба по 30–45 минут 4–5 раз в неделю).

Участники исследования (n=60) были рандомизированно распределены «методом конвертов» 1:1:1 в 3 группы. В течение 24 недель они получали

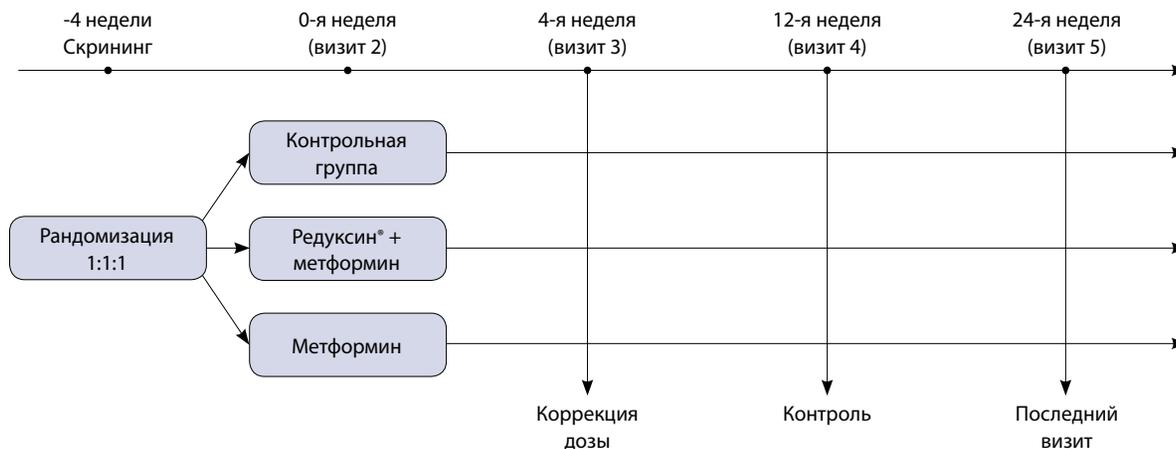


Рис. 1. Дизайн исследования

монотерапию метформином (группа 1) или комбинацию сибутрамина и метформина (группа 2), либо придерживались только рекомендаций по изменению образа жизни (группа 3) (рис. 1).

Пациентам группы 1 (20 человек, средний возраст $44,8 \pm 4,3$ года) в 1-ю неделю исследования был назначен метформин 1000 мг (препарат Глюкофаж®, Merck Sante, Франция) 1 раз в сутки (1 таблетка во время ужина). Со 2-й недели и до конца исследования пациенты группы 1 принимали метформин в суточной дозе 2000 мг (1 таблетка во время завтрака и 1 таблетка во время ужина).

Больные из группы 2 (20 человек, средний возраст $46,14 \pm 11,9$ года) в дополнение к терапии метформином по той же схеме, что и в группе 1, получали сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу (препарат Редуксин®, компания ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в начальной дозе 10 мг/сут. В тех случаях когда после 1-го месяца лечения уменьшение массы тела было менее 2 кг, дозу препарата увеличивали до 15 мг/сут.

Пациенты, у которых коррекцию метаболического синдрома проводили путем изменения

образа жизни (20 человек, средний возраст $45,3 \pm 6,4$ года), составили группу контроля.

Все участники исследования получили инструкции относительно диеты, физической активности и изменения образа жизни. До лечения и спустя 24 недели терапии у всех участников исследования определяли антропометрические и метаболические параметры. План обследования включал:

1. Клинический осмотр с оценкой антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ), измерением АД (аппарат OMRON 750 IT), определением количества жировых отложений методом биоэлектрического импеданса (жироанализатор OMRON BF 508-E). Ежемесячно проводили электрокардиографию (ЭКГ).

2. Оценку пищевого поведения с помощью анализа пищевых дневников.

3. Биохимический анализ крови с оценкой состояния липидного обмена (холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП)) и углеводного обмена (гликемия натощак, постпрандиальная гликемия), уровня

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп исследования

Параметр	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
Возраст, годы	$44,8 \pm 4,3$	$46,14 \pm 11,9$	$45,3 \pm 6,4$
ОТ, см	$105,6 \pm 18,86$	$110,37 \pm 12,74$	$106,77 \pm 8,80$
ИМТ, кг/м ²	$33,78 \pm 4,45$	$34,61 \pm 3,3$	$32,43 \pm 2,98$
% жировой массы	$34,85 \pm 6,75$	$35,48 \pm 5,63$	$36,56 \pm 5,27$
ОТ/ОБ	$1,06 \pm 0,07$	$1,03 \pm 0,06$	$1,05 \pm 0,08$

ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – соотношение окружности талии и окружности бедер

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)



мочевой кислоты, печеночных трансаминаз, креатинина (биохимический анализатор Hitachi 912, использовали стандартные наборы фирмы Roche, Швейцария). Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) рассчитывались по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л (400 мг/дл): $\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХ} - \{\text{ХС-ЛПВП} + (\text{ТГ} / 2,2)\}$ в ммоль/л.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программного пакета Statistica SPSS 12.0 для Windows. Для оценки значимости межгрупповых различий использовали метод χ^2 . При проверке гипотез за критический уровень значимости p принято значение 0,05. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики, положительное заключение этической экспертизы принято на заседании Комиссии по экспертизе клинических исследований Регионального исследовательского этического комитета.

Результаты и обсуждение

После рандомизации группы оказались сопоставимыми по полу, возрасту, ИМТ (табл. 1). Исследование завершили 60 пациентов, соответственно, статистической обработке были подвергнуты данные 60 пациентов.

У всех участников исследования проведен анализ наследственной предрасположенности, учитывались родственники 1-й степени родства. Наследственную предрасположенность к ожирению имели 58% пациентов, к нарушениям углеводного обмена – 12%; сведениями о наличии дислипидемии у своих родственников больные не располагали.

Более половины ($n = 32$, 53%) пациентов с метаболическим синдромом имели сопутствующие заболевания – в основном болезни органов дыхания, пищеварения, мочеполовой и костно-мышечной систем. При анализе аддиктивного поведения пациентов выявлено, что 67% из них курят, среднее количество выкуриваемых сигарет составляет 11 штук в сутки. Ни один участник исследования в течение 24-недельного периода не превышал рекомендуемый лимит употребления алкоголя (не более 21 единицы этанола в неделю).

До начала исследования нарушения пищевого режима отмечены у всех пациентов. Анализ дневников питания показал: суточная калорийность была превышена на 30–100%, потребление жиров

составляло 40–50% от суточного рациона (в основном за счет продуктов, содержащих скрытые жиры), у многих в питании преобладали легкоусвояемые углеводы. Более чем $\frac{2}{3}$ (69%) пациентов пропускали завтрак, принимали пищу только 2 раза в день – в обед и в ужин, причем у подавляющего большинства ($n = 56$, 94%) вечерний прием пищи был самым обильным. Многие ($n = 32$, 54%) вводили в свой пищевой режим перекусы, однако чаще всего высококалорийными продуктами – снеками, орехами, шоколадом.

На фоне терапии у всех пациентов отмечалось уменьшение массы тела. При этом снижение более чем на 5% от исходного значения было достигнуто у 25% больных в группе 2, у 10% – в группе 1 и у 8,7% – в группе контроля.

Динамика антропометрических показателей отображена на рис. 2. В группе, принимавшей комбинированную терапию сибутрамином и метформином, через 6 месяцев терапии масса тела уменьшилась в среднем на $7,35 \pm 0,65$ кг (7,6%, $p < 0,05$). У 3 (14%) пациентов в течение 1-го месяца лечения снижение массы тела не превышало 2 кг, в связи с чем доза препарата была увеличена до 15 мг/сут. В группе 1 и контрольной группе уменьшение массы тела составило 3,08 и 2,12% соответственно, но различия не достигли уровня статистической значимости.

Во всех группах снижение массы тела сопровождалось уменьшением ОТ и ОБ. Изменение показателя ОТ представляется нам важным критерием эффективности терапии, так как показано, что ОТ – лучший индикатор сердечно-сосудистого и метаболического риска, чем ИМТ [15]. В группе 1 ОТ уменьшилась в среднем на $5,5 \pm 0,65$ см ($p < 0,05$), ОБ – на $3,3 \pm 0,37$ см ($p < 0,05$), в группе 2 – на $2,3 \pm 0,57$ см ($p < 0,05$) и $1,1 \pm 0,66$ см

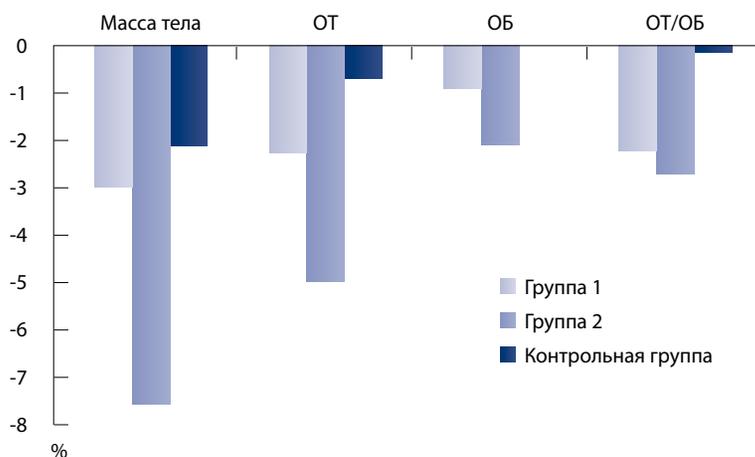


Рис. 2. Динамика антропометрических показателей через 24 недели терапии; ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер



Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови через 24 недели терапии

Показатель	Группа 1		Группа 2		Контрольная группа	
	исходно / через 24 недели	%	исходно / через 24 недели	%	исходно / через 24 недели	%
АЛТ, Ед/л	53,70 ± 32,90 / 38,93 ± 18,29	-27,51*	48,34 ± 20,44 / 34,77 ± 15,21	-28,07*	51,34 ± 10,44 / 48,93 ± 8,29	-7,70
АСТ, Ед/л	29,05 ± 8,51 / 28,59 ± 5,93	-1,59	28,46 ± 4,23 / 28,02 ± 6,01	-1,5	28,25 ± 4,23 / 27,59 ± 7,93	-2,35
Мочевая кислота, ммоль/л	329,75 ± 87,18 / 318,38 ± 40,07	-3,45	359,25 ± 32,91 / 348,28 ± 34,96	-3,05	349,25 ± 23,91 / 338,38 ± 20,77	-0,28
ЛПНП, ммоль/л	3,09 ± 1,38 / 3,06 ± 0,61	-1,03*	3,15 ± 1,08 / 3,06 ± 0,68	-2,98*	2,96 ± 1,12 / 2,94 ± 0,67	-0,7
ЛПВП, ммоль/л	0,83 ± 0,40 / 0,94 ± 0,13	13,48*	0,84 ± 0,68 / 0,96 ± 0,13	14,52*	0,90 ± 0,18 / 0,96 ± 0,12	6,7
ТГ, ммоль/л	2,21 ± 1,67 / 1,96 ± 0,64	-11,20* [†]	2,55 ± 0,95 / 1,92 ± 0,51	-24,50* [†]	2,54 ± 0,46 / 2,41 ± 0,36	-5,1*
ОХ, ммоль/л	4,92 ± 1,79 / 4,79 ± 0,62	-2,67*	5,12 ± 0,77 / 4,89 ± 0,62	-4,52*	4,98 ± 0,77 / 4,93 ± 0,52	-1,20
Глюкоза крови, ммоль/л	5,37 ± 3,29 / 5,21 ± 0,75	-3,03*	5,47 ± 3,11 / 5,21 ± 0,75	-4,80*	4,47 ± 1,11 / 4,62 ± 0,75	3,37

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, ОХ – общий холестерин

Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)

* $p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями

[†] $p < 0,05$ при сравнении групп между собой

($p < 0,05$) соответственно. В группе контроля ОТ уменьшилась в среднем на $0,7 \pm 0,15$ см ($p < 0,05$), ОБ достоверно не изменилась. При этом во всех группах отмечено значительное ($p < 0,05$) уменьшение индекса ОТ/ОБ. В группах 1 и 2 снижение этого параметра было приблизительно одинаковым – 2,23 и 2,72% соответственно, в группе контроля оно не было статистически достоверным.

При анализе данных импедансометрии выявлено статистически значимое снижение процентного соотношения висцеральной жировой ткани на фоне комбинированной терапии сибутрамином и метформином – 7,08% ($p < 0,05$), в группах монотерапии метформином и изменения образа жизни уменьшение этого показателя было незначительным и не достигло уровня статистической значимости.

Пациенты группы 2 отметили положительное влияние сибутрамина на пищевое поведение. По их мнению, это способствовало тщательному следованию диетическим рекомендациям. Так, 16 (78%) пациентов согласились с утверждением, что при назначении сибутрамина значимо сократились объемы потребляемой пищи и частота эпизодов компульсивного переедания. Это позволило не только снизить калораж питания, но и в большей степени, чем пациентам групп контроля и приема метформина, нормализовать пищевой режим.

Через 24 недели лечения наряду с улучшением антропометрических показателей отмечены

положительные изменения метаболических параметров (табл. 2). Во всех группах исследования улучшились показатели липидного спектра крови, уменьшилась или нормализовалась активность аминотрансфераз сыворотки крови. На фоне терапии не зарегистрировано ни одного случая даже кратковременного повышения уровня аминотрансфераз. В группе приема метформина показатели активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови снизились на 27,5%, что свидетельствует об улучшении функционального состояния печени у пациентов с метаболическим синдромом. В группе комбинированной терапии метформином и сибутрамином снижение АЛТ составило 28,07% и статистически достоверно не отличалось от такового в группе монотерапии метформином. Это позволяет сделать вывод о самостоятельном влиянии метформина на данный показатель.

Исходно у пациентов трех групп исследования показатели липидного спектра достоверно не различались между собой ($p > 0,05$), однако к концу 24-й недели у всех пациентов групп активной терапии отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина крови, ТГ и ЛПНП, при этом достоверных различий между группами не получено. В группе 2 выявлено более выраженное снижение уровня ТГ по сравнению с группой 1, что, на наш взгляд, служит проявлением воздействия терапии сибутрамином на

**Таблица 3.** Динамика показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений через 24 недели терапии

Показатель	Исходно / через 24 недели		
	Группа 1	Группа 2	Контрольная группа
САД, мм рт. ст.	137,0±6,4/129,8±4,49	131,86±8,38/128,7±6,26	132,67±4,16/128,67±2,3
ДАД, мм рт. ст.	86,38±4,3/87,03±5,78	81,8±7,4/82,95±4,4	82,33±2,08/81,88±4,6
ЧСС, уд/мин	76,8±8,0/70,6±8,8	77,05±8,97/76,43±7,63	77,3±6,1/76,1±5,03

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений
Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)

пищевое поведение. При исследовании уровня ЛПВП явной положительной динамики не наблюдалось, тем не менее прослеживалась тенденция к повышению уровня ЛПВП, связанная с проводимым лечением. Как видно из данных табл. 3, обе группы активной терапии статистически различались по уровню ЛПВП до и после лечения ($p=0,02$), но клинически это было мало выражено. Межгруппового различия по динамике данного показателя выявлено не было. В группе контроля из всех метаболических показателей значимое снижение отмечено только в отношении уровня ТГ.

При исследовании гликемии натощак в группах 1 и 2 наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы ($p < 0,05$); межгруппового различия не отмечено. При оценке влияния изучаемых режимов терапии на уровень мочевой кислоты статистически значимых изменений не выявлено.

На фоне медикаментозного лечения у пациентов с метаболическим синдромом уменьшился уровень систолического АД на 5,3% в группе 1, на 2,4% в группе 2 и на 3% в контрольной группе; $p < 0,05$ для всех групп (см. табл. 3). Это свидетельствует о том, что уменьшение инсулинорезистентности при метаболическом синдроме позволяет добиться снижения уровня АД за счет снижения гиперактивации симпатно-адреналовой системы и других вовлеченных механизмов взаимовлияния этих патологических состояний. За время лечения уровень диастолического АД существенно не изменился. Кризоподобные гипертонические реакции на эмоциональные и физические нагрузки отсутствовали. Частота сердечных сокращений значимо не изменилась, однако в группе 1 ее снижение хотя и не достигло уровня статистической значимости, в среднем составило 8,01%, что подтверждает гипотезу об активной вовлеченности симпатно-адреналовой системы в патогенетический процесс.

Результаты нашего исследования показали: применение в течение 6 месяцев сибутрамина в дозе 10 или 15 мг/сут в дополнение к классической терапии больных с метаболическим синдромом (немедикаментозные методы, прием метформина) привело к эффективному снижению массы тела и улучшению метаболических и гемодинамических показателей.

Частота побочных эффектов в обеих группах медикаментозной терапии была сопоставимой. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта возникали в среднем у 5–6% пациентов в группах активной терапии (межгрупповых различий не зарегистрировано). Клинически значимых изменений на ЭКГ не было выявлено ни у одного пациента.

Полученные нами данные согласуются с результатами 12- и 24-недельных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований эффективности сибутрамина, в которых было продемонстрировано положительное влияние препарата на динамику антропометрических, метаболических параметров у пациентов с ожирением [16, 17].

В нашем исследовании добавление сибутрамина к терапии метформином в сочетании с диетотерапией и повышением физической активности сопровождается значительным уменьшением ОТ, снижением уровня ТГ, ЛПНП и повышением ЛПВП, что существенно снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Метаанализ данных 5 клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности длительного лечения сибутрамином у пациентов с ожирением и избыточной массой тела, показал, что у 58% пациентов, получавших препарат в течение 1 года, исчезли признаки метаболического синдрома [18].

При метаболическом синдроме в сочетании с артериальной гипертензией сибутрамин может дополнительно способствовать снижению АД,



что связано с эффективным уменьшением массы тела и центральным клонидинподобным эффектом препарата [19, 20]. Результаты крупного международного рандомизированного исследования SCOUT (Sibutramine cardiovascular outcomes trial), включившего 10 744 больных с избыточной массой тела или ожирением и с высоким сердечно-сосудистым риском, показал, что на фоне терапии сибутрамином риск развития ишемической болезни сердца у таких пациентов снижается на 10% [21].

Таким образом, у больных с метаболическим синдромом рациональная фармакотерапия сибутрамином (при условии проведения с учетом показаний и противопоказаний под постоянным врачебным контролем) в сочетании с классическими

методами (изменение образа жизни, диетотерапия, терапия метформинем) приводит к эффективной коррекции этого состояния.

Выводы

1. Применение сибутрамина в составе комплексной терапии у пациентов с метаболическим синдромом способствует уменьшению массы тела и сопровождается улучшением метаболических показателей.
2. На фоне терапии сибутрамином происходит уменьшение количества жировой ткани преимущественно за счет висцерального депо. Применение препарата Редуксин® является патогенетически обоснованным в лечении пациентов с метаболическим синдромом. ☺

Литература (References)

1. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012;307(5):491–7.
2. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Бутрова СА, Савельева ЛВ. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования. *Терапевтический архив*. 2007;(10):28–32. (Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA, Savel'eva LV. [Obesity in adolescence. The results of Russian epidemiological study]. *Tera-pevticheskiy arkhiv*. 2007;(10):28–32. Russian).
3. Шальнова СА, Деев АД. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;(6):60–3. (Shal'nova SA, Deev AD. [Body mass in men and women: the Russian national representative sample data]. *Kardiovaskulyarnaya tera-piya i profilaktika*. 2008;(6):60–3. Russian).
4. Конь ИЯ, Волкова ЛЮ, Коростелева ММ, Шилина НМ, Алешина ИВ, Тоболева МА. Распространенность ожирения у детей дошкольного и школьного возраста в Российской Федерации. *Вопросы детской диетологии*. 2011;9(4):5–8. (Kon' IYa, Volkova LYu, Korosteleva MM, Shilina NM, Aleshina IV, Toboleva MA. [Prevalence of obesity in preschool and school-age children in the Russian Federation]. *Voprosy detskoy dietologii*. 2011;9(4):5–8. Russian).
5. Руднев СГ, Соболева НП, Стерликов СА, Николаев ДВ, Старунова ОА, Черных СП, Ерюкова ТА, Колесников ВА, Мельниченко ОА, Пономарева ЕГ. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2014. 493 с. (Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA, Nikolaev DV, Starunova OA, Chernykh SP, Eryu-kova TA, Kolesnikov VA, Mel'nichenko OA, Ponomareva EG. Bioimpedance study of body composition in the Russian population. Moscow: RIO TSNIOIZ; 2014. 493 p. Russian).
6. Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22 Suppl 2:S5–39.
7. Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28(5):w822–31.
8. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905–17.
9. Caterson ID, Finer N, Coutinho W, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Legler UF, Shepherd GM, Rode RA, Perdok RJ, Renz CL, James WP; SCOUT Investigators. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(6):523–30.
10. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, Gensichen J. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(6):573–85.
11. Ялочкина ТО, Пигарова ЕА. Гиперфагия и ожирение. *Ожирение и метаболизм*. 2013;(1). (Yalochkina TO, Pigarova EA. [Hyperphagia and obesity]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2013;(1). Russian).
12. King BM. The modern obesity epidemic, ancestral hunter-gatherers, and the sensory/reward control of food intake. *Am Psychol*. 2013;68(2):88–96.
13. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, Wright KP Jr. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(14):5695–700.
14. Максимов МЛ. Сибутрамин и сибутрамин-содержащие препараты в лечении пациентов с ожирением. Вопросы эффективности и безопасности. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013;(3):32–8. (Maksimov ML. [Sibutramine and sibutramine-containing drugs in the treatment of obese patients. Issues of efficiency and safety]. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2013;(3):32–8. Russian).
15. Reis JP, Loria CM, Lewis CE, Powell-Wiley TM, Wei GS, Carr JJ, Terry JG, Liu K. Association between duration of overall and abdominal obesity beginning in young adulthood and coronary artery calcification in middle age. *JAMA*. 2013;310(3):280–8.
16. Bray GA, Ryan DH, Gordon D, Heidingsfelder S, Cerise F, Wilson K. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. *Obes Res*. 1996;4(3):263–70.
17. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, Saris WH, Van Gaal LF. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial.



- STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet*. 2000;356(9248):2119–25.
18. Kopelman PG, Grace C. New thoughts on managing obesity. *Gut*. 2004;53(7):1044–53.
19. Birkenfeld AL, Schroeder C, Boschmann M, Tank J, Franke G, Luft FC, Biaggioni I,

- Sharma AM, Jordan J. Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation. *Circulation*. 2002;106(19):2459–65.
20. Jordan J, Scholze J, Matiba B, Wirth A, Hauner H, Sharma AM. Influence of Sibutramine on blood pressure: evidence from placebo-controlled trials. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(5):509–16.

21. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905–17.

The use of multi-component therapy in the management of metabolic syndrome

Nedogoda S.V. • Barykina I.N. • Salasyuk A.S. • Khripaeva V.Yu. • Smirnova V.O.

Background: The metabolic syndrome (MS) is a cluster of hormonal and metabolic abnormalities arising from insulin resistance. It is associated with high risk of diabetes and cardiovascular disease. To reduce this risk, correction of the key pathophysiological factor of MS is recommended, namely, abdominal obesity. However, conventional non-medical treatment approaches (lifestyle changes and diet), as well as medical therapy with metformin frequently do not provide significant and consistent reduction in body weight. With all this, the use of sibutramine, a centrally active anti-obesity agent, looks promising. Being a selective inhibitor of re-uptake of neurotransmitters serotonin and norepinephrine, this agent promotes decreased appetite and weight loss in combination with diet and exercise.

Aim: To compare efficacy of lifestyle intervention only to that of lifestyle intervention plus metformin monotherapy or lifestyle intervention plus combination therapy with sibutramine and metformin with regard to anthropometric and metabolic parameters in MS patients.

Materials and methods: This was a prospective, open-label, randomized, comparative study in 3 parallel groups. Sixty patients (mean age 45.4 ± 7.5 years) with MS (according to IDF 2005 criteria) were enrolled and randomized into 3 groups at 1:1:1 ratio. For 24 weeks, patients in the group 1 ($n=20$) were on metformin monotherapy, those in the group 2 ($n=20$) on combined therapy with sibutramine and metformin and patients from the group 3 (control group,

$n=20$) were given recommendations on lifestyle change only. The groups were matched for baseline clinical characteristics and demographics. All patients were instructed on diet, physical activity, and lifestyle changes. Anthropometric and metabolic parameters were assessed at baseline, weeks 4, 12 and 24.

Results: The group on combination therapy with sibutramine/metformin showed the highest mean percentage of decrease in body mass, body mass index and waist circumference. Under combination therapy, waist circumference decreased by 2.3 ± 0.57 cm ($p < 0.05$), waist/hip ratio by 2.72% ($p < 0.05$). Serum ALT activity in both groups on medical treatment decreased significantly (by 27.5% in group 1 and by 28.07% in group 2, $p < 0.05$ for comparison with baseline values) which indicates an improvement of liver function in MS patients. At week 24, there were clinically significant improvements of lipid profile in both medical treatment groups. In group 2, there was more advanced decrease in triglyceride levels, compared to group 1 (by 24.5% vs. 11.2%, $p < 0.05$). There were no serious adverse events related to the drugs during the study.

Conclusion: Combination of sibutramine with metformin is effective, safe and well tolerated for correction of excess weight in patients with MS, in whom metformin monotherapy is ineffective.

Key words: metformin, sibutramine, metabolic syndrome, obesity, body mass index, cardiovascular risk.

Nedogoda Sergey Vladimirovich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapy and Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 1 Tsiolkovskogo ul., Volgograd, 400001, Russian Federation. Tel.: +7 (8442) 97 42 51.
E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Barykina Irina Nikolaevna – MD, PhD, Research Assistant, Department of Therapy and Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

Salasyuk Alla Sergeevna – MD, PhD, Research Assistant, Department of Therapy and Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

Khripaeva Viktoriya Yur'evna – Postgraduate Student, Department of Therapy and Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

Smirnova Viktoriya Olegovna – Postgraduate Student, Department of Therapy and Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Volgograd State Medical University;
1 Tsiolkovskogo ul., Volgograd, 400001, Russian Federation



Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени

Павленко О.А.

Павленко Ольга Алексеевна –
д-р мед. наук, профессор кафедры
эндокринологии и диабетологии¹
✉ 634041, г. Томск, ул. Тверская, 81–7,
Российская Федерация.
E-mail: pavlenko.51@mail.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – широко распространенное заболевание, ассоциированное с ожирением и метаболическим синдромом. Основным патогенетическим фактором развития стеатоза печени служит инсулинорезистентность, которая может привести к развитию сахарного диабета 2-го типа. Преодоление инсулинорезистентности путем снижения массы тела и назначения инсулиносенситайзеров считается перспективным направлением лечения НАЖБП. Согласно российским методическим рекомендациям по лечению и диагностике НАЖБП, препаратом

выбора для фармакотерапии ожирения является сибутрамин. В качестве инсулиносенситайзеров при лечении НАЖБП в широкой клинической практике применяется препарат из группы бигуанидов метформин. Лечение НАЖБП, рассматриваемой в рамках метаболического синдрома, должно быть комплексным, затрагивающим различные звенья формирования болезни.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, липиды крови, стеатоз, гликемия, сибутрамин, метформин.

¹ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Российская Федерация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – актуальная проблема современной медицины, вызывающая интерес врачей разных специальностей. В связи с ростом распространенности ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) в последнее время

значительно увеличилось количество больных с НАЖБП, их доля составляет 20% в общей популяции [1, 2, 3].

Жировую дистрофию печени в США имеют более 34% взрослого населения, в Японии – 29% [4]. По данным российского эпидемиологического исследования DIREG_L_01903 (2007),



в рамках которого было обследовано 30 787 пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник, НАЖБП была выявлена у 27%. Среди этих больных с НАЖБП стеатоз печени обнаружен у 80,3%, стеатогепатит – у 16,8%, цирроз печени – у 2,9%. В возрастной группе до 50 лет наличие НАЖБП наблюдали у 17,6% пациентов, в группе 50 лет и старше – у 38,4%, то есть более чем вдвое чаще [5]. Ведущими факторами риска НАЖБП у населения России оказались метаболический синдром (МС), частота которого у пациентов с НАЖБП составила 31,8% против 5,8% у лиц без НАЖБП, а также его компоненты: абдоминальное ожирение (56,2% против 28,4%), гипертриглицеридемия (47% против 11,5%), гипергликемия (20,7% против 3,8%), СД 2 типа (23,1% против 3,7%) и артериальная гипертензия (69,9% против 31,4%) [6].

Патогенез НАЖБП

Ожирение – наиболее значимый фактор, связанный с НАЖБП. Индекс массы тела (ИМТ) является независимым предиктором развития жировой инфильтрации печени [7, 8]. ИМТ выше 30 кг/м² в 95–100% сопровождается развитием стеатоза печени и в 20–47% – неалкогольного стеатогепатита [9, 10, 11].

НАЖБП встречается у 100% пациентов с абдоминальным ожирением и МС (по критериям Международной федерации диабета (англ. International Diabetes Federation – IDF), 2005 г.), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – у 41,7% [12]. Это дает основание рассматривать НАЖБП как обязательный компонент МС и доказывает необходимость ее включения в критерии диагностики МС [13]. Наличие НАЖБП при МС обусловлено единым патогенезом, основными компонентами которого являются висцеральное (или абдоминальное) ожирение и инсулинорезистентность. Абдоминальная жировая ткань секретирует большое количество различных медиаторов: свободные жирные кислоты, лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), трансформирующий ростовой фактор- β 1, интерлейкин-6 и др. [14, 15]. В адипоцитах и гепатоцитах ФНО- α активирует ингибитор каппа-киназы-бета (I κ K β), что приводит к нарушению связывания инсулина с рецептором. Инсулиновый рецептор 1-го типа (IRS-1) под воздействием ФНО- α фосфорилируется, в гепатоцитах уменьшается его сродство к инсулину, и тем самым потенцируется инсулинорезистентность. Висцеральная жировая ткань высокочувствительна к липолитическому

действию катехоламинов и обладает низкой чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина. В отличие от подкожной жировой ткани висцеральная жировая ткань богаче кровоснабжается и иннервируется. Непосредственно в воротную вену из висцеральной жировой ткани секретируются свободные жирные кислоты. Их избыток блокирует связывание инсулина гепатоцитами, что приводит к развитию инсулинорезистентности на уровне печени [12]. К факторам, способствующим проявлению феномена инсулинорезистентности, относят наследственность (особенности строения генов-регуляторов обмена глюкозы и жиров – таких как PPAR α , - γ), избыточное развитие жировой ткани, недостаточную физическую активность, переизбыток пищи [16]. Снижение чувствительности периферических тканей (прежде всего мышц и белой жировой ткани) к инсулину, то есть периферическая инсулинорезистентность, сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. При гиперинсулинемии в жировой ткани нарастает липолиз с высвобождением повышенного количества свободных жирных кислот; в гепатоцитах происходит активация глюконеогенеза, снижение синтеза гликогена, а также снижение скорости β -окисления свободных жирных кислот, что ведет к отложению избыточного количества триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеинов очень низкой плотности [17, 18, 19].

В условиях повышенного поступления свободных жирных кислот в печень возрастает роль β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A). При этом митохондриальное окисление снижается и возникает дефицит аденозинтрифосфата в клетке, а возрастающая интенсивность микросомального окисления сопровождается накоплением активных форм кислорода. На фоне имеющегося стеатоза это приводит к перекисному окислению липидов, накоплению высокотоксичного малонового диальдегида и развитию окислительного стресса [20, 21, 22, 23]. Дефицит аденозинтрифосфата, перекисное окисление липидов, выработка Fas-лиганда, ФНО- α , трансформирующего ростового фактора, интерлейкина-6 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной инфильтрации и разрастанием фиброзной ткани – развивается НАСГ, в части случаев прогрессирующий до стадии цирроза печени [24].

Классификация и клиническая картина

НАЖБП подразделяют на 3 основные клинико-морфологические формы: 1) стеатоз печени; 2) неалкогольный стеатогепатит; 3) цирроз печени в исходе НАСГ [25, 26].

Клинические проявления у пациентов с НАЖБП носят неспецифический характер: повышенная утомляемость, ноющие боли или дискомфорт в правой подреберной области без отчетливой связи с приемом пищи. Нередко встречается бессимптомное течение заболевания, при котором признаки стеатоза печени и НАСГ выявляются случайно при лабораторно-инструментальном обследовании. На стадии цирроза печени появляются жалобы, связанные с печеночной недостаточностью и портальной гипертензией: на увеличение размеров живота, отеки, повышенную кровоточивость, нарушение сна [27]. При объективном исследовании выявляются признаки МС – избыточная масса тела, симптомы нарушенного обмена глюкозы и артериальной гипертензии. На стадии цирроза печени появляются «печеночные знаки», умеренная желтуха [28]. При перкуссии и пальпации обнаруживаются умеренное увеличение печени, закругленный край и иногда тестоватая консистенция. При выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза наблюдаются увеличение селезенки и асцит [29].

Диагностика

При диагностике НАЖБП необходимо исключить злоупотребление алкоголем в анамнезе в гепатотоксичных дозах (более 40 г этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин), а также такие причины, как хронический вирусный гепатит, болезнь Вильсона – Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунные болезни печени, лекарственный гепатит. Диагноз НАЖБП – это диагноз исключения [30]. Что касается биохимических изменений, то они носят неспецифический характер. Умеренный цитолиз регистрируется у 50–90% больных, соотношение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), как правило, менее 1. В ряде случаев гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) в пределах 2 норм. Повышение активности щелочной фосфатазы обычно также не превышает двукратного уровня. Примерно в 20% случаев выявляется умеренное повышение содержания общего билирубина (до 1,5–2 норм). Снижение содержания альбумина в крови определяется на стадии цирроза. При исследовании липидного профиля выявляется дислипидемия как характерная черта МС. Диагностически значимые

отклонения – это повышение содержания ТГ > 1,7 ммоль/л и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин [31].

Наиболее распространенным и удобным в клинической практике методом диагностики жировой дистрофии печени является ультразвуковое исследование (УЗИ), при котором выявляются следующие признаки: гепатомегалия и диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы (эхогенность печени превышает эхогенность почек), нечеткость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхо-сигналов. УЗИ печени имеет высокую чувствительность (89%) и специфичность (93%) в выявлении НАЖБП, если содержание жира в печени превышает 30% [28]. В диагностике НАЖБП можно использовать также методы визуализации: компьютерную и магнитно-резонансную томографию, чувствительность и специфичность которых 90,9 и 94% соответственно [32]. Из неинвазивных методов оценки активности воспалительных изменений и фиброза в печени применяют фибросканирование, тест ФиброМакс и АктиТест [33].

Дифференциальная диагностика между стеатозом и НАСГ с оценкой стадии фиброза возможна при биопсии печени с гистологическим исследованием. Гистологическая картина в печени при НАЖБП характеризуется крупнопочечной жировой дистрофией в 3-й зоне (центрлобулярно), воспалительной инфильтрацией (нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами), фиброзом (преимущественно перивенулярным) и дополнительными признаками: тельцами Мэллори, фокальными центрлобулярными некрозами, отложением железа. При НАСГ жировые включения откладываются в гепатоцитах, что приводит к увеличению их объема и появлению в цитоплазме и клетках Купфера гранул, представляющих собой лизосомальные депозиты фосфолипидов [34].

Прогноз

При выявлении НАЖБП кратковременный прогноз благоприятный. Однако при длительном течении, прогрессировании абдоминального ожирения и МС ситуация усугубляется. Выявлены следующие прогностические факторы прогрессирования НАЖБП с развитием гепатита и фиброза: возраст более 45 лет, женский пол, ИМТ > 28 кг/м², увеличение активности АЛТ в 2 раза и более, уровень ТГ > 1,7 ммоль/л, наличие артериальной гипертензии, СД 2 типа, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) более 5 [29].



Лечение

Одним из перспективных направлений лечения НАЖБП является преодоление инсулинорезистентности путем снижения массы тела и назначения инсулиносенситайзеров.

В большинстве случаев у пациентов с МС и абдоминальным ожирением не удается достигнуть «идеальной» массы тела. Однако ее снижение даже на 10–15% от исходной дает выраженный клинический эффект за счет уменьшения количества висцерального жира и регресса системной гиперинсулинемии. При уменьшении массы тела на 10 кг отмечают снижение общей смертности на 20%, снижение систолического и диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст., снижение гипергликемии натощак у 50% больных, увеличение ЛПВП на 8%, снижение ТГ на 30% [35].

Пациентам с НАЖБП следует ограничить потребление сладких напитков и простых углеводов, а также включить в рацион питания продукты, имеющие низкий гликемический индекс и содержащие повышенное количество мононенасыщенных и ω -3-полиненасыщенных жирных кислот, растительной клетчатки [36, 37]. Рекомендован также так называемый средиземноморский тип питания: обилие фруктов, овощей, рыбы при малом потреблении жирного «красного» мяса [38].

Многочисленные клинические исследования доказывают, что физические нагрузки способствуют увеличению чувствительности рецепторов к инсулину, а физические упражнения не менее 1 часа в день в сочетании с диетой приводят к достоверно значимому улучшению биохимических и гистологических показателей при НАЖБП [39, 40, 41, 42]. Снижение массы тела на 500–1000 г в неделю сопровождается положительной динамикой клинико-лабораторных показателей, уменьшением инсулинорезистентности и стеатоза в печени [30, 43, 44, 45].

Рекомендации Американской ассоциации гастроэнтерологов (англ. American Gastroenterological Association) и российские методические рекомендации по лечению и диагностике НАЖБП вводят в алгоритм лечения этого заболевания меры по коррекции массы тела, включая применение фармакотерапии [46, 47]. Согласно данным Американской ассоциации гастроэнтерологов, снижение массы тела на 3–5% приводит к улучшению показателей НАСГ (снижение уровня АЛТ, АСТ и улучшение гистологии печени), а на 10% – к уменьшению выраженности некровоспалительной активности в печени [46].

Российские методические рекомендации по лечению и диагностике НАЖБП в качестве

препарата выбора для снижения веса называют сибутрамин [28]. Т. Sabunci и соавт. [46] исследовали влияние шестимесячной терапии сибутрамином в сочетании с низкокалорийной диетой на течение НАЖБП у 13 пациентов, имеющих ИМТ в среднем $37,3 \text{ кг/м}^2$. Среднее снижение массы тела составило 10,2%, инсулинорезистентности – 47%, АСТ – 41%, АЛТ – 59%, ГГТ – 27%. У 11 пациентов уменьшились проявления стеатоза по данным УЗИ. М.А. Tambascia и соавт. описали результаты применения сибутрамина в течение полугода в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, включившем 40 женщин с ИМТ $34,3 \pm 2,9 \text{ кг/м}^2$ и нормальной толерантностью к глюкозе. Применение сибутрамина 10 мг в течение 24 недель привело к уменьшению массы тела в среднем на 5,6 кг, значительному снижению ГГТ [47].

В России также проводятся исследования по применению сибутраминсодержащих препаратов. В ходе наблюдательной программы ВЕСНА по оценке шестимесячного применения препарата Редуксин® (сибутрамин и микрокристаллическая целлюлоза) с участием 34 719 пациентов получено достоверное снижение массы тела на 13,4%, холестерина на 13%, глюкозы на 7%, триглицеридов на 14%, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 13%.

С октября 2012 г. по настоящее время под руководством Эндокринологического научного центра проводится программа ПримаВера. Национальный координатор программы – президент Российской ассоциации эндокринологов, главный эндокринолог Минздрава России академик И.И. Дедов. ПримаВера – самая крупномасштабная в России и мире наблюдательная программа по применению Редуксина, объединяющая 3326 врачей и 100 000 пациентов как из лечебных учреждений мегаполисов, так и поселковых больниц на территории всей Российской Федерации. Ниже представляем предварительные результаты, полученные одним из центров, принимавших участие в программе ПримаВера, – клиникой «Бион» (г. Томск). За год в программу ПримаВера было включено 44 пациента (38 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 22 до 53 лет. У 72,7% пациентов был установлен сопутствующий диагноз «ожирение». До начала лечения преобладала группа с ИМТ $30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ (54,5%). После 12 месяцев терапии, в том числе препаратом Редуксин®, наиболее многочисленной стала группа с ИМТ $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ (52,3%). Таким образом, участие в программе ПримаВера позволило снять диагноз «ожирение» у 50% пациентов,

а 18,2% наблюдаемых достигли своего «идеального» веса. Через 12 месяцев окружность талии уменьшилась в среднем на 11,5% (11,3 см), масса тела – на 15,1% (14,3 кг). Эти данные говорят об уменьшении висцерального жира и, следовательно, выраженности инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Отмечались благоприятные изменения показателей липидограммы: увеличение ЛПВП на 16%, снижение ТГ на 15%, ЛПНП на 17% и общего холестерина на 12%. У больных СД 2 типа наряду с уменьшением массы тела на фоне приема сибутрамина произошло снижение HbA_{1c} на 0,8%, то есть был компенсирован углеводный обмен. У пациентов уменьшились проявления стеатоза печени по данным УЗИ.

В качестве инсулиносенситайзеров при лечении НАЖБП в широкой клинической практике применяется препарат из групп бигуанидов – метформин. В клинических исследованиях показана его эффективность в уменьшении инсулинорезистентности и в непосредственном лечении НАСГ [48].

Установлено, что применение метформина в дозе 1,5–2 г/сут в течение 6–12 месяцев приводит к уменьшению инсулинорезистентности, снижению аппетита, гликемии, синтеза липидов в печени, усилению окисления жирных кислот, уменьшению уровня ТГ, ФНО- α , улучшению биохимической и гистологической картины (снижение стеатоза и фиброза печени) [35, 49, 50].

У пациентов с НАСГ прием метформина по 1,5 г/сут в течение 4 месяцев приводит к уменьшению инсулинорезистентности и цитолитического синдрома [48]. Повторная пункционная биопсия у пациентов, получавших метформин 2 г/сут в течение 1 года, продемонстрировала значительное уменьшение жировой инфильтрации, некровоспалительной реакции, а также фиброзных изменений печени [49, 51]. Метформин эффективен при НАСГ в том числе и у пациентов без СД 2 типа [52].

Спектр положительных эффектов метформина включает также уменьшение массы тела (за счет центрального аноректического действия), стимуляцию β -окисления жирных кислот. На фоне приема метформина снижается концентрация ТГ,

холестерина и ЛПНП в сыворотке крови. В 2007 г. метформин был одобрен IDF в качестве единственного препарата, применение которого возможно с целью профилактики СД 2 типа [28, 53].

В клетках печени метформин активирует АМФ-зависимую протеинкиназу, что приводит к угнетению глюконеогенеза. В скелетных мышцах и жировой ткани метформин способствует фосфорилированию инсулинового рецептора, перемещению транспортера глюкозы GLUT-4 из микросом в клеточную мембрану, в результате чего повышается захват глюкозы клетками и синтез гликогена в миоцитах. В жировой ткани метформин также ингибирует процессы липолиза и подавляет высвобождение свободных жирных кислот в кровь, благодаря чему уменьшается их приток к печени [54]. В отличие от других средств для повышения чувствительности к инсулину метформин не является гепатотоксичным и может использоваться длительное время [55].

Для пациентов с НАЖБП и ожирением (ИМТ не выше 40 кг/м²) рекомендован следующий алгоритм выбора терапии: гипокалорийная, гиполипидемическая диета; физические нагрузки не менее 3–4 раз в неделю по 30–40 минут; пребиотик; метформин 1,7–2 г/сут в 2 приема; альфа-липоевая кислота 600 мг/сут; урсодезоксихолевая кислота 15 мг/кг в сутки. При ИМТ более 40 кг/м² показана дополнительная физическая нагрузка не менее 4–5 раз в неделю, следует также рассмотреть вопрос о хирургическом лечении ожирения (гастропластика, бандажирование желудка) [29].

Сегодня проблема НАЖБП все больше и больше привлекает внимание исследователей и практических врачей. Появляются и накапливаются новые данные, которые помогут разработать рекомендации по лечению и профилактике НАЖБП. Однако уже сегодня очевидно, что лечение этого заболевания, если его рассматривать в рамках концепции МС, должно быть комплексным, затрагивающим различные звенья формирования болезни. С этой точки зрения комбинированная терапия сибутрамином и метформином (например, препаратом Редуксин® Мет) отвечает патогенетическому подходу к лечению НАЖБП. ©

Литература (References)

1. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(12):1048–58.
2. De Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 1:S104–12.
3. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology.* 2009;49(1):306–17.
4. Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Cordeiro JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):1045–50.
5. Драпкина О, Смирин В, Ивашкин В. Сахарный диабет как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени. *Врач.* 2010;(3):2–4.



- (Drapkina O, Smirin V, Ivashkin V. [Diabetes mellitus as a risk factor of non-alcoholic fatty liver disease]. *Vrach*. 2010;(3):2–4. Russian).
6. Маев ИВ, Цуканов ВВ, Лукичева ЭВ, Самсонов АА, Васютин АВ, Никушкина ИН. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека*. 2011;(12):12–5. (Maev IV, Tsukanov VV, Lukicheva EV, Samsonov AA, Vasyutin AV, Nikushkina IN. [Prevalence, pathogenesis and principles of treatment of nonalcoholic fatty liver disease]. *Farmateka*. 2011;(12):12–5. Russian).
 7. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113–21.
 8. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221–31.
 9. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol*. 1989;20(6):594–8.
 10. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434–8.
 11. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990;11(1):74–80.
 12. Драпкина ОМ, Корнеева ОН, Ивашкин ВТ. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды. *Лечащий врач*. 2010;(2). Доступно на: <http://www.lvrach.ru/2010/02/12157759/> (Drapkina OM, Korneeva ON, Ivashkin VT. [Treatment of non-alcoholic steatohepatitis in metabolic syndrome: focus on essential phospholipids]. *Lechashchiy vrach*. 2010;(2). Available at: <http://www.lvrach.ru/2010/02/12157759/> Russian).
 13. Корнеева ОН, Драпкина ОМ. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007;17(1 Прилож. 29):65. (Korneeva ON, Drapkina OM. [Non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2007;17(1 Suppl 29):65. Russian).
 14. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology*. 2006;43(1):173–81.
 15. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999;107(5):450–5.
 16. Драпкина ОМ, Тутнов ДА. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с заболеваниями печени. *Российские медицинские вести*. 2008;(3):43–8. (Drapkina OM, Tutnov DA. [Treatment particulars in arterial hypertension in patients with liver disorders]. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2008;(3):43–8. Russian).
 17. You M, Crabb DW. Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;287(1):G1–6.
 18. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved non-alcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology*. 2003;38(4):1008–17.
 19. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1649–57.
 20. Zheng S, Hoos L, Cook J, Tetzloff G, Davis H Jr, van Heek M, Hwa JJ. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Eur J Pharmacol*. 2008;584(1):118–24.
 21. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*. 2005;172(7):899–905.
 22. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. *The Verona Diabetes Study*. *Diabetes Care*. 1999;22(5):756–61.
 23. Tolman KG, Dalpiaz AS. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(6):1153–63.
 24. Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis*. 2009;41(9):615–25.
 25. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(2):285–300.
 26. Драпкина ОМ, Буеверова ЕЛ, Ивашкин ВТ. Атерогенная дислипидемия и печень. *Российские медицинские вести*. 2008;(1):17–23. (Drapkina OM, Bueverova EL, Ivashkin VT. [Atherogenic dyslipidemia and liver]. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2008;(1):17–23. Russian).
 27. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113–21.
 28. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ. Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). М.; 2012. 12 с. (Ivashkin VT, Drapkina OM. Guidelines on diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Moscow; 2012. 12 p. Russian).
 29. Мехтиев СН, Гриневич ВБ, Кравчук ЮА, Бращенкова АВ. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2008;(2). Доступно на: <http://www.lvrach.ru/2008/02/4829117/> (Mekhtiev SN, Grinevich VB, Kravchuk YuA, Brashchenkova AV. [Non-alcoholic fatty liver disease: clinical manifestation, diagnostics and treatment]. *Lechashchiy vrach*. 2008;(2). Available at: <http://www.lvrach.ru/2008/02/4829117/> Russian).
 30. Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2006;82(967):315–22.
 31. Драпкина ОМ, Клименков АВ, Ивашкин ВТ. Можно ли назначать статины пациентам с патологией печени? *Русский медицинский журнал*. 2007;15(2):74–9. (Drapkina OM, Klimenkov AV, Ivashkin VT. [Can statins be administered to patients with liver diseases?]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007;15(2):74–9. Russian).
 32. Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Kim DY, Suh DJ, Kim KM, Bae MH, Lee JY, Lee SG, Yu ES. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol*. 2010;52(4):579–85.
 33. Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Fournier C, Sandrin L, Miette V, Sasso M. Validation of Controlled Attenuation Parameter (CAP) as a non-invasive marker of steatosis in 228 patients with chronic liver disease from various causes. *J Hepatol*. 2010;52(Suppl 1):S35–6.
 34. Корнеева ОН, Драпкина ОМ, Павлов ЧС, Бакулин ИГ, Ивашкин ВТ. Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме. *Consilium medicum (Прилож. Гастроэнтерология)*. 2007;(2):18–21. (Korneeva ON, Drapkina OM, Pavlov ChS, Bakulin IG, Ivashkin VT. [Non-alcoholic steatohepatitis in metabolic syndrome]. *Consilium medicum (Suppl. Gastroenterology)*. 2007;(2):18–21. Russian).
 35. Задюченко ВС, Адашева ТВ, Демичева ОЮ, Ромашкин АВ, Заседателева ЛВ. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. *Consilium medicum*. 2004;6(9):663–8. (Zadionchenko VS, Adasheva TV, Demicheva OYu, Romashkin AV, Zasedateleva LV. [Metabolic syndrome and obesity. Arterial hypertension in metabolic syndrome: pathophysiology and basics of treatment]. *Consilium medicum*. 2004;6(9):663–8. Russian).
 36. Lowyck I, Fevery J. Statins in hepatobiliary diseases: effects, indications and risks. *Acta Gastroenterol Belg*. 2007;70(4):381–8.
 37. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, Piro S, Oliveri C, Alagona C, Papa G, Rabuazzo AM, Purrello F. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40(3):194–9.



38. Tanaka N, Sano K, Horiuchi A, Tanaka E, Kiyosawa K, Aoyama T. Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(4):413–8.
39. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol.* 1991;12(2):224–9.
40. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, McClain C. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem.* 2007;18(3):184–95.
41. Huang MA, Greenon JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, Emick D, Lok AS, Conjeevaram HS. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1072–81.
42. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54(3):603–8.
43. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology.* 2004;39(6):1647–54.
44. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(6):623–8.
45. Ishibashi E, Eguchi Y, Mizuta T, Kitajima Y, Oza N, Nakashita S, Matsunobu A, Takahashi H, Kawaguchi Y, Ozaki I, Iwakiri R, Eguchi T, Ono N, Fujimoto K. The change in serum aminotransferase level achieved by weight reduction predicts the improvement of liver steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver 2009. 4.22–26 Copenhagen, Denmark. *J Hepatol.* 2009;50 Suppl 1:S360.
46. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol.* 2003;12(3):189–92.
47. Tambascia MA, Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Picolo M, Magro DO. Sibutramine enhances insulin sensitivity ameliorating metabolic parameters in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2003;5(5):338–44.
48. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet.* 2001;358(9285):893–4.
49. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, David E, Rizzetto M, Marchesini G. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1082–90.
50. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(5):537–44.
51. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(1):23–8.
52. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(7):871–9.
53. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Шульпекова ЮО. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. *Российские медицинские вести.* 2009;(3):70. (Ivashkin VT, Drapkina OM, Shul'pekova YuO. [Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Methodical recommendations]. *Rossiyskie meditsinskie vesti.* 2009;(3):70. Russian).
54. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, Borg B, Loomba R, Liang TJ, Premkumar A, Hoofnagle JH. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2007;46(2):424–9.
55. De Lusong MA, Labio E, Daez L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Phil J Gastroenterology.* 2006;(2):53–63.

Obesity as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease

Pavlenko O.A.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a highly prevalent disorder associated with obesity and metabolic syndrome. The main pathophysiological factor of liver steatosis is insulin resistance that may lead to development of type 2 diabetes mellitus. Overcoming of insulin resistance by means of body weight reduction and administration of insulin sensitizers is considered to be a promising approach to NAFLD treatment. In accordance with the Russian guidelines on diagnostics and treatment of NAFLD, sibutramine

is the drug of choice for medical treatment of obesity. As for insulin sensitizers, metformin (biguanide class) is widely used for treatment of NAFLD in everyday clinical practice. Treatment of NAFLD as a component of metabolic syndrome should be multifactorial and aimed at different aspects of the disease pathophysiology.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, blood lipids, steatosis, glycaemia, sibutramine, metformin.

Pavlenko Olga Alekseevna – MD, PhD, Professor, Department of Endocrinology and Diabetology¹
✉ 81–7 Tverskaya ul., Tomsk, 634041, Russian Federation.
E-mail: pavlenko.51@mail.ru

¹Siberian State Medical University; 2 Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation



Разработка системы диагностики и алиментарной профилактики неинфекционных заболеваний

Погожева А.В. • Сорокина Е.Ю. • Батурин А.К. • Пескова Е.В. • Макурина О.Н. • Левин Л.Г. • Аристархова Т.В. • Коростелева М.М. • Денисова Н.Н. • Солнцева Т.Н. • Алешина И.В. • Тоболева М.А.

Актуальность. Нарушение структуры питания приводит к изменениям пищевого статуса. Это способствует развитию неинфекционных заболеваний, доля которых в структуре причин смерти населения России составляет более 50%.

Материал и методы. В консультативно-диагностическом центре «Здоровое питание» ФГБНУ «Научно-исследовательский институт питания» РАН проведено обследование пищевого статуса 3580 пациентов (средний возраст $48,4 \pm 0,3$ года), включающее использование методов геномного и постгеномного анализа. 30% пациентов имели

избыточную массу тела, 34,1% страдали ожирением.

Результаты. При анализе фактического питания в среднем отмечалась повышенная калорийность рациона за счет избыточного потребления общего и насыщенного жира. Анализ результатов биохимического исследования выявил повышение уровня холестерина у 68,7% обследованных, холестерина липопротеинов низкой плотности – у 63,9%, триглицеридов – у 22,5%, глюкозы – у 29,4%. Установлена частота встречаемости аллелей риска генов, связанных с развитием ожирения и сахарного диабета 2-го типа:

для полиморфизма rs9939609 (ген FTO) – 47,8%, для полиморфизма rs4994 (ген ADRB3) – 8,3%, для полиморфизма rs659366 (ген UCP2) – 60,2%, для полиморфизма rs5219 гена аденозинтрифосфат-зависимого калиевого канала – 36,6%.

Заключение. Полученные результаты позволяют разработать персональную диету на основе диагностики пищевого статуса пациента.

Ключевые слова: фактическое питание, пищевой статус, гиперхолестеринемия, гипергликемия, плотность костной ткани, полиморфизм генов.

Достижения в области молекулярной биологии, генетики, биохимии и физиологии питания, а также развитие и использование в последние годы новейших геномных, протеомных и метаболомных технологий позволили существенным образом расширить представления о роли алиментарных факторов в формировании метаболических нарушений и влиянии фактора питания на здоровье человека. Нарушение структуры питания приводит к изменениям пищевого статуса, что способствует развитию неинфекционных заболеваний, которые составляют более половины причин смерти населения нашей страны [1, 2, 3, 4].

Нутригеномные и протеомные нарушения, обусловленные алиментарными факторами, неизбежно приводят к количественным и качественным изменениям метаболизма,

срыву адаптационно-компенсаторных механизмов и в конечном счете к развитию целого ряда неинфекционных заболеваний: атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа, ожирения, желчнокаменной болезни, остеопороза и др. Доказано, что вклад питания в развитие этих заболеваний составляет от 30 до 50% [2, 3, 5, 6].

На основании результатов клинических и экспериментальных исследований последних лет, проводимых в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт питания» РАН («НИИ питания»), обоснованы и разработаны современные научно-методические подходы к оценке нарушений пищевого статуса и риска развития алиментарно-зависимых заболеваний, включающие геномные и постгеномные исследования, что позволяет на качественно новом

Погожева Алла Владимировна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний с группой консультативно-диагностического центра «Здоровое питание»¹
 ✉ 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (495) 698 53 80.
 E-mail: allapogozheva@yandex.ru



Сорокина Елена Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний с группой консультативно-диагностического центра «Здоровое питание»¹

Батурин Александр Константинович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора¹

Пескова Елена Васильевна – мл. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний с группой консультативно-диагностического центра «Здоровое питание»¹

Макурина Ольга Николаевна – мл. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний с группой консультативно-диагностического центра «Здоровое питание»¹

Левин Леонид Георгиевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории метаболомного и протеомного анализа¹

Аристархова Татьяна Владимировна – науч. сотр. лаборатории метаболомного и протеомного анализа¹

Коростелева Маргарита Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории спортивного питания с группой алиментарной патологии¹

Денисова Наталья Николаевна – науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний с группой консультативно-диагностического центра «Здоровое питание»¹

уровне проводить индивидуальную алиментарную коррекцию [1, 4, 6, 7, 8].

В настоящее время в рамках мероприятий по алиментарной профилактике и коррекции неинфекционных заболеваний в «НИИ питания» создан консультативно-диагностический центр «Здоровое питание», основной задачей которого является оказание высококвалифицированной консультативной и диагностической помощи населению по вопросам оптимального питания. При обследовании пациентов используются современные подходы геномного и постгеномного анализа, благодаря которым можно предсказывать возникновение нарушений здоровья, а также персонализировать профилактические мероприятия. Консультирование пациентов по вопросам здорового питания включает рекомендации по его коррекции с целью профилактики неинфекционных заболеваний [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Целью настоящих исследований явилась оценка состояния фактического питания, пищевого статуса пациентов и выявление факторов риска алиментарно-зависимых заболеваний на основе высокотехнологичных методов геномного и постгеномного анализа.

Материал и методы

На основании системы «Нутритест-ИП» в консультативно-диагностическом центре «Здоровое питание» («НИИ питания») были обследованы 3580 человек, проживающих в Российской Федерации [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Фактическое питание пациентов оценивали с помощью компьютерной программы, разработанной в «НИИ питания». Состав тела (содержание воды, абсолютная и относительная масса мышечной и жировой ткани) изучали при помощи биоимпедансметра InBody 720 (Biospace, Южная Корея). Исследование энерготрат в состоянии покоя выполняли методом непрямой калориметрии с использованием портативного метабологафа VO2000 (MedGraphics, США).

Для выявления риска развития остеопороза определяли степень минерализации костной ткани на основании денситометрического исследования 4 зон скелета: лучевой кости, большеберцовой кости, фаланги III пальца, V плюсневой кости (ультразвуковой денситометр Sunlight Omnisense 7000 компании BeamMed, Израиль).

Биохимические показатели, характеризующие состояние липидного, белкового, углеводного и минерального обмена, определяли при помощи анализатора ABX PENTRA 400 (HORIBA ABX SAS, Франция) в автоматическом режиме. Содержание

в сыворотке крови инсулина, С-пептида, тестостерона, эстрадиола, тиреотропного гормона, трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), паратиреоидного гормона, гомоцистеина, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты исследовали на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

Для идентификации полиморфизма генов дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из крови стандартным методом с использованием многокомпонентного лизирующего раствора, разрушающего комплекс ДНК с белком, и последующей сорбцией на магнитные частицы, покрытые силикагелем, а также при помощи набора реагентов «РеалБест ДНК-экстракция 3» (ЗАО «ВекторБест», г. Новосибирск, Россия). Выделение ДНК осуществляли на автоматической станции ерMotion 5075 (Eppendorf, Германия).

Генотипирование проводили с применением аллельспецифичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК [13]. Амплификацию проводили на приборе CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США).

Полученные данные обрабатывали при помощи пакета программ PASW Statistics 20. Тесты на соблюдение равновесия Харди – Вайнберга и выявление ассоциаций методом Пирсона χ^2 проводили с использованием программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Institute of Human Genetics, Мюнхен, Германия).

Результаты

При анализе фактического питания у большинства обследованных было выявлено избыточное потребление холестерина, насыщенных жирных кислот. Наряду с этим у 16–80% пациентов наблюдалось недостаточное содержание в рационе полиненасыщенных жирных кислот семейства омега-3, пищевых волокон, витаминов А, В₁, В₂, РР, кальция и магния.

Как видно из табл. 1–3, у пациентов отмечалась повышенная калорийность рациона относительно суточных энерготрат за счет избыточного потребления общего (42,5% по калорийности) и насыщенного (13,7%) жира, добавленного сахара (11%), натрия и недостаточного (в 2,5 раза) – пищевых волокон, витаминов группы В.

Результаты обследования показали, что 29,6% пациентов имеют избыточную массу тела, 34,1% страдают ожирением. Величина индекса массы тела (ИМТ) положительно коррелировала с объемом плеча ($r = 0,442$, $p < 0,001$), окружностью



тали (r=0,402, p<0,001), бедер (r=0,273, p<0,001), количеством жировой ткани (r=0,615, p<0,001), воды (r=0,456, p<0,001), массой скелетной мускулатуры (r=0,405, p<0,001), площадью висцерального жира (r=0,771, p<0,001), уровнем систолического (r=0,444, p<0,001) и диастолического (r=0,450, p<0,001) артериального давления (АД), содержанием в крови холестерина (r=0,152, p<0,001), глюкозы (r=0,295, p<0,001), триглицеридов (r=0,095, p<0,05), мочевой кислоты (r=0,384, p<0,001), С-пептида (r=0,218, p<0,05) и отрицательно – с силовым индексом (r=-0,500, p<0,001), концентрацией в крови холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (r=-0,217, p<0,05).

По данным биоимпедансометрии, у лиц с избыточной массой тела и ожирением было достоверно более высоким (p<0,001) содержание всех компонентов тела (табл. 4). У этих пациентов величина жировой массы и площадь висцерального жира положительно коррелировали с объемом плеча (r=0,367 и r=0,496 соответственно, p<0,001), окружностью талии (r=0,367 и r=0,314, p<0,001), бедер (r=0,273 и r=0,194, p<0,001), содержанием в сыворотке крови холестерина (r=0,121, p<0,01, и r=0,218, p<0,001), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (r=0,113, p<0,05, и r=0,242, p<0,001), глюкозы (r=0,227, p<0,001, и r=0,184, p<0,001), триглицеридов (r=0,097, p<0,05, и r=0,104, p<0,005), мочевой кислоты (r=0,208, p<0,001, и r=0,318, p<0,001), С-пептида (r=0,204, p<0,05, и r=0,246, p<0,001) и отрицательно – с силовым индексом (r=-0,556, p<0,001, и r=-0,537, p<0,001), уровнем в сыворотке крови холестерина ЛПВП (r=-0,168, p<0,001, и r=-0,165, p<0,001).

Кроме того, у лиц с избыточной массой тела и ожирением статистически значимо был выше уровень АД (p<0,001). Отмечалась положительная корреляционная зависимость между уровнем систолического и диастолического АД, с одной стороны, и антропометрическими показателями, компонентами состава тела (p<0,001), концентрацией в сыворотке крови холестерина (r=0,121 и r=0,173 соответственно, p<0,001), холестерина ЛПНП (r=0,178, p<0,01, и r=0,184, p<0,01), глюкозы (r=0,190, p<0,001, и r=0,150, p<0,01), триглицеридов (r=0,228, p<0,001, и r=0,173, p<0,001), мочевой кислоты (r=0,254, p<0,001, и r=0,129, p<0,05), гомоцистеина (r=0,385, p<0,001, и r=0,292, p<0,01), с другой, и отрицательная – с силовым индексом (r=-0,213 и r=-0,223, p<0,001).

По данным ультразвуковой остеоденситометрии, остеопения была выявлена у 31% мужчин

Таблица 1. Энерготраты, энергетическая ценность и химический состав (макронутриенты) рациона обследованных пациентов

Параметр	Показатели пациентов
Энерготраты, ккал	2329,9±32,9
Калорийность, ккал	2661,2±121,0
Белки, г	89,8±3,51
Жир, г	125,6±4,55
НЖК, г	40,5±1,60
ПНЖК, г	29,4±1,29
n-6 ПНЖК, г	26,6±1,17
n-3 ПНЖК, г	3,28±0,14
Холестерин, мг	294,9±17,3
Моно- и дисахара, г	149,5±17,8
Добавленный сахар, г	64,7±5,78
Крахмал, г	114,8±6,90
Общие углеводы, г	266,8±21,5
Пищевые волокна, г	9,96±1,16

НЖК – насыщенные жирные кислоты, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего (± m)

Таблица 2. Содержание витаминов в рационе обследованных пациентов

Витамин	Показатели пациентов
А, мг	1462,6±81,1
В ₁ , мг	1,13±0,06
В ₂ , мг	1,64±0,06
РР, мг	15,6±0,86
С, мг	208,6±32,0

Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего (± m)

Таблица 3. Содержание минеральных веществ в рационе обследованных пациентов

Минеральное вещество	Показатели пациентов
Na, г	3,88±0,16
K, мг	3940,9±519,6
Ca, мг	1172,8±53,1
Mg, мг	396,4±21,4
P, мг	1582,9±59,0
Fe, мг	20,8±4,05

Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего (± m)

**Таблица 4.** Клинико-метаболическая характеристика пациентов в зависимости от индекса массы тела

Показатель	Нормальная масса тела (ИМТ < 25)	Избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9)	Ожирение (ИМТ > 30)
ИМТ, кг/м ²	22,0±0,06	27,4±0,05*	36,7±0,2*
Систолическое АД, мм рт. ст.	115,8±0,87	127,5±1*	137,4±1,09*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76,4±0,55	83,3±0,62*	90,3±0,68*
T-критерий	-1,08±0,07	-0,93±0,08	-1,38±0,08**
Жировая масса, %	18,0±0,31	28,0±0,72	41,9±0,67*
Вода, кг	33,9±0,28	37,6±0,34*	41,3±0,35*
Масса скелетной мускулатуры, кг	25,3±0,28	28,1±0,21**	30,9±0,3*
Площадь висцерального жира, %	69,0±1,77	106,5±1,08*	153,7±1,49***
Общий холестерин, ммоль/л	5,38±0,09	5,74±0,11	5,7±0,06
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,63±0,03	1,58±0,05	1,36±0,07
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,18±0,11	3,25±0,09	3,37±0,07
Триглицериды, ммоль/л	1,04±0,04	1,7±0,35	1,89±0,06*
Глюкоза, моль/л	5,47±0,09	5,72±0,12	6,56±0,11*
Общий белок, моль/л	75,0±0,68	73,2±0,77	74,5±0,47
Креатинин, мкмоль/л	78,7±1,87	76,9±2,07	75,4±4,32
Мочевая кислота, мкмоль/л	261,8±5,83	287,0±5,68	330,2±5,97**
Мочевина, ммоль/л	4,86±0,09	6,75±1,69	5,06±0,11**
Кальций, ммоль/л	2,48±0,03	2,92±0,47	2,47±0,72
Железо, мкмоль/л	16,7±0,52	17,2±0,52	15,6±0,39
ТТГ, нг/дл	2,05±0,24	5,31±0,85	3,43±0,55
T4, нг/дл	1,04±0,04	0,85±0,03	1,01±0,05
T3, нг/дл	115,6±12,5	96,3±7,93	87,0±7,39**
Тестостерон, нг/дл	174,8±37	169,2±35,8	156,2±27,6
Эстроген, пг/мл	114,5±37,4	95,8±21,8	38,5±8,55***
C-пептид, нг/мл	1,66±0,15	2,06±0,15	2,48±0,23**
Гомоцистеин, мкмоль/мл	9,13±0,56	10,3±1,11	10,4±0,91
Фолиевая кислота, нг/мл	6,51±0,62	6,74±0,86	6,8±0,78
Витамин B ₁₂ , пг/мл	542,4±83,5	472,8±80,6	536,4±79,8

ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТТГ – тиреотропный гормон, T4 – тироксин, T3 – трийодтиронин

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

* Достоверность отличий показателя лиц с избыточной массой тела и ожирением от показателя лиц с нормальной массой тела при $p < 0,001$

** Достоверность отличий показателя лиц с избыточной массой тела и ожирением от показателя лиц с нормальной массой тела при $p < 0,05$

*** Достоверность отличий показателя лиц с избыточной массой тела и ожирением от показателя лиц с нормальной массой тела при $p < 0,01$



и 25% женщин, а остеопороз – у 20,9 и 30,3% соответственно, при этом у женщин риск остеопороза был достоверно выше, чем у мужчин ($p < 0,05$). Отмечалась отрицательная корреляционная зависимость между степенью минерализации костной ткани и ИМТ ($r = -0,122$, $p < 0,001$), жировой массой ($r = -0,094$, $p < 0,01$), висцеральным жиром ($r = -0,063$, $p < 0,05$), содержанием в сыворотке крови мочевой кислоты ($r = -0,094$, $p < 0,01$) и положительная – с величиной силового индекса ($r = 0,149$, $p < 0,05$).

Анализ результатов биохимического исследования, релевантных для характеристики состояния пищевого статуса, выявил наличие гиперхолестеринемии у 68,7% обследованных. Пониженный уровень холестерина ЛПВП в сыворотке крови отмечался у 5,8% пациентов, повышенная концентрация холестерина ЛПНП – у 63,9%, триглицеридов – у 22,5%, глюкозы – у 29,4%. У мужчин и лиц с ожирением независимо от пола отмечалось статистически значимое более высокое содержание триглицеридов, глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке крови (см. табл. 3). Прослеживалась положительная корреляционная зависимость между уровнем холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов, глюкозы, мочевой кислоты, с одной стороны, и величиной гемодинамических, антропометрических показателей, жировой массы, висцерального жира, с другой стороны.

В сыворотке крови пациентов с избыточной массой тела и ожирением было выявлено статистически значимое снижение уровня гормона щитовидной железы – Т3 ($p < 0,05$) и повышение уровня С-пептида ($p < 0,05$). Концентрация в сыворотке крови Т3 отрицательно коррелировала с уровнем глюкозы ($r = -0,473$, $p < 0,05$), а С-пептида – отрицательно с силовым индексом ($r = -0,217$, $p < 0,05$) и положительно – с ИМТ ($r = 0,218$, $p < 0,05$), количеством жировой ткани ($r = 0,204$, $p < 0,05$), висцерального жира ($r = 0,246$, $p < 0,01$), содержанием в крови триглицеридов ($r = 0,246$, $p < 0,05$) и глюкозы ($r = 0,247$, $p < 0,05$).

У больных ожирением обнаружено статистически значимое снижение в сыворотке крови уровня эстрогена ($p < 0,01$) и тенденция к снижению тестостерона (см. табл. 4). Выявлена положительная корреляционная зависимость между концентрацией в крови тестостерона и ростом ($r = 0,503$, $p < 0,001$), силовым индексом ($r = 0,469$, $p < 0,001$), количеством общей жидкости ($r = 0,469$, $p < 0,001$), массой скелетной мускулатуры ($r = 0,483$, $p < 0,001$) и уровнем гомоцистеина в сыворотке ($r = 0,214$, $p < 0,05$).

Превышение нормальных показателей уровня гомоцистеина в сыворотке крови было отмечено

у 7,6% человек, при этом его содержание в крови у мужчин было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у женщин. Наблюдалась положительная корреляция между концентрацией в крови гомоцистеина и соотношением окружности талии и бедер ($r = 0,213$, $p < 0,05$), уровнем систолического ($r = 0,385$, $p < 0,001$) и диастолического ($r = 0,291$, $p < 0,01$) АД, содержанием тестостерона в сыворотке ($r = 0,214$, $p < 0,05$) и отрицательная – с уровнем фолиевой кислоты ($r = -0,262$, $p < 0,05$).

Снижение обеспеченности пациентов фолиевой кислотой, участвующей в метаболизме гомоцистеина, было выявлено у 12% обследованных. Установлено наличие положительной корреляционной зависимости между уровнем в сыворотке крови фолиевой кислоты и концентрацией холестерина ЛПВП ($r = 0,356$, $p < 0,01$), железа ($r = 0,378$, $p < 0,05$). Содержание в сыворотке крови витамина В₁₂ находилось в пределах нормы у обследованных всех групп.

Анализ результатов исследований полиморфизмов генов (rs9939609 гена жировой ткани FTO, rs4994 гена бета-3-адренорецептора (ADRB3), rs659366 гена разобщающего белка 2 (UCP2), rs5219 гена аденозинтрифосфатзависимого калиевого канала (KCNJ11)) указывал на наличие связи этих полиморфизмов с риском развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа у жителей России. Установлена частота встречаемости аллелей риска: 45,1% – для полиморфизма rs9939609 гена FTO, 7,4% – для rs4994 гена ADRB3, 60,2% – для rs659366 гена UCP2, 36,6% – для rs5219 гена KCNJ11 (табл. 5). Отмечалась частая встречаемость мутантного аллеля гена FTO (45,1%), при этом у лиц с ожирением по сравнению с испытуемыми с нормальной массой тела была выявлена статистически значимо более высокая частота встречаемости (52,9 и 45% соответственно) аллеля риска А (отношение шансов (ОШ) 1,67, доверительный интервал (ДИ) 1,20–2,31, $p = 0,02$). Полученные данные свидетельствуют о значимо более высоком ИМТ у лиц с АТ ($p < 0,01$) и особенно АА ($p < 0,001$) генотипами по сравнению с ТТ типом гена FTO, что ассоциировалось с большей величиной жировой массы и более высоким уровнем триглицеридов в сыворотке крови.

Результаты анализа данных исследования полиморфизма Trp64Arg гена ADRB3 показали, что мутантный аллель выявлялся в 7,4% случаев, причем у носителей мутантного аллеля в гетерозиготном состоянии чаще встречались ожирение более высоких степеней, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа, наблюдалось увеличение средних показателей ИМТ, жировой массы

Солнцева Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории спортивного питания с группой алиментарной патологии¹

Алешина Ирина Владимировна – мл. науч. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии¹

Тоболева Марина Александровна – мл. науч. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт питания» РАН; 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация



Таблица 5. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, у жителей Московского региона

Параметр	Группа обследованных		p
	ИМТ < 30 кг/м ²	ИМТ ≥ 30 кг/м ²	
Полиморфизм rs9939609 гена FTO			
Частота генотипов, %			
ТТ	31,2	20,9	0,02
АТ	50,7	52,8	0,02
АА	18,1	26,3	0,02
Частота аллелей, %			
Т	56,6	47,4	0,02
А	43,4	52,6	0,02
Аллель риска, ОШ (95% ДИ)	A, 1,67 (1,20–2,31)	A, 1,67 (1,20–2,31)	0,02
Полиморфизм rs4994 гена ADRB3			
Частота генотипов, %			
Тр64Тр	85,1	81,9	0,22
Тр64Арг	14,9	18,1	0,22
Арг64Арг	0	0	0,22
Частота аллелей, %			
Тр64	92,6	90,9	0,22
Арг64	7,4	9,1	0,22
Аллель риска, ОШ (95% ДИ)	Арг64, 1,24 (0,87–1,75)	Арг64, 1,24 (0,87–1,75)	0,22
Полиморфизм rs659366 гена UCP2			
Частота генотипов, %			
G/G	20	11,7	0,001
G/A	49,2	44,6	0,001
A/A	30,8	42,7	0,001
Частота аллелей, %			
G	44,6	34,1	0,001
A	55,4	65,9	0,001
Аллель риска, ОШ (95% ДИ)	A, 1,52 (1,24–1,86)	A, 1,52 (1,24–1,86)	0,001
Полиморфизм rs5219 гена KCNJ11			
Частота генотипов, %			
C/C	40,5	38	0,12
C/T	47,7	46,5	0,12
T/T	11,8	15,5	0,12
Частота аллелей, %			
C	64,3	61,4	0,12
T	35,7	38,8	0,12
Аллель риска, ОШ (95% ДИ)	T, 1,37 (0,917–2,045)	T, 1,37 (0,917–2,045)	0,12

ИМТ – индекс массы тела, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал



($p < 0,05$), уровня глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке крови.

При сочетании генотипа Trp64Arg с AT и AA генотипами FTO у обследованных отмечался статистически значимо более высокий ИМТ – на 11 ($p < 0,05$) и 12% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с теми лицами, у которых отсутствовала мутация обоих генов (Trp64/TT).

Результаты исследования полиморфизма rs659366 гена UCP2 показали: частота встречаемости аллеля А составляла 60,2%, что ассоциировалось с более высокими ИМТ, величиной жировой массы, площадью висцерального жира, содержанием в сыворотке крови глюкозы и триглицеридов.

Частота встречаемости мутантного аллеля T rs5219 гена KCNJ11 составляла 36,6%. У мужчин, имеющих генотип TT при гомо- и гетерозиготном типе, величина энерготрат в покое, рассчитанная на килограмм мышечной массы тела, была достоверно ниже. У пациентов с гипергликемией частота встречаемости аллеля T rs5219 гена KCNJ11 была выше, чем в группе сравнения, на 7,6%, а генотипа TT – на 13%. Соотношение шансов для генотипа TT относительно генотипа CC было статистически значимым (ОШ 2,35, ДИ 1,018–5,43, $p = 0,04$).

Результаты исследований свидетельствуют о том, что изученные генетические варианты вносят свой вклад в развитие ожирения и сахарного

диабета у жителей Российской Федерации. В случае наличия сочетанного полиморфизма этих генов риск развития ожирения увеличивается.

Применение инновационных технологий, включая геномный и постгеномный анализ, способствовало выявлению у обследованных факторов риска алиментарно-зависимых заболеваний: ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, остеопороза, подагры. Частота встречаемости аллелей риска ожирения и сахарного диабета 2-го типа у пациентов составляла от 8,3 до 60,2%. Такая вариабельность сочеталась с разбалансированностью их рациона питания и нарушением пищевого статуса.

Наличие полиморфизма генов-кандидатов ожирения и сахарного диабета 2-го типа проявлялось фенотипически значимо более выраженными изменениями гемодинамики, минеральной плотности костной ткани и нарушениями пищевого статуса (увеличение жировой массы и висцерального жира, содержания глюкозы, триглицеридов, мочевой кислоты, эстрогена, С-пептида в сыворотке крови).

Таким образом, проведенные исследования позволяют оценить эффективность системы профилактики неинфекционных заболеваний, разработанной на основе высокотехнологичных методов, и осуществить алиментарную коррекцию нарушений пищевого статуса на популяционном и индивидуальном уровнях. ©

Литература (References)

- Гаппарова КМ, Погожева АВ, Батуринов АК, Оглоблин НА, Дербенева СА, Мальцев ГЮ, Трушина ЭН, Мустафина ОК. Оценка эффективности диетотерапии на основе клинико-метаболических показателей у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с пониженной плотностью костной ткани. Вопросы питания. 2007;76(5):22–7. (Gapparova KM, Pogozheva AV, Baturin AK, Ogloblin NA, Derbeneva SA, Mal'tsev GYu, Trushina EN, Mustafina OK. [Evaluation of dietary therapy efficiency, based on clinical and biochemical parameters in patients with cardiovascular disease and osteopenia]. Voprosy pitaniya. 2007;76(5):22–7. Russian).
- Коденцова ВМ, Вржесинская ОА. Необходимость использования витаминно-минеральных комплексов в лечебном питании в медицинских организациях и в учреждениях соцзащиты. Вопросы питания. 2014;83(3 Прилож.):20–2. (Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA. [The necessity to use of vitamin and mineral complexes for medical nutrition therapy in medical organizations and institutions of social protection]. Voprosy pitaniya. 2014;83(3 Suppl):20–2. Russian).
- Тутельян ВА. Оптимальное питание. Медицинская кафедра. 2005;(4):60. (Tutel'yan VA. [Optimal diet]. Meditsinskaya kafedra. 2005;(4):60. Russian).
- Тутельян ВА, Батуринов АК, Погожева АВ. Актуальные вопросы диагностики и коррекции нарушений пищевого статуса у больных с сердечно-сосудистой патологией. Consilium Medicum. 2010;12(10):104–9. (Tutel'yan VA, Baturin AK, Pogozheva AV. [Pressing issues of diagnostics and correction of nutritional status disorders in cardiovascular patients]. Consilium medicum. 2010;12(10):104–9. Russian).
- Батуринов АК, Сорокина ЕЮ, Погожева АВ, Тутельян ВА. Генетические подходы к персонализации питания. Вопросы питания. 2012;81(6):4–11. (Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, Tutel'yan VA. [Genetic approaches to nutrition personalization]. Voprosy pitaniya. 2012;81(6):4–11. Russian).
- Тутельян ВА, Каганов БС, Гаппаров ММГ, Батуринов АК, Исаков ВА, Шарифетдинов ХХ, Погожева АВ, Зайнудинов ЗМ, Васильев АВ. Система многоуровневой диагностики нарушений пищевого статуса «Нутритест-ИП» как важный фактор клинического обследования и мониторинга состояния здоровья человека. Российский медицинский журнал. 2009;(5):33–8. (Tutel'yan VA, Kaganov BS, Gapparov MMG, Baturin AK, Isakov VA, Sharafetdinov KhKh, Pogozheva AV, Zaynudinov ZM, Vasil'ev AV. [The system of multi-level diagnostics of nutritional status disorders "Nutritest-IP" as an important factor of clinical assessment and monitoring of human health]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2009;(5):33–8. Russian).
- Анализ состояния питания человека. Версия 1.2 ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2005 гг. (The analysis of human nutritional status. Version 1.2 SE SRI of Nutrition of the RAMS, 2003–2005. Russian).
- Методические рекомендации Минздрава РФ № 6580-ВС «Мониторинг



пищевого статуса с использованием современных методов нутриметабономики и оптимизации диетотерапии при внутренней патологии». М.; 2006. 36 с.

(Methodical recommendations of the Ministry of Health and Social Protection of RF No. 6580-BC "The monitoring of nutritional status with the use of current nutrimental approaches and optimization of diet therapy in internal diseases". Moscow; 2006. 36 p. Russian).

9. Батурина АК, Погожева АВ, Сорокина ЕЮ, Макурина ОН, Тутельян ВА. Изучение полиморфизма rs9939609 гена FTO у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Вопросы питания. 2011;80(3):13–5. (Baturin AK, Pogozheva AV, Sorokina EYu, Makurina ON, Tutel'yan VA. [The study of polymorphism rs9939609 FTO gene in patients with overweight and obesity]. *Voprosy pitaniya*. 2011;80(3):13–5. Russian).
10. Батурина АК, Погожева АВ, Сорокина ЕЮ, Макурина ОН, Тутельян ВА. Изучение Trp64Arg полиморфизма гена β 3-адренорецепторов у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Вопросы питания. 2012;81(2):23–7. (Baturin AK, Pogozheva AV, Sorokina EYu, Makurina ON, Tutel'yan VA. [The Trp64Arg poly-

morphism of β 3-Adrenoreceptor gene study in persons with overweight and obesity]. *Voprosy pitaniya*. 2012;81(2):23–7. Russian).

11. Батурина АК, Сорокина ЕЮ, Погожева АВ, Пескова ЕВ, Макурина ОН, Тутельян ВА. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена FTO и Trp64Arg гена ADRB3) у населения России. Вопросы питания. 2014;83(2):35–41. (Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, Peskova EV, Makurina ON, Tutel'yan VA. [Regional features of obesity-associated gene polymorphism (rs9939609 FTO gene and gene Trp64Arg ADRB3) in Russian population]. *Voprosy pitaniya*. 2014;83(2):35–41. Russian).
12. Батурина А, Анохина О, Сорокина Е, Погожева А, Гурвич В, Кушмина Е, Коганов В. The FTO rs9939609 polymorphism study in the Sverdlovsk area, Russia. *Obes Facts*. 2012;5 Suppl 1:106.
13. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Althuler D, Nilsson P, Groop L. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2220–32.

Pogozheva Alla Vladimirovna – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases with the group of consultative and diagnostic center "Healthy nutrition"¹

✉ 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 698 53 80.

E-mail: allapogozheva@yandex.ru

Sorokina Elena Yur'evna – PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases with the group of consultative and diagnostic center "Healthy nutrition"¹

Baturin Aleksandr Konstantinovich – MD, PhD, Professor, Deputy Director¹

Peskova Elena Vasil'evna – Junior Research Fellow, Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases with the group of consultative and diagnostic center "Healthy nutrition"¹

Makurina Ol'ga Nikolaevna – Junior Research Fellow, Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases with the group of consultative and diagnostic center "Healthy nutrition"¹

Levin Leonid Georgievich – PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of proteomic and metabolomic analysis¹

Aristarkhova Tat'yana Vladimirovna – Research Associate, Fellow, Laboratory of proteomic and metabolomic analysis¹

Korosteleva Margarita Mikhaylovna – PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Sport Nutrition with the group of alimentary-related disorders¹

Denisova Natal'ya Nikolaevna – Research Fellow, Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases with the group of consultative and diagnostic center "Healthy nutrition"¹

Solntseva Tat'yana Nikolaevna – PhD, Research Fellow, Laboratory of Sport Nutrition with the group of alimentary-related disorders¹

Aleshina Irina Vladimirovna – Junior Research Fellow, Laboratory of Age-related Nutriciology¹

Toboleva Marina Aleksandrovna – Junior Research Fellow, Laboratory of Age-related Nutriciology¹

The development of diagnostics and alimentary prevention system of non-communicable diseases

Pogozheva A.V. • Sorokina E.Yu. • Baturin A.K. • Peskova E.V. • Makurina O.N. • Levin L.G. • Aristarkhova T.V. • Korosteleva M.M. • Denisova N.N. • Solntseva T.N. • Aleshina I.V. • Toboleva M.A.

Background: Violation of dietary intake structure leads to changes in nutritional status. This contributes to the development of non-communicable diseases, which account for more than half of causes of death in Russia.

Materials and methods: In a consultative and diagnostic center "Healthy Nutrition" of the Institute of Nutrition the nutritional status of 3580 patients (mean age 48.4±0.3 years) has been examined, including genomic and post-translational analysis. 30.0% of patients were overweight and 34.1% were obese.

Results: Analysis of actual dietary intake showed an increase in energy intake due to excess intake of total (44.2% energy) and saturated fat (13.6%). Serum biochemistry analyses revealed increased cholesterol levels in 68.7% of patients, increased

low-density lipoprotein cholesterol in 63.9%, increased triglycerides in 22.5%, and increased blood glucose in 29.4%. The frequencies of risk alleles of genes associated with development of obesity and type 2 diabetes mellitus were as follows: 47.8% for the polymorphism rs9939609 (FTO gene), 8.3% for the polymorphism rs4994 (gene ADRB3), 60.2% for the polymorphism rs659366 (gene UCP2), 36.6% for the rs5219 polymorphism in the gene of ATP-dependent potassium channel.

Conclusion: These results can be used for development of a personalized diet based on assessment of a patient's nutritional status.

Key words: dietary intake, nutritional status, hypercholesterolemia, hyperglycemia, bone density, gene polymorphism.

¹ Scientific Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Sciences; 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation



Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость

Романцова Т.И. • Островская Е.В.

Романцова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии¹
 ✉ 119991, г. Москва, ул. Трубцкая, 8/2, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (499) 248 38 66.
 E-mail: romantsovatatiana@rambler.ru

Островская Елена Владимировна – аспирант кафедры эндокринологии¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубцкая, 8/2, Российская Федерация

Ожирение – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, тем не менее у ряда больных ожирением кардиометаболические осложнения отсутствуют. Для определения этой группы пациентов в 1982 г. был предложен термин «метаболически здоровое ожирение» (МЗО). В настоящее время стандартных дефиниций МЗО не существует, сведения о его распространенности крайне вариабельны. Механизмы, предопределяющие этот фенотип, остаются не ясными. Предположительно, сохранная чувствительность к инсулину, высокий уровень физической активности и генетические особенности лежат в основе отличий МЗО от метаболически нездорового ожирения. Медленно прогрессирующее воспаление жировой ткани выступает ключевым патогенетическим фактором метаболических заболеваний. По сравнению с метаболически нездоровым

ожирением фенотип МЗО характеризуется более благоприятным профилем воспаления в жировой ткани, меньшим объемом висцеральных депо, менее выраженной инфильтрацией макрофагами, меньшим размером адипоцитов. Остается открытым вопрос о стабильности фенотипа МЗО.

Целью настоящего обзора является обсуждение данных современной литературы, отражающих характеристику фенотипа МЗО, его дефиниции, распространенность и потенциально протективные факторы, предопределяющие метаболическое здоровье. Кроме того, обсуждается клиническая значимость выделения фенотипа МЗО.

Ключевые слова: метаболически здоровое ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, жировая ткань.

Ожирение – хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, характеризующееся широкой распространенностью, прогрессирующим ростом заболеваемости, высоким кардиометаболическим риском.

По данным на 2014 г., 2,1 млрд населения планеты имеют избыточную массу тела, в том числе 671 млн – ожирение. За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире возросла на 27,5% у взрослых и на 47,1% – у детей. В Российской Федерации

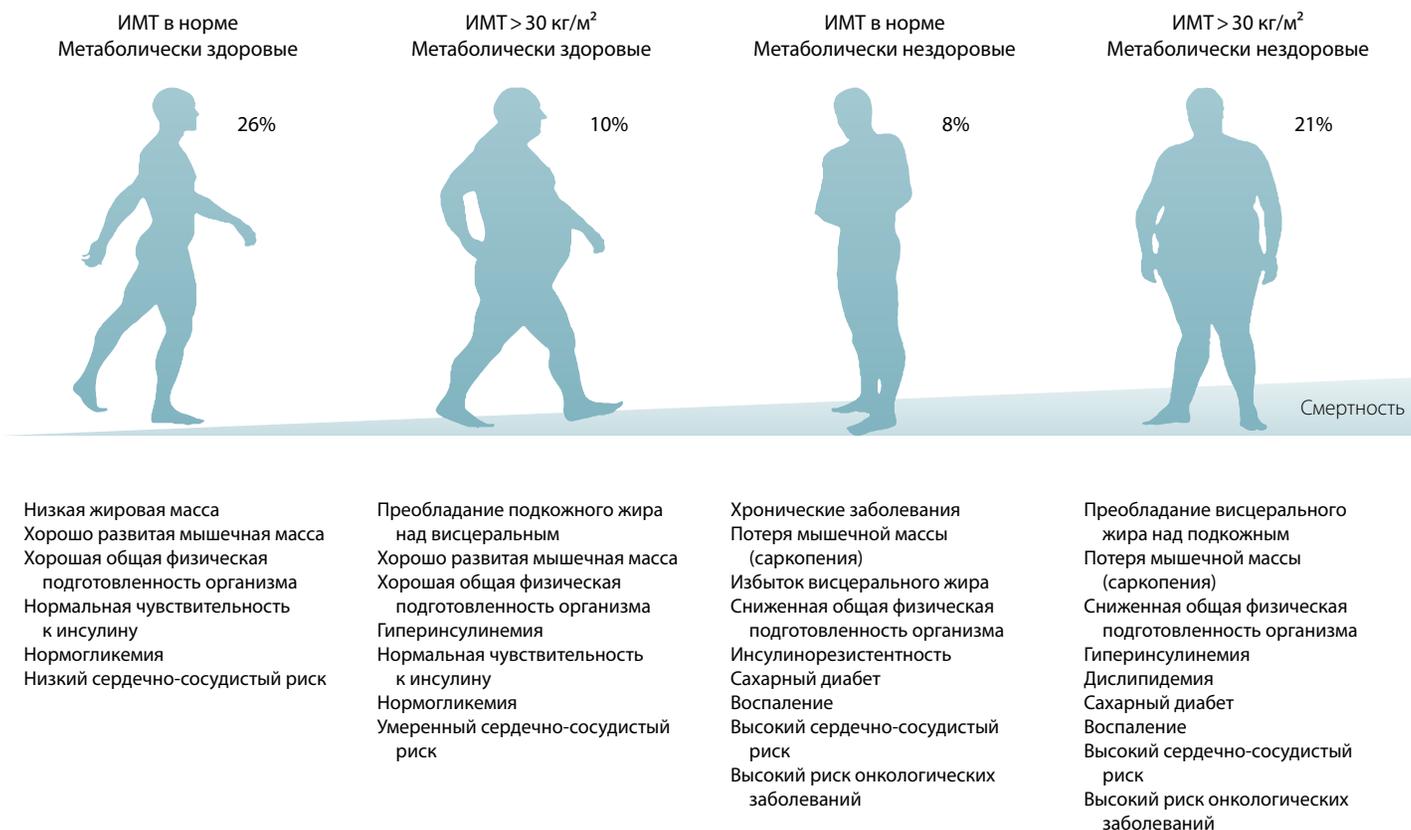


Рис. 1. Основные характеристики и распространенность различных фенотипов ожирения; ИМТ – индекс массы тела (адаптировано по [5])

распространенность избыточной массы тела составляет 59,2%, а непосредственно ожирения – 24,1%, в США – 67,4 и 33,3%, в Великобритании – 63,6 и 25,8% соответственно [1]. Ожирение как важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета неизменно входит в состав критериев метаболического синдрома вне зависимости от вариантов его дефиниций. По данным Всемирной организации здравоохранения, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44% всех случаев сахарного диабета 2-го типа, до 23% случаев ишемической болезни сердца [2]. Патологической основой ожирения и ассоциированных с ним заболеваний является хроническое медленно прогрессирующее воспаление.

Тем не менее не у всех больных ожирением отмечаются выраженные метаболические нарушения: от 10 до 40% пациентов имеют сохраненные показатели углеводного обмена, липидного профиля, артериального давления. В то же время у 10–27% лиц с нормальной массой тела встречаются инсулинорезистентность и дислипидемия [3, 4, 5, 6].

В настоящее время у исследователей вызывает интерес особый фенотип заболевания,

получивший название «метаболически здоровое ожирение» (МЗО). В качестве синонимов используются термины «метаболически доброкачественное», «метаболически нормальное», «метаболически защищенное», «инсулинчувствительное», «неосложненное» ожирение, либо «ожирение без факторов сердечно-сосудистого риска» [7]. В группы сравнения традиционно включаются метаболически «нездоровые» больные ожирением, а также метаболически «нездоровые» пациенты с нормальной массой тела (рис. 1) [5].

Концепция МЗО впервые была сформулирована E. Sims в 1982 г. на основании результатов ранее проведенных эпидемиологических исследований, продемонстрировавших, что избыточная масса тела и ожирение не всегда ассоциированы с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [8, 9, 10]. В последние годы проводится подробная детализация этого фенотипа. Благодаря успехам в области генетики, внедрению новых технологий изучения жировой ткани установлен ряд механизмов, определяющих сохранность метаболического здоровья.

Основным камнем преткновения при идентификации протективных факторов

**Таблица 1.** Критерии метаболически здорового ожирения в разных исследованиях (адаптировано по [15])

Показатель	Автор					
	Aguilar-Salinas CA et al. [11]	Karelis AD et al. [12]	Meigs JB et al. [13]*	Meigs JB et al. [13]**	Wildman RP et al. [5]	NCEP ATP III [14]
АД, мм рт. ст.	САД < 140 и ДАД < 90 или отсутствие гипотензивной терапии	–	САД ≥ 130 и ДАД ≥ 85 или гипотензивная терапия	–	САД ≥ 130 и ДАД ≥ 85 или гипотензивная терапия	САД > 130 и ДАД > 85
ТГ, ммоль/л	–	≤ 1,7	≥ 1,7	–	≥ 1,7	≥ 1,7
ЛПВП, ммоль/л	≥ 1,04	≥ 1,3 и отсутствие гипопишемической терапии	≤ 1,04 у мужчин < 1,3 у женщин	–	< 1,04 у мужчин < 1,3 у женщин или гипопишемическая терапия	< 1,03 у мужчин < 1,29 у женщин
ЛПНП, ммоль/л	–	≤ 2,6 и отсутствие гипопишемической терапии	–	–	–	–
Общий холестерин, ммоль/л	–	≥ 5,2	–	–	–	–
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	< 7 и отсутствие сахароснижающей терапии	–	≥ 5,6 или сахароснижающая терапия	–	≥ 5,55 или сахароснижающая терапия	≥ 5,6
НОМА	–	≤ 1,95	–	Менее 75-й перцентили***	Более 90-й перцентили	–
Другое	–	–	ОТ > 102 см у мужчин > 88 см у женщин	–	СРБ > 90-й перцентили	ОТ > 102 см у мужчин > 88 см у женщин
Критерии	Все перечисленное	4 и более перечисленных выше показателей	Менее 3 перечисленных выше показателей	Все перечисленные выше показатели	Менее 2 перечисленных выше показателей	Менее 3 перечисленных выше показателей

NCEP ATP III (Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)) – Третий отчет Комиссии экспертов по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых в рамках Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США, АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, НОМА (Homeostasis Model Assessment) – модель оценки гомеостаза, ОТ – окружность талии, СРБ – С-реактивный белок

* Использование критериев метаболического синдрома

** Использование только НОМА-критериев

*** Среди лиц, не имеющих сахарного диабета

у метаболически здоровых тучных пациентов является отсутствие стандарта определения этого фенотипа. Отсутствием единых дефиниций объясняется также крайняя вариабельность данных о распространенности МЗО и его естественном течении.

Дефиниции

В большинстве исследований отправной точкой для определения понятия МЗО служат критерии метаболического синдрома. В этом случае к группе МЗО, как правило, относят пациентов,

имеющих помимо ожирения не более одного дополнительного критерия метаболического синдрома. В ряде других работ приоритетным аспектом является нормальная чувствительность тканей к инсулину (табл. 1) [11, 12, 13, 14, 15]. Необходимо подчеркнуть, что термин «метаболически здоровое ожирение» используется лишь в отношении факторов кардиометаболического риска.

Оба подхода предусматривают множество вариантов. Прежде всего, прослеживаются существенные различия при выборе критериев



Таблица 2. Критерии диагностики метаболического синдрома

Критерий	Организация				
	WHO (1998)	EGIR	NCEP ATP III (2005)	AACE (2003)	IDF (2005)*
Инсулинорезистентность	НГН, НТГ, СД 2-го типа или снижение чувствительности к инсулину**, а также наличие любых 2 из перечисленных ниже факторов	Уровень инсулина плазмы выше 75-й перцентили, а также наличие любых 2 из перечисленных ниже факторов	Нет, но наличие любых 3 из 5 перечисленных ниже факторов	НГН, НТГ, а также наличие любого из перечисленных ниже факторов, основываясь на клинической оценке	Нет
Абдоминальное ожирение	ОТ/ОБ > 0,9 у мужчин ОТ/ОБ > 0,85 у женщин и/или ИМТ > 30 кг/м ²	ОТ ≥ 94 см у мужчин ОТ ≥ 80 см у женщин	ОТ ≥ 102 см у мужчин ОТ ≥ 88 см у женщин	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	Увеличение ОТ (популяционные особенности), а также наличие любых 2 из перечисленных ниже факторов
Липиды	ТГ ≥ 1,69 ммоль/л и/или ЛПВП < 0,9 ммоль/л у мужчин ЛПВП < 1,01 ммоль/л у женщин	ТГ ≥ 2,0 ммоль/л и/или ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин ЛПВП < 1,0 ммоль/л у женщин	ТГ ≥ 1,69 ммоль/л и ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин ЛПВП < 1,29 ммоль/л у женщин или гиполлипидемическая терапия	ТГ ≥ 1,69 ммоль/л и ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин ЛПВП < 1,29 ммоль/л у женщин	ТГ ≥ 1,69 ммоль/л и ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин ЛПВП < 1,29 ммоль/л у женщин или гиполлипидемическая терапия
Артериальное давление	≥ 140/90 мм рт. ст.	≥ 140/90 мм рт. ст. или гипотензивная терапия	САД ≥ 130 мм рт. ст. или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. или гипотензивная терапия	≥ 130/85 мм рт. ст.	САД ≥ 130 мм рт. ст. или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. или гипотензивная терапия
Глюкоза	НГН, НТГ или СД 2-го типа	НГН или НТГ (за исключением СД)	≥ 5,6 ммоль/л (включая СД)	НГН или НТГ (за исключением СД)	≥ 5,6 ммоль/л (включая СД)
Другое	Микроальбуминурия	–	–	Другие параметры инсулинорезистентности	–

WHO (World Health Organization) – Всемирная организация здравоохранения, EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance) – Европейская группа по изучению инсулинорезистентности, NCEP ATP III (Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)) – Третий отчет Комиссии экспертов по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых в рамках Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США, AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) – Американская ассоциация клинических эндокринологов, IDF (International Diabetes Federation) – Международная федерация диабета, НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, СД – сахарный диабет, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ИМТ – индекс массы тела, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

* В 2009 г. IDF и АНА/ННЛВИ (American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute – Американская ассоциация кардиологов / Национальный институт сердца, легких и крови США) разработали дефиниции, согласно которым висцеральное ожирение является равнозначным критерием по отношению к другим дефинициям метаболического синдрома, при этом любые 3 комбинации из 5 факторов соответствуют наличию метаболического синдрома

** Чувствительность к инсулину (индекс НОМА)

ожирения: это либо индекс массы тела (ИМТ), либо показатели окружности талии, либо процентное содержание жировой ткани. Несмотря на выдвинутое в 2009 г. группой международных и национальных медицинских организаций предложение о применении стандартизированных дефиниций метаболического синдрома, до сих пор используются разные классификации, в том числе для выделения фенотипа МЗО (табл. 2) [16, 17].

«Золотым стандартом» определения чувствительности тканей к инсулину является гиперинсулинемический эугликемический

клэмп. Учитывая его трудоемкость, оценка наличия инсулинорезистентности в больших выборках обычно проводится на основании косвенных методов: определения индексов НОМА (Homeostasis Model Assessment – модель оценки гомеостаза) и Matsuda. Единого мнения о пороговых значениях данных показателей в исследованиях, посвященных МЗО, не существует [17].

Кроме того, ряд исследователей в качестве дополнительных критериев включают в дефиниции МЗО уровни С-реактивного белка (СРБ), холестерина липопротеинов низкой плотности,



лейкоцитов, фибриногена, гликированного гемоглобина, показатели отношения окружности талии к окружности бедер [15, 18].

В 2013 г. группой европейских экспертов с целью стандартизации биомедицинских исследовательских баз данных была создана программа BioSHaRE-EU (Biobank Standardization and Harmonization for Research Excellence in the European Union) [19]. Первой научной разработкой программы стал проект по МЗО (Healthy Obese Project). В этом проекте к метаболически здоровым отнесены пациенты с ожирением (ИМТ от 30 кг/м² и более), не имеющие ни одного проявления метаболического синдрома по критериям Третьей Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США (NCEP ATP III).

В целом в настоящее время в ходе проведения клинических исследований используется около 30 различных дефиниций МЗО [18].

Эпидемиология

Примером отчетливой зависимости показателей распространенности МЗО от его дефиниций являются результаты исследования состояния здоровья и питания в США NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys). Среди 5440 его участников 31,7% пациентов с ожирением расценены как метаболически здоровые с учетом присутствия у них не более одного из 6 факторов кардиометаболического риска – повышения показателей артериального давления, уровня триглицеридов, гликемии натощак, СРБ, снижения липопротеинов высокой плотности и чувствительности к инсулину. При более строгих критериях – отсутствие всех 6 факторов – к группе МЗО было отнесено лишь 16,6% больных ожирением. В этой же выборке изменение пороговых значений индекса НОМА от 5,1 до 2,5 привело к сокращению количества пациентов с метаболически нормальным ожирением до 6% [5].

По результатам метаанализа, объединяющего данные 27 исследований, выполненных в странах Европы, Северной Америки, Азии и Океании, распространенность МЗО составила от 10 до 51%. В изучавшихся популяциях использовано 30 различных дефиниций МЗО. Авторы полагают, что на популяционную вариативность распространенности МЗО может влиять не только выбор его критериев, но и различия в привычном образе жизни (особенности питания, физической активности, курение), а также популяционно обусловленные генетические и эпигенетические факторы [18].

Так, несмотря на то что в проекте программы BioSHaRE-EU по здоровому ожирению (Healthy Obese Project) были определены единые дефиниции МЗО, его распространенность по данным 10 когортных исследований, выполненных в 8 странах Евросоюза, существенно колебалась. В базу данных проекта в целом было включено 163 157 человек, ожирение выявлено у 17%. Распространенность ожирения варьировала от 11,6% в когорте, представленной итальянскими участниками, до 26,3% в немецкой когорте. Частота метаболического синдрома составила от 24% у женщин и 43% у мужчин в Италии до 65 и 78% соответственно в Финляндии. Распространенность ожирения без факторов кардиометаболического риска у женщин составила от 7% (Финляндия) до 28% (Норвегия), у мужчин – от 2% (Финляндия) до 19% (Италия). Вне зависимости от изучаемой популяции распространенность МЗО у женщин выше, чем у мужчин; по мере увеличения возраста она снижается [19].

Прогноз

Результаты исследований, характеризующие риск сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти у пациентов с МЗО, крайне противоречивы.

В проспективном исследовании, выполненном S. Li и соавт. (2012), было показано, что у детей с фенотипом МЗО шансы сохранить метаболическое здоровье во взрослом возрасте в 2,7–9,3 раза выше, чем у детей с метаболически неблагоприятным профилем. Период наблюдения данной когорты с участием 1098 человек в среднем составил 24 года [20].

В работе, опубликованной E.J. Rhee и соавт. (2014), приведены результаты четырехлетнего наблюдения за выборкой, включавшей 6748 человек. Исходно, в зависимости от состояния кардиометаболических показателей, пациенты были разделены на 4 группы. В группу МЗО вошли 11,3% человек, к категории метаболически нездоровых с нормальной массой тела отнесено 21,7%, в группу метаболически осложненного ожирения – 21,7%, практически здоровыми были 45,3% участников (референсная группа). Отношение шансов (ОШ) развития диабета при МЗО составило 1,34 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–2,67), в других группах – соответственно 4,32 (95% ДИ 2,7–6,9) и 5,99 (95% ДИ 3,56–10,08). По мнению авторов, метаболическое здоровье является более значимой детерминантой развития сахарного диабета, чем факт наличия ожирения [21].

По данным J. Al Suwaidi (2014), вне зависимости от длительности заболевания и показателей ИМТ, риск инфаркта миокарда при МЗО спустя 12 лет наблюдения не повысился (выборка включала 61 299 человек) [22].

Во Фрамингемском исследовании с участием 2902 мужчин и женщин, длительностью наблюдения 11 лет, J.V. Meigs и соавт. (2006) показали, что МЗО не сопряжено с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа [23]. Аналогичные выводы сделаны в работе D. Luo и соавт. (2014) с участием 2764 человек, продолжительность наблюдения составила 4 года [24].

М. Намег и соавт. (2012) в течение 7 лет изучали риск смерти в выборке, включавшей 22 203 человека, исходно не имевших сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие ожирения отмечено у 24% человек, среди них у 22% выявлен метаболически здоровый фенотип. По сравнению со здоровыми участниками исследования, имевшими нормальные показатели ИМТ, риск смерти при МЗО не повышался (ОШ 1,26; 95% ДИ 0,74–2,13). Наличие двух и более метаболических отклонений увеличивало риск смерти как при нормальной массе тела (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,3–1,94), так и при наличии ожирения (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,17–2,3) [25]. Сходные результаты получили G. Calori и соавт. (2011), наблюдавшие в течение 15 лет выборку в составе 2011 человек. По сравнению с участниками исследования, имевшими ожирение либо нормальную массу тела в сочетании с инсулинорезистентностью, риск общей смерти и смерти вследствие сердечно-сосудистых либо онкологических заболеваний в группе МЗО не повышался [26].

Тем не менее опубликовано немало работ, свидетельствующих, что МЗО не является стабильным состоянием. Как показали S.L. Appleton и соавт. (2013), кардиометаболический риск не менялся в течение 8 лет у 67% обследованных с фенотипом МЗО, остальные пациенты перешли в категорию осложненного ожирения [27]. Согласно данным F. Soriguer и соавт. (2013), показатели метаболического здоровья оставались сохранными в течение шестилетнего периода наблюдения лишь у 47,6% пациентов с МЗО [28].

По данным метаанализа, включившего результаты 8 проспективных исследований, относительный риск сахарного диабета 2-го типа у метаболически здоровых пациентов с ожирением ($n=1770$) постепенно возрастал в течение периода наблюдения, который в среднем составил 5,9 года. Спустя этот период времени по

сравнению со здоровыми участниками, имевшими нормальный ИМТ, в подгруппе МЗО риск сахарного диабета составил 4,03 (95% ДИ 2,66–6,09), у пациентов с ожирением и наличием не менее двух критериев метаболического синдрома – 8,93 (95% ДИ 6,86–11,62) [29].

В исследовании San Antonio Heart Study проведена оценка риска сахарного диабета 2-го типа (среди 2814 человек) и сердечно-сосудистой патологии (у 3700 участников). Продолжительность наблюдения пациентов составила в среднем 7,4 года. Наличие ожирения вне зависимости от его исходных метаболических характеристик к концу периода наблюдения было ассоциировано с повышением риска изучавшихся заболеваний [30].

В проспективное исследование, выполненное G.M. Hinnouho и соавт. (2013), было включено 5269 человек; наличие ожирения диагностировано у 638 (12,1%). Распространенность МЗО в зависимости от дефиниций (использовано 5 различных вариантов) составила от 9 до 41%. Через 17 лет риск общей и сердечно-сосудистой смерти при метаболически здоровом и осложненном ожирении был сопоставим (за исключением варианта диагностики МЗО по критерию индекса НОМА) [31].

На основании выполненного метаанализа, включавшего результаты обследования 61 386 человек, С.К. Крамер и соавт. (2013) пришли к сходным выводам. При периоде наблюдения не менее 10 лет относительный риск общей и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ожирением даже в случаях отсутствия метаболических нарушений был статистически значимо выше, чем у здоровых участников с нормальной массой тела [32].

По данным систематического обзора, объединившего результаты 20 исследований (15 когортных и 5 одномоментных), о повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний при МЗО сообщалось в 3 работах (33%), риска смерти вследствие сердечно-сосудистой патологии – в 1 работе (14%), общей смерти – в 2 работах (30%). По мнению авторов, МЗО представляет собой временное, переходное состояние от нормы к патологии; для изучения данного феномена необходимо проведение новых длительных проспективных исследований [33].

Однако нельзя исключить, что многие пациенты, включавшиеся в исследования, не вполне идеально соответствовали концепции МЗО. Как отмечают R. Brown и J.L. Kuk (2014), истинное МЗО без клинических и субклинических



факторов риска представляет собой достаточно редкое явление, его реальная распространенность не может превышать 3–6% среди пациентов с ИМТ > 30 кг/м² [34].

Показатели риска смерти, ассоциированной с ожирением, требуют дальнейшего тщательного изучения с учетом работы, опубликованной в 2013 г. К.М. Flegal и соавт. Метаанализ, включавший выборку в составе 2,88 млн человек, показал: наличие избыточной массы тела снижало риск смерти, ожирение I степени не оказывало существенного влияния на риск смерти, повышение риска смерти ассоциировано с ожирением II и III степени [35].

Детерминанты метаболического здоровья

В процессе поиска факторов, предопределяющих формирование МЗО, основное внимание уделяется изучению характера питания, физической активности, структуры и функции жировой ткани, генетическим особенностям. Кроме того, обсуждаются особенности состава кишечной микрофлоры, структуры мышечной ткани, реакции инкретинов в ответ на прием пищи и др. (рис. 2) [36].

Состояние жировой ткани

На долю жировой ткани приходится от 5 до 60% массы тела. Белая жировая ткань на 50% состоит из зрелых адипоцитов, оставшаяся часть представлена стромальным сосудистым комплексом, включающим преадипоциты, фибробласты, клетки эндотелия и гладкой мускулатуры, а также клетки иммунной системы (макрофаги, лимфоциты, дендритные клетки, эозинофилы, мастоциты). В последние годы установлено, что белая жировая ткань содержит бежевые клетки, обладающие рядом свойств бурых адипоцитов [37].

Помимо основной роли – депонирования запасов энергии в виде триглицеридов и мобилизации свободных жирных кислот – белая жировая ткань обеспечивает регуляцию сосудистого, метаболического и иммунного гомеостаза. Адипоциты вырабатывают порядка 600 адипокинов – биологически активных субстанций, действующих на основе паракринных, аутокринных либо эндокринных эффектов и осуществляющих коммуникации с центральной нервной системой, сердцем, мышечной тканью, сосудами, поджелудочной железой, другими органами и тканями. Адипокины включают классические цитокины, хемокины, белки альтернативной



Рис. 2. Протективные факторы, предопределяющие формирование метаболически здорового фенотипа (адаптировано по [36])

системы комплемента, а также белки, регулирующие сосудистый гомеостаз, ангиогенез, артериальное давление, метаболизм липидов, углеводов [38].

При избыточном поступлении нутриентов жировая ткань подвергается ремоделированию: развиваются гипертрофия адипоцитов (и как следствие – гипоксия), фиброз внеклеточного матрикса, нарушение ангиогенеза, инфильтрация нейтрофилами и T1-макрофагами. Являясь основными источниками фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и интерлейкина-6, макрофаги образуют короноподобные структуры вокруг погибших адипоцитов. Каждый килограмм лишнего жира приводит к накоплению до 30 млн макрофагов. Резко возрастает продукция провоспалительных цитокинов как макрофагами, так и адипоцитами. Присущее ожирению состояние хронического медленно прогрессирующего воспаления является основой инсулинорезистентности и предопределяет развитие множества ассоциированных заболеваний [39].

При МЗО структура и функция жировой ткани имеют ряд существенных особенностей. Исследования с применением методов визуализации показали, что объем висцеральной жировой ткани при МЗО на 50% меньше, чем у пациентов, имеющих метаболические нарушения. Гипертрофическое ожирение (увеличение размера адипоцитов) более тесно ассоциировано с инсулинорезистентностью, чем гиперпластическое ожирение (увеличение количества жировых

клеток). Размер адипоцитов при фенотипе МЗО на 15% меньше, чем при осложненном ожирении [40].

Как в подкожных, так и в висцеральных жировых депо при фенотипе МЗО наблюдается меньшее количество макрофагов-рекрутов и короноподобных структур. Соответственно, отмечается более низкий уровень провоспалительных цитокинов и адипокинов: ФНО- α , интерлейкина-6, СРБ, ингибитора активатора плазминогена-1, лептина, резистина, хемерина, ретинол-связывающего белка-4. Наряду с этим обнаруживается более высокая продукция адипонектина, обладающего антиатерогенными, антидиабетогенными, противовоспалительными эффектами [41].

Внеклеточный матрикс жировой ткани представлен структурными белками (преимущественно коллагеном и фибронектином), обеспечивающими ее нормальную архитектуру. Вследствие гипоксии, повышения уровня провоспалительных цитокинов при ожирении происходит избыточное накопление коллагена. Развитие фиброза ограничивает возможность адипоцитов накапливать липиды (размер адипоцита обратно пропорционален степени фиброза), начинается эктопия жира в «тощие» ткани [39]. Накопление жировой ткани в печени меняет характер выработки гепатокинов, в частности, повышается уровень фетуина-А, подавляющего проведение сигналов инсулина и активирующего продукцию провоспалительных цитокинов [42].

Фиброз жировой ткани, определяемый по уровню экспрессии коллагена 6-го типа, существенно меньше выражен при МЗО, что способствует более высокой пластичности жировой ткани, ее способности к здоровой экспансии [43]. Присутствие эктопического жира как в скелетных мышцах, так и в печени у пациентов с МЗО низкое [44]. В работе А.Д. Ogorodnikova и соавт. (2013) показано, что содержание эпикардиальной, перикардиальной и внутривисцеральной жировой ткани при МЗО меньше, чем у больных ожирением в сочетании с метаболическими нарушениями [45]. Низкое содержание жировой ткани в печени расценивается как чрезвычайно надежный индикатор метаболического здоровья.

Образ жизни

Некоторые биологически активные компоненты, входящие в состав пищи (полифенолы, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины

группы А, D, E), благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам могут оказывать благоприятное влияние на патогенетические факторы ожирения и метаболического синдрома. Лабораторные и клинические исследования подтвердили положительный эффект ряда нутриентов на дифференциацию адипоцитов, состояние липидного обмена, гомеостаз глюкозы [46]. К настоящему моменту выполнено небольшое количество работ, посвященных оценке фактора питания в формировании МЗО. При сравнительной оценке суточного калоража, состава макро- и микронутриентов у пациентов с МЗО и осложненным ожирением существенной разницы между двумя группами не выявлено [46, 47, 48]. По данным С.М. Phillips и соавт. (2013), группа пациентов с МЗО характеризовалась лишь несколько большей приверженностью к соблюдению принципов пирамиды питания [48].

Время, отведенное на просмотр телевизионных программ либо работу с компьютером, было также сопоставимо в изучаемых группах [49]. Тем не менее, по данным популяционных исследований, опубликованных американскими и европейскими учеными, более высокий уровень физической нагрузки ассоциируется с метаболически здоровым фенотипом [5, 50, 51]. Как отмечают S.M. Samhi и соавт. (2013), каждая минута физической активности повышала шансы сохранить метаболическое здоровье на 36% [51]. Согласно результатам исследования F.V. Ortega и соавт. (2013), при наличии высокой толерантности к физической нагрузке, оцененной с помощью тредмил-теста, в группе пациентов с МЗО риск общей смерти, а также смерти вследствие сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний был на 30–50% меньше по сравнению с таковым у пациентов с осложненным ожирением [52].

Генетические особенности

Для уточнения механизмов, предопределяющих метаболическое здоровье, ведется поиск генов, регулирующих дифференциацию и пластичность адипоцитов, особенности распределения жировой ткани и реакции медленно прогрессирующего воспаления. У пациентов с МЗО экспрессия гена протеина-2, разобщающего окислительное фосфорилирование, гена рецептора PPAR δ и гена гормонально-зависимой липазы была выше, чем при осложненном ожирении [53]. В работе А. Jais и соавт. (2014) показано, что при МЗО в печени и жировой ткани отмечается



более низкая экспрессия гена гемоксигеназы-1 – белка, участвующего в реализации окислительного стресса [54]. В висцеральной жировой ткани у этих пациентов выявлена более низкая экспрессия генов, кодирующих ряд провоспалительных факторов: ненасыщенных жирных кислот, интерлейкина-8, хемокина CCL5 и его рецепторов, маркера макрофагов CD68, маркера нейтрофилов MPO и маркера Т-клеток CD4⁺ [55, 56, 57]. В подкожной жировой ткани экспрессия генов, участвующих в дифференциации адипоцитов, была в 2–3 раза выше, чем при ожирении в сочетании с метаболическими нарушениями [40].

J. Naukkarinen и соавт. (2014) провели уникальное исследование с участием 16 пар монозиготных близнецов, дискордантных по массе тела (разница в среднем составила 17 кг). Наблюдавшиеся были разделены на 2 группы (по 8 пар близнецов в каждой) в зависимости от состояния метаболического здоровья участников, имевших ожирение. По сравнению со своими здоровыми братьями (сестрами), пациенты с ожирением в сочетании с метаболическими нарушениями имели гораздо более высокое содержание жира в печени ($\Delta 718\%$), более крупный размер адипоцитов; в подкожной жировой ткани отмечалась низкая экспрессия генов, участвующих в обмене короткоцепочечных аминокислот, окислении жирных кислот. Кроме того, в этой подгруппе выявлено нарушение биогенеза митохондрий. Участники с фенотипом МЗО по всем указанным параметрам не отличались от своих близнецов. Авторы отмечают, что сохранность биогенеза митохондрий при МЗО является важнейшим залогом нормальной дифференциации адипоцитов и, соответственно, снижения содержания эктопического жира. Предположительно, разница в массе тела может объясняться наличием точечных мутаций митохондриального генома (гетероплазмия). По мнению исследователей, помимо генов определенный вклад в формирование метаболически здорового фенотипа мог внести и здоровый образ жизни: у близнецов без факторов кардиометаболического риска был более высокий уровень физической нагрузки [58].

Клиническая значимость

Одним из множества нерешенных вопросов в области изучения проблемы МЗО является определение целесообразности назначения терапии, направленной на снижение массы тела у данной категории пациентов. В нескольких исследованиях

установлено, что снижение массы тела у больных с МЗО сопровождается улучшением композиционного состава тела, показателей кардиометаболического риска, толерантности к физической нагрузке [59, 60, 61]. Ряд других работ свидетельствует, что на фоне уменьшения массы тела значимых изменений со стороны факторов метаболического риска не прослеживается [62, 63].

Имеются настораживающие сообщения о том, что снижение массы тела может оказывать отрицательное влияние на состояние здоровья пациентов с ожирением без факторов кардиометаболического риска. Так, по данным A.D. Karelis и соавт. (2008), после шестимесячного периода терапии, включавшей ограничение суточного калоража, чувствительность к инсулину повысилась в группе осложненного ожирения, но снизилась (в среднем на 13%) в группе МЗО [64]. Более того, интенсивное уменьшение массы тела у больных с неосложненным ожирением может сопровождаться увеличением риска смерти по сравнению с пациентами, вес которых оставался стабильным [34, 65, 66].

Безусловно, это не означает, что пациенты с метаболически здоровым фенотипом не нуждаются в лечении; чрезмерный вес у многих из них предопределяет развитие остеоартритов, синдрома ночного апноэ и других осложнений и ассоциированных заболеваний. Кроме того, МЗО не является стабильным состоянием, у многих больных с течением времени наблюдается ухудшение метаболических показателей. Как отмечают S.L. Appleton и соавт. (2013), спустя 8 лет после первичного обследования метаболическое здоровье удалось сохранить пациентам, у которых благодаря поддержанию здорового образа жизни не менялись показатели окружности талии [27]. Недооценка сопряженного с МЗО риска развития сердечно-сосудистой патологии может привести к тому, что не будут предприняты необходимые в этой ситуации превентивные и терапевтические шаги [67].

Таким образом, рекомендации, включающие как минимум профилактику дальнейшего увеличения массы тела и мониторинг метаболических показателей, являются крайне актуальными при ведении пациентов с МЗО. Стратификация ожирения с учетом факторов кардиометаболического риска необходима для выработки оптимальной лечебной стратегии, в частности, для идентификации пациентов, приоритетно нуждающихся в назначении соответствующей медикаментозной терапии либо хирургическом лечении [15, 68].



Заключение

Ожирение является гетерогенным заболеванием. Как отмечает G.V. Denis, перефразируя известное выражение Л.Н. Толстого, все здоровые люди похожи друг на друга, каждый пациент с ожирением болен по-своему [69]. Концепция МЗО появилась сравнительно давно, но в ее современном виде сформировалась лишь в последние 5 лет. Для уточнения клинической значимости выделения фенотипа МЗО необходимо решить множество вопросов:

- выработать единое определение фенотипа МЗО;
- осуществить систематический контроль факторов риска сердечно-сосудистой патологии с четким определением их пороговых значений для дифференциации больных ожирением по соответствующим подгруппам;

- идентифицировать детерминанты метаболического здоровья с учетом пола, возраста, этнической принадлежности;
- инициировать рандомизированные контролируемые исследования для сравнительной оценки эффективности изменения образа жизни и медикаментозной терапии у больных с МЗО и осложненным ожирением;
- провести фармакоэкономический анализ различных вариантов терапии ожирения с учетом стратификации по фенотипу МЗО;
- расширить фундаментальные исследования, направленные на идентификацию предикторов метаболического здоровья [17].

Стратификация больных ожирением с учетом их индивидуальных особенностей позволит ускорить реализацию принципов персонализированной терапии. ☺

Литература (References)

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anvari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–81.
2. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no 311. Geneva: World Health Organization; 2013.
3. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(7):971–81.
4. Blüher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(1):38–43.
5. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617–24.
6. Samocha-Bonet D, Chisholm DJ, Tonks K, Campbell LV, Greenfield JR. Insulin-sensitive obesity in humans – a 'favorable fat' phenotype? *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(3):116–24.
7. Alam I, Ng TP, Larbi A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? The aging perspective. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:456456.
8. Sims EAH. Characterization of the syndromes of obesity. In: Brodoff BN, Bleicher SJ, editors. *Diabetes Mellitus and Obesity*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1982. p. 219–26.
9. Keys A. Overweight and the risk of heart attack and sudden death. In: *Obesity in perspective*. DHEW Publ. No. (NIH) 75–708. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office; 1973.
10. Andres R. Effect of obesity on total mortality. *Int J Obes*. 1980;4(4):381–6.
11. Aguilar-Salinas CA, García EG, Robles L, Riaño D, Ruiz-Gomez DG, García-Ulloa AC, Melgarejo MA, Zamora M, Guillen-Pineda LE, Mehta R, Canizales-Quinteros S, Tusie Luna MT, Gómez-Pérez FJ. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):4075–9.
12. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab*. 2004;30(6):569–72.
13. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2906–12.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486–97.
15. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(3):219–27.
16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
17. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):152–62.
18. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev*. 2014;15(10):781–90.
19. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A, Gögele M, Heier M, Hiekkalinna T, Joensuu A, Newby C, Pang C, Partinen E, Reischl E, Schwienbacher C, Tammesoo ML, Swertz MA, Burton P, Ferretti V, Fortier I, Giepmans L, Harris JR, Hillege HL, Holmen J, Julia A, Kootstra-Ros JE, Kvaløy K, Holmen TL, Männistö S, Metspalu A, Midthjell K, Murtagh MJ, Peters A, Pramstaller PP, Saaristo T, Salomaa V, Stolk RP, Uusitupa M, van der Harst P, van der Klauw MM,



- Waldenberger M, Perola M, Wolffenbuttel BH. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:9.
20. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Relation of childhood obesity/cardiomatabolic phenotypes to adult cardiometabolic profile: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 2012;176 Suppl 7:S142–9.
21. Rhee EJ, Lee MK, Kim JD, Jeon WS, Bae JC, Park SE, Park CY, Oh KW, Park SW, Lee WY. Metabolic health is a more important determinant for diabetes development than simple obesity: a 4-year retrospective longitudinal study. *PLoS One.* 2014;9(5):e98369.
22. Al Suwaidi J. Is there an increased cardiovascular risk in metabolically healthy obese individuals? Lessons from the HUNT (Nord-Trøndelag Health) study. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014;2014(2):44–7.
23. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2906–12.
24. Luo D, Liu F, Li X, Yin D, Lin Z, Liu H, Hou X, Wang C, Jia W. Comparison of the effect of 'metabolically healthy but obese' and 'metabolically abnormal but not obese' phenotypes on development of diabetes and cardiovascular disease in Chinese. *Endocrine.* 2014;9:23–33.
25. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2482–8.
26. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragona F, Villa M, Mannino S, Crosignani P, Bosi E, Luzi L, Ruotolo G, Perseghin G. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care.* 2011;34(1):210–5.
27. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, Adams RJ; North West Adelaide Health Study Team. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2388–94.
28. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, García-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, Esteve de Antonio I, de Adana MS, Chaves FJ, Morcillo S, Valdés S, Rojo-Martínez G. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2318–25.
29. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev.* 2014;15(6):504–15.
30. Aung K, Lorenzo C, Hinojosa MA, Haffner SM. Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):462–8.
31. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care.* 2013;36(8):2294–300.
32. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(11):758–69.
33. Roberson LL, Aneni EC, Maziak W, Agatston A, Feldman T, Rouseff M, Tran T, Blaha MJ, Santos RD, Sposito A, Al-Mallah MH, Blankstein R, Budoff MJ, Nasir K. Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality – a systematic review. *BMC Public Health.* 2014;14:14.
34. Brown RE, Kuk JL. Consequences of obesity and weight loss: a devil's advocate position. *Obes Rev.* 2015;16(1):77–87.
35. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309(1):71–82.
36. Samocha-Bonet D, Dixit VD, Kahn CR, Leibel RL, Lin X, Nieuwdorp M, Pietiläinen KH, Rabasa-Lhoret R, Roden M, Scherer PE, Klein S, Ravussin E. Metabolically healthy and unhealthy obese – the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev.* 2014;15(9):697–708.
37. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell.* 2014;156(1–2):20–44.
38. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2014;63(4):250–9.
39. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2094–101.
40. Badoud F, Perreault M, Zulyniak MA, Mutch DM. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB J.* 2014 Nov 19. pii: fj.14-263913.
41. Khan UI, Ogorodnikova AD, Xu L, Wang D, Wassertheil-Smoller S, Ho GY, Sowers MF, Rajpathak SN, Allison MA, Mackey RH, Vitolins MZ, Manson JE, Wildman RP. The adipokine profile of metabolically benign obese and at-risk normal weight postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(3):786–94.
42. Stefan N, Häring HU. Circulating fetuin-A and free fatty acids interact to predict insulin resistance in humans. *Nat Med.* 2013;19(4):394–5.
43. Khan T, Muise ES, Iyengar P, Wang ZV, Chandalia M, Abate N, Zhang BB, Bonaldo P, Chua S, Scherer PE. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol Cell Biol.* 2009;29(6):1575–91.
44. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(7):971–81.
45. Ogorodnikova AD, Khan UI, McGinn AP, Zeb I, Budoff MJ, Harman SM, Miller VM, Brinton EA, Manson JE, Hodis HN, Merriam GR, Cedars MI, Taylor HS, Naftolin F, Lobo RA, Santoro N, Wildman RP. Ectopic fat and adipokines in metabolically benign overweight/obese women: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(8):1726–33.
46. Navarro E, Funtikova AN, Fito M, Schröder H. Can metabolically healthy obesity be explained by diet, genetics, and inflammation? *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(1):75–93.
47. Plourde G, Karelis AD. Current issues in the identification and treatment of metabolically healthy but obese individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(5):455–9.
48. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJ, Kearney PM, Fitzgerald AP, Perry IJ. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One.* 2013;8(10):e76188.
49. Bell JA, Kivimaki M, Batty GD, Hamer M. Metabolically healthy obesity: what is the role of sedentary behaviour? *Prev Med.* 2014;62:35–7.
50. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(10):1043–51.
51. Camhi SM, Waring ME, Sisson SB, Hayman LL, Must A. Physical activity and screen time in metabolically healthy obese phenotypes in adolescents and adults. *J Obes.* 2013;2013:984613.
52. Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, Blair SN. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J.* 2013;34(5):389–97.
53. Telle-Hansen VH, Halvorsen B, Dalen KT, Narverud I, Wesseltoft-Rao N, Granlund L, Ulven SM, Holven KB. Altered expression of genes involved in lipid metabolism in obese subjects with unfavourable phenotype. *Genes Nutr.* 2013;8(4):425–34.



54. Jais A, Einwallner E, Sharif O, Gossens K, Lu TT, Soyol SM, Medgyesi D, Neureiter D, Paier-Pourani J, Dalgaard K, Duvigneau JC, Lindroos-Christensen J, Zapf TC, Amann S, Saluzzo S, Jantscher F, Stiedl P, Todoric J, Martins R, Oberkofler H, Müller S, Hauser-Kronberger C, Kenner L, Casanova E, Sutterlüty-Fall H, Bilban M, Miller K, Kozlov AV, Krempler F, Knapp S, Lumeng CN, Patsch W, Wagner O, Pospisilik JA, Esterbauer H. Heme oxygenase-1 drives metaflammation and insulin resistance in mouse and man. *Cell*. 2014;158(1):25–40.
55. Xu XJ, Gauthier MS, Hess DT, Apovian CM, Cacicado JM, Gokce N, Farb M, Valentine RJ, Ruderman NB. Insulin sensitive and resistant obesity in humans: AMPK activity, oxidative stress, and depot-specific changes in gene expression in adipose tissue. *J Lipid Res*. 2012;53(4):792–801.
56. Hardy OT, Perugini RA, Nicoloso SM, Gallagher-Dorval K, Puri V, Straubhaar J, Czech MP. Body mass index-independent inflammation in omental adipose tissue associated with insulin resistance in morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(1):60–7.
57. Mathur SK, Jain P, Mathur P, Punjabi P, Agarwal A, Sharma A. Transcriptomic analysis of visceral adipose from healthy and diabetic obese subjects. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(3):446–50.
58. Naukkarinen J, Heinonen S, Hakkarainen A, Lundbom J, Vuolteenaho K, Saarinen L, Hautaniemi S, Rodriguez A, Frühbeck G, Pajunen P, Hyötyläinen T, Orešič M, Moilanen E, Suomalainen A, Lundbom N, Kaprio J, Rissanen A, Pietiläinen KH. Characterising metabolically healthy obesity in weight-discordant monozygotic twins. *Diabetologia*. 2014;57(1):167–76.
59. Janiszewski PM, Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1957–9.
60. Sesti G, Folli F, Perego L, Hribal ML, Pontiroli AE. Effects of weight loss in metabolically healthy obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *PLoS One*. 2011;6(3):e17737.
61. Dalzell C, Nigam A, Juneau M, Guilbeault V, Latour E, Mauriège P, Gayda M. Intensive lifestyle intervention improves cardiometabolic and exercise parameters in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese individuals. *Can J Cardiol*. 2014;30(4):434–40.
62. Kantartzis K, Machann J, Schick F, Rittig K, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malignant obesity. *Diabetologia*. 2011;54(4):864–8.
63. Arsenault BJ, Côté M, Cartier A, Lemieux I, Després JP, Ross R, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese post-menopausal women with elevated blood pressure. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):530–3.
64. Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*. 2008;51(9):1752–4.
65. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in overweight white men aged 40–64 years. *Am J Epidemiol*. 1999;149(6):491–503.
66. Sørensen TI, Rissanen A, Korkeila M, Kaprio J. Intention to lose weight, weight changes, and 18-y mortality in overweight individuals without co-morbidities. *PLoS Med*. 2005;2(6):e171.
67. Берштейн ЛМ, Коваленко ИГ. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? *Проблемы эндокринологии*. 2010;3:47–51. (Bershteyn LM, Kovalenko IG. [Metabolically healthy obese subjects and metabolic signs of obesity in subjects with normal body weight: what is behind?]. *Problemy endokrinologii*. 2010;3:47–51. Russian).
68. Berstein LM. Dark and light side of obesity: mortality of metabolically healthy obese people. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2012;7(6):629–32.
69. Denis GV, Obin MS. 'Metabolically healthy obesity': origins and implications. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):59–70.

Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance

Romantsova T.I. • Ostrovskaya E.V.

Obesity is a risk factor for the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes; nevertheless, in many obese patients no cardiometabolic complications are present. For this group of patients the term “metabolically healthy obesity” (MHO) has been established in 1982. Currently, there is no standardized definition of MHO, and there are large variations in its prevalence rate. The underlying mechanisms of this phenotype are not clear. It has been suggested that preserved insulin sensitivity, as well as high levels of physical activity and genetic predisposition may differentiate metabolically healthy from unhealthy obese adults. Low grade inflammation in the adipose tissue is considered to be a crucial factor for the

pathogenesis of metabolic diseases. Compared to the metabolically unhealthy obese phenotype, MHO is characterized by a more favorable inflammatory profile in adipose tissue, less visceral fat, less macrophagal infiltration of adipose tissue, smaller adipocyte cell size. The question remains of stability of the MHO phenotype.

The aim of this review is to discuss the current literature data concerning characteristics of MHO phenotype, definitions, prevalence and potential protective mechanisms underlying MHO. We also discuss clinical implications of MHO phenotype.

Key words: metabolically healthy obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, adipose tissue.

Romantsova Tatiana Ivanovna – MD, PhD, Professor, Department of Endocrinology¹

✉ 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation.

Tel.: +7 (499) 248 38 66.

E-mail: romantsovatatiana@rambler.ru

Ostrovskaya Elena Vladimirovna – Postgraduate Student, Department of Endocrinology¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



Клинико-лабораторные корреляты уровня интеллекта (IQ) у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением

Старостина Е.Г. • Володина М.Н. • Бобров А.Е.

Старостина Елена Георгиевна – д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (903) 797 84 88.

E-mail: elena.starostina59@yandex.ru

Володина Марина Николаевна – науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии¹

Бобров Алексей Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом консультативной и дистанционной психиатрии²

Актуальность. Уровень интеллекта может влиять на комплаентность больных диабетом и их активное и осознанное участие в лечении. Потенциальная ассоциация между уровнем интеллекта и суррогатными маркерами эффективности лечения диабета в России не изучалась.

Цель – оценить возможную связь между уровнем интеллекта, компенсацией углеводного обмена, контролем артериального давления (АД) и степенью ожирения у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2 типа).

Материал и методы. Исследование поперечного типа проведено у 161 больного СД 2 типа (28 мужчин, 133 женщины) в возрасте от 37 до 79 лет с длительностью заболевания от 0,5 до 30 лет. Все пациенты проходили стандартное клинико-лабораторное обследование, включая определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), консультацию психиатра для диагностики имеющихся депрессивных и когнитивных расстройств по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Каждый участник прошел психометрическое обследование, включая шкалу Хачинского для оценки церебральной ишемии и когнитивные тесты. Уровень интеллекта (IQ) оценивали по шкале интеллекта взрослых Векслера WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale).

Результаты. Средний IQ обследованных пациентов составил 100,6±14,9, что соответствует среднему уровню интеллекта. Корреляции между уровнем IQ и возрастом больных не было. Значения IQ у больных СД 2 типа из разных весовых категорий не различались. Корреляция между уровнем HbA_{1c} и IQ по группе в целом была статистически незначимой (r=-0,13). Только у пациентов с высоким и очень высоким IQ (≥ 110) уровень HbA_{1c} был ниже, чем у остальной части группы (с IQ<110): 8,1±2,4 и 8,9±1,9% соответственно (p<0,05). Уровень образования не влиял на контроль гликемии, АД и индекс массы тела (ИМТ); значения HbA_{1c}, ИМТ и АД у пациентов с начальным и высшим образованием были практически одинаковыми.

Заключение. Уровень интеллекта больных СД 2 типа не играет роли в контроле таких факторов риска, как масса тела и АД. Контроль гликемии у большинства больных СД 2 типа не зависит от уровня их интеллекта и образования; значимо лучшего контроля гликемии достигают лишь пациенты с высоким уровнем IQ. Важнейшим фактором снижения уровня интеллекта у больных СД 2 типа является не возраст, а хроническая ишемия головного мозга, то есть цереброваскулярная болезнь.

Ключевые слова: сахарный диабет, ожирение, когнитивные функции, уровень интеллекта.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России; 107076, г. Москва, ул. Потешная, 3/10, Российская Федерация

Термином «интеллект» обычно обозначается совокупность нескольких функций, необходимых для выживания и преуспевания в определенной культуре [1]. Хотя единого определения интеллекта не существует, наиболее распространенное его понимание базируется на том, что интеллект – это способность человека к целенаправленным действиям, рациональному мышлению и достижению определенных результатов. Интеллект охватывает основные виды когнитивных функций и психической

деятельности, такие как память, восприятие, мышление, речь, внимание, способность к анализу и синтезу, максимальному использованию ранее полученного опыта, совершенствованию навыков и приобретению знаний. Не имея здесь возможности подробно обсудить различные аспекты и домены интеллекта, подчеркнем, что традиционные тесты интеллекта оценивают лишь определенную его часть – так называемый академический интеллект, который отражает предшествующие достижения в обучении и является предиктором последующих

достижений в обучении и успешной профессиональной деятельности [2]. Результаты тестов, оценивающих этот аспект интеллекта, обычно выражают в виде так называемого IQ (intelligence quotient, или коэффициент интеллекта). IQ выражает уровень интеллектуальных способностей индивидуума в данный момент времени по отношению к имеющимся возрастным нормам; отсюда следует, что IQ измеряется в процентах. Существующие тесты интеллекта позволяют сделать срез с достигнутого уровня усвоения основных требований, которые условия жизнедеятельности предъявляют к познавательным (когнитивным) особенностям индивидуума [3].

Логично предположить, что интеллектуальный уровень пациентов с теми хроническими заболеваниями, которые требуют от больных активного и осознанного участия в процессе лечения (сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, ожирение и др.), может повлиять на способность больного к обучению, самостоятельному ведению заболевания, комплаентность и, как следствие, на эффективность лечения. Изучению отдельных когнитивных функций (памяти, внимания и т.д.) у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями, в том числе СД, посвящено много работ, однако данные литературы об исследовании интеллекта довольно немногочисленны. Одной из причин этого является более высокая методическая сложность исследования интеллекта по сравнению с оценкой других отдельных когнитивных функций. Большинство данных касаются изучения СД и других сердечно-сосудистых факторов риска у лиц с уже имеющейся умственной отсталостью или клинически выраженным когнитивным снижением [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Некоторыми авторами показана более высокая, чем в популяции, распространенность СД и ряда других хронических заболеваний у лиц с умственным дефектом [5, 7, 10]. У больных СД, получающих инсулин, был выявлен несколько меньший IQ (за счет снижения преимущественно вербального IQ) по сравнению со здоровыми лицами того же пола, возраста и социального класса, причем очень небольшая часть этих различий была связана с перенесенными повторными тяжелыми гипогликемиями и гораздо большее значение авторы придают социальному влиянию СД [11]. Лишь в одном из отечественных исследований проводилась оценка невербального интеллекта у больных СД, при этом различия в балльной оценке невербального интеллекта у больных СД с энцефалопатией (которая расценивалась авторами как «диабетическая») и без нее найдено

не было, а уровень интеллекта в целом находился в «хорошей норме» [12].

Немногочисленны и работы по изучению интеллекта у лиц с ожирением, причем многие из них были проведены у страдающих ожирением лиц с умственной отсталостью вплоть до синдрома Дауна или с выраженным когнитивным дефицитом другого генеза [13, 14, 15, 16, 17]. Исследования поперечного типа показали, что ожирение у подростков и взрослых ассоциировано с более низким уровнем интеллекта, чем у контрольных лиц с нормальной массой тела [18, 19]; высказывались предположения, что ожирение может вызвать изменение в регионах и функциях головного мозга, влияющих на IQ [20]. У лиц, имеющих ожирение в среднем возрасте, существует более высокая вероятность когнитивного снижения и деменции в последующие годы, чем у людей с нормальной массой тела [21, 22, 23]. Была даже выдвинута теория, что профилактика и лечение ожирения могут оказывать защитный эффект в отношении когнитивного снижения в пожилом возрасте [24, 25, 26]. Однако подобные предположения никогда не были доказаны: в исследовании продольного типа оказалось, что у тучных лиц, даже имеющих признаки метаболического синдрома, избыточного снижения IQ не наблюдается, а вероятность ожирения была выше только у тех, кто имел низкий IQ уже с 3 лет [27].

Объективное исследование интеллекта с помощью шкалы Векслера [28] у пациентов с морбидным ожирением, обратившихся для проведения бариатрической операции, также не выявило значимых ассоциаций между IQ и индексом массы тела (ИМТ) и окружностью талии (ОТ); уровень интеллекта в целом у всех обследуемых соответствовал средней возрастной норме и не отличался от такового у здоровых лиц.

Тем не менее гипотеза о влиянии интеллекта на эффективность лечения СД, коррекцию массы тела и других факторов риска у больных СД остается привлекательной с точки зрения здравого смысла. Интеллект во многом определяется социумом, следовательно, ассоциации между интеллектом и показателями эффективности лечения СД могут различаться в зависимости от культурных особенностей. В связи с этим цель данной работы заключалась в оценке возможных связей между уровнем интеллекта, компенсацией углеводного обмена, контролем артериального давления (АД) и степенью ожирения у больных СД 2-го типа (СД 2 типа).

Материал и методы

Исследование проводилось в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский



областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва). В него был включен 161 больной СД 2 типа, последовательно набранный в соответствии со следующими критериями включения: наличие СД 2 типа, возраст старше 40 лет, письменное информированное согласие больного на участие, в том числе на заполнение тестов и консультацию психиатра. Критериями исключения были снижение остроты зрения, препятствовавшее заполнению опросников, психозы любой этиологии. Среди обследованных пациентов было 28 (17,4%) мужчин и 133 (82,6%) женщины в возрасте от 37 до 79 лет ($58,6 \pm 8,1$ года) с длительностью СД 2 типа от 0,5 до 30 лет ($10,7 \pm 6,8$ года).

В обследованной группе были представлены лица с разным уровнем образования: начальное (4 класса общеобразовательной школы) – 1 (0,6%) больной, неполное среднее (5–8 классов общеобразовательной школы) – 8 (5,0%), полное среднее – 43 (26,7%), среднее специальное – 68 (42,2%), высшее – 41 (25,5%). По занятости пациенты распределились следующим образом: не работали/вели домашнее хозяйство – 3 (1,9%), работали с полной занятостью – 52 (32,3%), работали с частичной занятостью (20–40 часов в неделю) – 3 (1,9%), работали с частичной занятостью (менее 20 часов в неделю) – 2 (1,2%), безработные – 16 (9,9%), пенсионеры – 85 (52,8%). Все пациенты проходили стандартное клинико-лабораторное обследование, включая измерение АД, ОТ, массы тела, расчет ИМТ, определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (норма < 6,2%), холестерина, триглицеридов, консультации специалистов для диагностики осложнений СД, а также консультацию психиатра для диагностики имеющих аффективных (депрессивных) и когнитивных расстройств по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Каждый участник прошел психометрическое обследование, включая шкалу депрессии CES-D (The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) и шкалу депрессии Гамильтона для подтверждения диагноза депрессивных расстройств, шкалу Хачинского для оценки церебральной ишемии и когнитивные тесты для подтверждения когнитивных расстройств – краткая шкала оценки психического статуса MMSE (Minimal State Examination), тест «рисование часов», экспресс-методика оценки мнестико-интеллектуальной сферы Балашовой, Корсаковой, Рощиной. Уровень интеллекта оценивали по шкале интеллекта взрослых Векслера (Wechsler Adult Intelligence

Scale – WAIS) – набору наиболее известных и широко используемых тестов интеллекта, адаптированному и стандартизированному на отечественной выборке [3, 29] со следующими степенями оценки по общему стандартизованному баллу IQ: 130 и выше – самый высокий интеллект, 120–129 – очень высокий интеллект, 110–119 – «хорошая норма» (высокий интеллект), 90–109 – средний уровень интеллекта, 80–89 – «сниженная норма» (низкий интеллект), 70–79 – очень низкий интеллект (пограничный уровень) и 69 и менее – умеренный интеллектуальный дефект (слабоумие).

Полученные данные обрабатывали методами описательной статистики (среднее, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значение). Сравнение количественных показателей в подгруппах проводили методом Манна – Уитни. За уровень статистической значимости принимали $\alpha = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний показатель IQ у обследованных больных СД 2 типа составил $100,6 \pm 14,9$ балла, что соответствует среднему уровню интеллекта. По уровню интеллектуального развития больные разделились следующим образом: в группе весьма высокого интеллекта с балльной оценкой 130 и выше пациентов не было, пациентов с высоким интеллектом (120–129 баллов) было 9 (5,6%), с «хорошей нормой» интеллекта (110–119 баллов) – 41 (25,5%). Самую большую подгруппу составили пациенты со средним уровнем интеллекта (90–109) – их было 78 (48,4%). Больных со «сниженной нормой» интеллекта (80–89) было 23 (14,3%), с пограничным уровнем (70–79) – 8 (5,0%), с умеренным интеллектуальным дефектом (69 и менее) – 2 (1,2%).

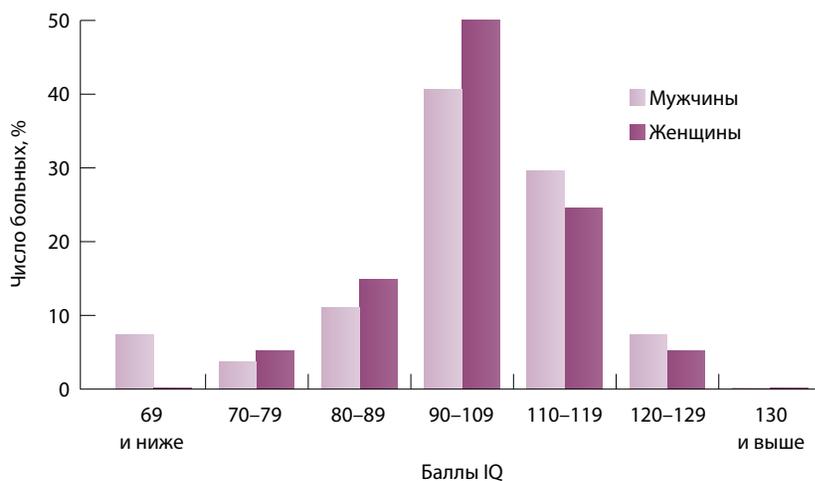


Рис. 1. Частотное распределение больных СД 2 типа с разным уровнем интеллекта по группам в зависимости от пола

**Таблица 1.** Основные клинические, антропометрические и лабораторные показатели у больных СД 2 типа в зависимости от массы тела

ИМТ – индекс массы тела, n – число больных, АД – артериальное давление, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, НЗ – незначимая статистическая разница между группами

Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (± SD)

* По данным теста Манна – Уитни

Показатель	Нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9), n = 20			Избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9), n = 33	Ожирение (ИМТ ≥ 30), n = 108	Величины p для попарных сравнений*
	1	2	3			
АД, мм рт. ст.						
систолическое	129,9 ± 22,9	139,5 ± 19,2	141,6 ± 16,8			p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
диастолическое	76,7 ± 12,0	78,4 ± 9,8	85,9 ± 10,6			
Окружность талии, см	81,2 ± 5,0	91,5 ± 9,7	107,2 ± 13,8			p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
Общий холестерин сыворотки, ммоль/л	5,1 ± 1,4	6,1 ± 1,4	6,1 ± 1,6			p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05
Триглицериды сыворотки, мкмоль/л	1,3 ± 1,0	1,7 ± 1,1	2,3 ± 1,4			p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
HbA _{1c} , %	8,8 ± 2,7	8,3 ± 1,6	8,8 ± 2,1			НЗ

Таким образом, большую часть выборки (79,5%) составили пациенты со средним уровнем интеллекта и выше. Больных с интеллектом ниже среднего, то есть теоретически способных иметь серьезные проблемы с обучением самостоятельному ведению СД или с выполнением врачебных рекомендаций, было 20,5%.

Обращает на себя внимание, что частотное распределение уровня интеллекта выглядит несколько смещенным относительно нормального лишь из-за отсутствия лиц с очень высоким уровнем интеллекта. Последнее, вероятно, можно объяснить относительно зрелым возрастом всей выборки, что

обусловлено основным диагнозом – СД 2 типа. За этим небольшим исключением частотное распределение уровней интеллекта носит нормальный характер, что подтверждает репрезентативность выборки.

Средний IQ у мужчин и женщин с СД 2 типа не различался (99,5 ± 17,1 и 100,8 ± 12,4), частотное распределение различных категорий IQ у мужчин и женщин было сходным (рис. 1). Корреляции между уровнем IQ и возрастом больных выявлено не было.

Как и можно было ожидать, большая часть обследованных имели избыточную массу тела и ожирение. Нормальная масса тела (ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м²) наблюдалась у 20 пациентов (12,4%), избыточный вес (ИМТ 25–29,9 кг/м²) – у 33 (20,5%) и ожирение (ИМТ от 30 до 40 кг/м²) – у 108 (67,1%).

Между всеми весовыми подгруппами были найдены различия по уровню триглицеридов и ОТ, между подгруппами с избыточной массой тела и ожирением и нормальной массой тела и ожирением – по систолическому и диастолическому АД, между подгруппами с нормальной массой тела и ожирением и нормальной массой тела и избыточной массой тела – по уровню общего холестерина. Компенсация углеводного обмена (HbA_{1c}) не зависела от массы тела (табл. 1).

Значения IQ у больных СД 2 типа из разных весовых категорий не различались: 98,0 ± 13,2 у лиц с нормальной массой тела, 100,2 ± 13,4 – с избыточной массой тела и 101,1 ± 13,3 – с ожирением. Корреляция между IQ и ИМТ отсутствовала.

Таблица 2. Сопоставление контроля гликемии, массы тела и артериального давления у больных СД 2 типа с уровнем интеллекта ниже среднего, средним и выше среднего

Показатель	IQ			Величины p для попарных сравнений*
	< 90, n = 33	90–109, n = 78	≥ 110, n = 50	
	1	2	3	
HbA _{1c} , %	8,9 ± 2,3	8,9 ± 1,9	8,1 ± 2,4	p ₂₋₃ < 0,05
ИМТ, кг/м ²	31,7 ± 7,2	32,9 ± 7,0	33,1 ± 6,3	НЗ
САД, мм рт. ст.	144,4 ± 21,6	139,2 ± 17,5	137,4 ± 17,3	НЗ
ДАД, мм рт. ст.	83,8 ± 11,8	84,0 ± 11,5	82,0 ± 10	НЗ
Балл шкалы ишемии Хачинского	6,1 ± 2,3	5,2 ± 2,8	3,9 ± 2	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05

IQ – уровень интеллекта, n – число больных, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, НЗ – незначимая статистическая разница между группами

Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (± SD)

* По данным теста Манна – Уитни



Данные рис. 2 позволяют предположить, что у больных СД 2 типа из двух подгрупп с более высоким уровнем интеллекта компенсация углеводного обмена лучше, чем у пациентов из двух подгрупп с более низким уровнем интеллекта (7,9 и 7,9% против 9,7 и 9,6% соответственно). Разница HbA_{1c} между крайними подгруппами составляет 1,7–1,8%, то есть является высоко клинически значимой. Коэффициент корреляции между уровнем HbA_{1c} и IQ по группе в целом указывал на гипотетическое наличие обратной корреляции, но не достигал статистической значимости ($r = -0,13$), несмотря на довольно большой размер группы. Это означало, что зависимости между уровнем HbA_{1c} и IQ по группе в целом не было, однако не исключало наличия разницы между какими-либо отдельными или объединенными подгруппами интеллекта. В поисках этой разницы мы сравнили уровни HbA_{1c} (а заодно и степени ожирения и АД как еще одного фактора риска) у всех пациентов с интеллектом ниже среднего, средним и выше среднего (табл. 2). При этом удалось подтвердить клинически и статистически значимо лучший контроль гликемии (более низкий HbA_{1c}) у больных с интеллектом выше среднего ($IQ \geq 110$) при отсутствии каких-либо различий в степени ожирения и контроле АД.

В поисках других возможных различий мы повторили сравнение указанных клинических и лабораторных показателей, выбрав другие отрезные точки IQ – 80 (табл. 3) и 90 (табл. 4). При этом никаких различий изучаемых показателей выявлено не было.

Данные таблиц 2–4 указывают на то, что влияние уровня интеллекта на HbA_{1c} проявляется только у пациентов с высоким и очень высоким уровнем интеллекта («хорошая норма» и выше, или $IQ \geq 110$), которые составили треть больных СД 2 типа в нашей выборке. У остальных $\frac{2}{3}$ пациентов контроль гликемии не зависел от уровня интеллекта. Разумеется, в исследовании поперечного типа можно говорить лишь об ассоциации, но не о направлении связи, то есть о причинно-следственных отношениях. Тем не менее поскольку IQ частично детерминируется генетически и частично формируется под влиянием социума преимущественно в первые два десятилетия жизни, оставаясь затем на более или менее стабильном уровне вплоть до пожилого и старческого возраста, а HbA_{1c} , напротив, может меняться каждые 6–8 недель, можно почти с уверенностью утверждать, что в данном случае именно высокий интеллект определяет лучший контроль гликемии, а не наоборот.

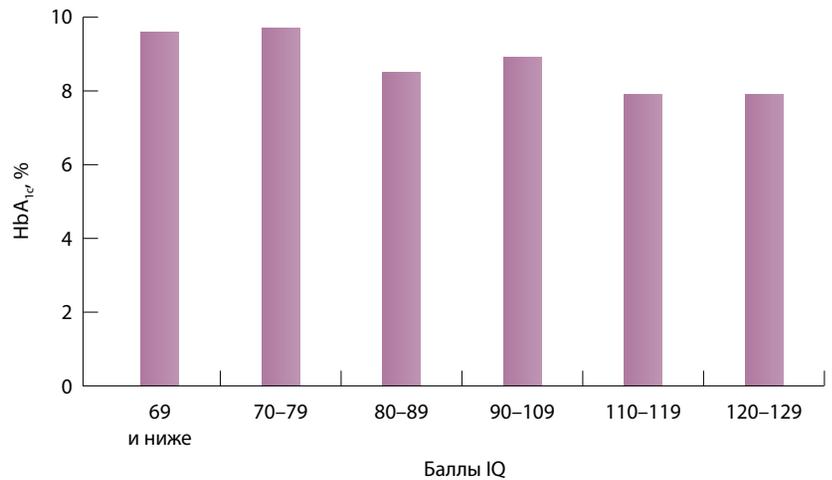


Рис. 2. Компенсация углеводного обмена у больных СД 2 типа с разным уровнем интеллекта

Таблица 3. Сопоставление контроля гликемии, массы тела и артериального давления у больных СД 2 типа с очень низким уровнем интеллекта и интеллектуальным дефектом и у всех остальных пациентов («сниженная норма» и выше)

Показатель	IQ		p*
	< 80, n = 10	≥ 80 , n = 151	
HbA_{1c} %	9,7 \pm 1,8	8,6 \pm 2,1	НЗ
ИМТ, кг/м ²	35,6 \pm 9,8	32,5 \pm 6,6	НЗ
САД, мм рт. ст.	142,8 \pm 19,3	139,5 \pm 18,4	НЗ
ДАД, мм рт. ст.	91,7 \pm 10,2	82,7 \pm 11,2	0,01

IQ – уровень интеллекта, n – число больных, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, НЗ – незначимая статистическая разница между группами

Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (\pm SD)

* По данным теста Манна – Уитни

Таблица 4. Сопоставление контроля гликемии, массы тела и артериального давления у больных СД 2 типа с уровнем интеллекта ниже среднего и со средним и более высоким интеллектом

Показатель	IQ		p*
	< 90, n = 33	≥ 90 , n = 128	
HbA_{1c} %	8,9 \pm 2,3	8,6 \pm 2,02	НЗ
ИМТ, кг/м ²	31,7 \pm 7,2	33,0 \pm 6,7	НЗ
САД, мм рт. ст.	144,4 \pm 21,6	138,5 \pm 17,3	НЗ
ДАД, мм рт. ст.	83,8 \pm 11,8	83,1 \pm 11,2	НЗ

IQ – уровень интеллекта, n – число больных, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, НЗ – незначимая статистическая разница между группами

Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (\pm SD)

* По данным теста Манна – Уитни

Таблица 5. Уровень интеллекта и клиничко-лабораторные показатели у больных СД 2 типа в зависимости от образования

Показатель	Уровень образования				Величины <i>p</i> для попарных сравнений*
	начальное	среднее	среднее специальное	высшее	
	1	2	3	4	
HbA _{1c} , %	8,5 ± 1,7	9,0 ± 1,9	8,7 ± 1,9	8,4 ± 2,5	<i>p</i> ₂₋₄ < 0,05
ИМТ, кг/м ²	30,9 ± 6,9	33,7 ± 7	32,3 ± 7	32,9 ± 6,3	все <i>p</i> НЗ
САД, мм рт. ст.	135,1 ± 22,2	146,5 ± 18,2	140,0 ± 17,8	133,2 ± 16,8	<i>p</i> ₂₋₄ < 0,05
ДАД, мм рт. ст.	81,1 ± 11	87,2 ± 12,1	81,9 ± 10,7	81,9 ± 10,6	<i>p</i> ₂₋₃ < 0,05 <i>p</i> ₂₋₄ < 0,05
IQ	85,8 ± 11,2	94,6 ± 11,5	100,0 ± 12,5	110,9 ± 10,5	<i>p</i> ₂₋₃ < 0,05 <i>p</i> ₃₋₄ < 0,05 <i>p</i> ₁₋₄ < 0,05

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, IQ – уровень интеллекта, НЗ – незначимая статистическая разница между группами

Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (± SD)

* По данным теста Манна – Уитни

Интересно отметить, что другие суррогатные маркеры эффективности лечения СД и факторов риска совсем не зависят (ИМТ) или почти совсем не зависят (АД) от уровня интеллекта (см. табл. 2–4).

Для подтверждения полученных данных о том, что интеллект пациента не играет решающей роли в эффективности лечения большинства больных СД 2 типа, мы проанализировали показатели компенсации углеводного обмена, ИМТ и АД в подгруппах больных СД 2 с разным уровнем образования. Из табл. 5 видно, что с повышением уровня образования закономерно увеличивается и IQ, что отражает суть IQ как показателя, характеризующего способность к обучению, с одной стороны, и отчасти формируемого процессом образования – с другой. Однако, несмотря на ряд значимых различий в показателях HbA_{1c}, ИМТ и АД у больных с разным уровнем образования, никакой единой закономерности в этих различиях не просматривается: наихудший контроль гликемии и АД, а также наибольшая степень ожирения отмечаются у лиц не с начальным, а со средним образованием. Более того, значения HbA_{1c}, ИМТ и АД у пациентов с начальным и высшим образованием практически одинаковые.

В табл. 2 приводится еще один показатель – балл церебральной ишемии по шкале Хачинского. Ранее мы уже публиковали результаты исследования, в котором на той же выборке пациентов показали, что как когнитивные, так и депрессивные расстройства у больных СД 2 типа коррелируют с церебральной ишемией, но не с HbA_{1c}. Это

позволило предположить, что при СД 2 типа данные психические расстройства имеют преимущественно сосудистый, но не метаболический генез [30]. В настоящем исследовании подтвердилось влияние хронической церебральной ишемии и на интегральный показатель когнитивной сферы – интеллект: из табл. 2 ясно видно, что высокий уровень IQ (≥ 110) сохраняется лишь у пациентов, не имеющих клинически значимой ишемии (≤ 4 баллов по шкале Хачинского). Предположение о том, что именно хроническая ишемия головного мозга, а не сам процесс старения, имеет значение в снижении интеллекта, подтверждается упомянутым выше отсутствием корреляции между IQ и возрастом больных СД 2 типа.

По заключениям психиатра, в обследованной группе пациентов 39 человек не страдали ни депрессивными, ни когнитивными расстройствами («условная норма»), 32 имели депрессию, 43 – когнитивные нарушения (мягкое когнитивное расстройство или деменция) и 47 – сочетанные депрессивные и когнитивные нарушения. При сравнении величин IQ в данных подгруппах оказалось, что его значения в подгруппе «условной нормы» и депрессии значимо не различались (109,9 ± 10,1 и 107,8 ± 10,2), в то время как в группе когнитивных и сочетанных расстройств они были значимо (*p* < 0,05) ниже (93,9 ± 10,9 и 93,9 ± 12,4 соответственно). Таким образом, интеллектуальное снижение отмечается именно при когнитивных расстройствах, но не депрессивных состояниях, и, с учетом наших предыдущих [30] и настоящих данных, оно обусловлено именно хронической



ишемией головного мозга. Средние значения ИМТ в подгруппах когнитивных, депрессивных, сочетанных расстройств и «условной нормы» значимо не различались.

Таким образом, настоящее исследование показало отсутствие различий массы тела в зависимости от уровня интеллекта, а также в подгруппах больных, страдающих депрессией, когнитивными нарушениями и их сочетаниями, и не имеющих этих расстройств. Это говорит о том, что уровень интеллекта, когнитивных функций, а также эмоциональный фон не являются определяющими в формировании ожирения. Не найдено также связи между степенью ожирения и компенсацией СД, что не согласуется с общепринятой точкой зрения.

Как показали полученные данные, уровень образования больных СД 2 типа не влияет на контроль гликемии, а тесно ассоциированный с уровнем образования IQ также не находится в значимой ассоциации с компенсацией углеводного обмена, и лишь у пациентов с высоким уровнем интеллекта он играет роль в улучшении контроля гликемии. Следует подчеркнуть, что включенные в исследование больные не проходили структурированного обучения по СД, поэтому

выявленная разница отражает ситуацию лишь у необученных больных.

Результаты этого исследования следует интерпретировать с известной осторожностью, помня об ограничениях, присущих исследованиям поперечного (не проспективного) типа. Тем не менее нам представляется, что их можно трактовать с оптимистичной точки зрения: усилия врача по обучению больных и улучшению компенсации СД должны быть практически в равной степени направлены на всех пациентов, независимо от уровня их интеллекта и образования.

Выводы

1. Уровень интеллекта больных СД 2 типа не играет роли в контроле таких факторов риска, как масса тела и артериальное давление.
2. Качество компенсации углеводного обмена у большинства больных СД 2 типа не зависит от уровня их интеллекта и образования; значимо лучшего контроля гликемии достигают лишь пациенты с высоким уровнем IQ.
3. Важнейшим фактором снижения уровня интеллекта у больных СД 2 типа является не возраст, а хроническая ишемия головного мозга, то есть цереброваскулярная болезнь. ©

Литература (References)

1. Anastazi A. Intelligence as a quality of behavior. In: Sternberg RJ, Detterman DK, editors. What is intelligence? Contemporary viewpoints on its nature and definition. Norwood, NJ: Ablex; 1986. p. 19–21.
2. Анастаси А, Урбина С. Психологическое тестирование. 7-е изд. СПб.: Питер; 2003. 688 с. (Anastazi A., Urbina S. Psychological testing. 7th ed. Saint Petersburg: Piter; 2003. 688 p. Russian).
3. Бурлачук ЛФ, Морозов СМ. Словарь-справочник по психологической диагностике. Киев: Наукова думка; 1989. 200 с. (Burlachuk LF, Morozov SM. The Guide and Dictionary on diagnostics in psychology. Kiev: Naukova dumka; 1989. 200 p. Russian).
4. Martínez-Leal R, Salvador-Carulla L, Gutiérrez-Colosía MR, Nadal M, Novell-Alsina R, Martorell A, González-Gordón RG, Mérida-Gutiérrez MR, Ángel S, Milagrosa-Tejoneiro L, Rodríguez A, García-Gutiérrez JC, Pérez-Vicente A, García-Ibáñez J, Aguilera-Inés F. Health among persons with intellectual disability in Spain: the European POMONA-II study. *Rev Neurol*. 2011;53(7):406–14.
5. Taggart L, Coates V, Truesdale-Kennedy M. Management and quality indicators of diabetes mellitus in people with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res*. 2013;57(12):1152–63.
6. Dysch C, Chung MC, Fox J. How do people with intellectual disabilities and diabetes experience and perceive their illness? *J Appl Res Intellect Disabil*. 2012;25(1):39–49.
7. Cardol M, Rijken M, van Schroyen Lantman-de Valk H. People with mild to moderate intellectual disability talking about their diabetes and how they manage. *J Intellect Disabil Res*. 2012;56(4):351–60.
8. Reichard A, Stolze H. Diabetes among adults with cognitive limitations compared to individuals with no cognitive disabilities. *Intellect Dev Disabil*. 2011;49(3):141–54.
9. Rimmer JH, Yamaki K, Lowry BM, Wang E, Vogel LC. Obesity and obesity-related secondary conditions in adolescents with intellectual/developmental disabilities. *J Intellect Disabil Res*. 2010;54(9):787–94.
10. de Winter CF, Magilsen KW, van Alfen JC, Penning C, Evenhuis HM. Prevalence of cardiovascular risk factors in older people with intellectual disability. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2009;114(6):427–36.
11. Deary IJ, Crawford JR, Hepburn DA, Langan SJ, Blackmore LM, Frier BM. Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes*. 1993;42(2):341–4.
12. Волчегорский ИА, Местер НВ, Зотова ОГ. Предиоры диабетической энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2006;106(9):12–6. (Volchegorskiy IA, Mester NV, Zotova OG. [Predictors of diabetic encephalopathy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2006;106(9):12–6. Russian).
13. Hsieh K, Rimmer JH, Heller T. Obesity and associated factors in adults with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2014;58(9):851–63.
14. Ordóñez FJ, Rosety MA, Camacho A, Rosety I, Diaz AJ, Fornieles G, Garcia N, Rosety-Rodriguez M. Aerobic training improved low-grade inflammation in obese women with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2014;58(6):583–90.
15. Pett M, Clark L, Eldredge A, Cardell B, Jordan K, Chambless C, Burley J. Effecting healthy lifestyle changes in overweight and obese young adults with intellectual disability. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2013;118(3):224–43.
16. de Winter CF, Hermans H, Evenhuis HM, Ehteld MA. Associations of symptoms of anxiety and depression with diabetes and cardiovascular risk factors in older people with



- intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 2015;59(2):176–85.
17. Grondhuis SN, Aman MG. Overweight and obesity in youth with developmental disabilities: a call to action. *J Intellect Disabil Res.* 2014;58(9):787–99.
 18. Miller J, Kranzler J, Liu Y, Schmalfluss I, Theriaque DW, Shuster JJ, Hatfield A, Mueller OT, Goldstone AP, Sahoo T, Beaudet AL, Driscoll DJ. Neurocognitive findings in Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity. *J Pediatr.* 2006;149(2):192–8.
 19. Cournot M, Marquié JC, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrières J, Ruidavets JB. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology.* 2006;67(7):1208–14.
 20. Yu ZB, Han SP, Cao XG, Guo XR. Intelligence in relation to obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2010;11(9):656–70.
 21. Singh-Manoux A, Czernichow S, Elbaz A, Dugravot A, Sabia S, Hagger-Johnson G, Kaffashian S, Zins M, Brunner EJ, Nabi H, Kivimäki M. Obesity phenotypes in midlife and cognition in early old age: the Whitehall II cohort study. *Neurology.* 2012;79(8):755–62.
 22. Debette S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, Wolf PA, DeCarli C. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology.* 2011;77(5):461–8.
 23. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev.* 2011;12(5):e426–37.
 24. Fotuhi M, Do D, Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(4):189–202.
 25. Mirowsky J. Cognitive decline and the default American lifestyle. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2011;66 Suppl 1:i50–8.
 26. Burkhalter TM, Hillman CH. A narrative review of physical activity, nutrition, and obesity to cognition and scholastic performance across the human lifespan. *Adv Nutr.* 2011;2(2):2015–65.
 27. Belsky DW, Caspi A, Goldman-Mellor S, Meier MH, Ramrakha S, Poulton R, Moffitt TE. Is obesity associated with a decline in intelligence quotient during the first half of the life course? *Am J Epidemiol.* 2013;178(9):1461–8.
 28. Phan TL, Curran JL, Datto GA. Evaluation of intelligence in an adolescent bariatric population. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(4):574–9.
 29. Панасюк АЮ. Адаптированный вариант методики Д. Векслера. М.: НИИ психиатрии МЗ РСФСР; 1973. 79 с. (Panasyuk AYU. Adapted Wechsler's methods. Moscow: NII psikiatrii MZ RSFSR; 1973. 79 p. Russian).
 30. Старостина ЕГ, Володина МН. Церебральная ишемия как маркер депрессии и когнитивных нарушений при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. 2010;(4):117–8. (Starostina EG, Volodina MN. [Cerebral ischemia as a marker of depression and cognitive disorders in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Sakharnyy diabet.* 2010;(4):117–8. Russian).

Clinical and laboratory correlates of intelligence level (IQ) in patients with type 2 diabetes and obesity

Starostina E.G. • Volodina M.N. • Bobrov A.E.

Background: Level of intelligence influences compliance of diabetic patients and their active and conscious participation in self-care. A potential association between IQ and surrogate efficacy markers of type 2 diabetes mellitus (T2DM) treatment has not been studied in Russia.

Aim: To assess potential association between level of intelligence, glucose control, blood pressure (BP) control and obesity in T2DM patients.

Materials and methods: This cross-sectional study included 161 T2DM patients (28 males, 133 females) aged from 37 to 79 years with diabetes duration from 0,5 to 30 years. All patients underwent standard clinical and laboratory assessment, including glycated hemoglobin (HbA_{1c}) measurement and were seen by a psychiatrist to diagnose possible depressive and cognitive disorders according to International Classification of Diseases-10 criteria. Each participant underwent psychometrical assessment, including Hachinski Ischemia Scale and a battery of cognitive tests. IQ was measured with Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS).

Results: Mean (\pm SD) IQ was 100,6 \pm 14,9, which corresponds to average IQ. There was no correlation between IQ and patients age. There were no differences in IQ in T2DM patients from various bodyweight categories. Correlation between HbA_{1c} and IQ in the whole group was non-significant ($r = -0,13$). Only patients with high and very high IQ (≥ 110) had lower HbA_{1c} than the rest of the group (with IQ < 110): 8,1 \pm 2,4 и 8,9 \pm 1,9%, respectively ($p < 0,05$). Level of education did not influence glucose control, BP and body mass index (BMI); HbA_{1c}, BMI and BP values in patients with primary and higher education was virtually similar.

Conclusion: Level of intelligence of T2DM patients does not contribute to risk factor control, such as bodyweight and BP. In majority of T2DM patients, glycemic control does not depend on their IQ and educational level; significantly better glucose control is achieved only by patients with higher IQs. The most important contributor to decrease of IQ in T2DM patients is not their age but rather chronic brain ischemia, i.e. cerebrovascular disease.

Key words: diabetes mellitus, obesity, cognitive functions, level of intelligence.

Starostina Elena Georgievna – MD, PhD, Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.

Tel.: +7 (903) 797 84 88.

E-mail: elena.starostina59@yandex.ru

Volodina Marina Nikolaevna – Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹

Bobrov Alexey Evgen'evich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Consultative and Telemedical Psychiatry²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Moscow Research Institute of Psychiatry – Affiliate of Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; 3 Potesnaya ul., Moscow, 107076, Russian Federation



Создание стратегий лечения ожирения и коморбидных заболеваний на основе наблюдательных программ: промежуточные результаты Всероссийской наблюдательной программы ПримаВера

Трошина Е.А. • Мазурина Н.В. • Галиева М.О.

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением терапии с группой ожирения¹

✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 124 35 02.
E-mail: troshina@inbox.ru

Мазурина Наталия Валентиновна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения терапии с группой ожирения¹

Галиева Марина Олеговна – аспирантка отделения терапии с группой ожирения¹

¹ ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

Цель – оценить промежуточные результаты Всероссийской наблюдательной программы ПримаВера по оценке эффективности и безопасности лечения ожирения комбинированным препаратом сибутрамина и микрокристаллической целлюлозы (Редуксин®) в условиях повседневной медицинской практики.

Материал и методы. В многоцентровую наблюдательную программу вошли пациенты с ожирением в возрасте до 65 лет, за исключением имевших неконтролируемую артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность и цереброваскулярные заболевания. Всем пациентам для лечения ожирения был назначен сибутрамин. На амбулаторных визитах врачи оценивали динамику массы тела, артериальное давление и частоту сердечных сокращений, а также регистрировали нежелательные явления. Максимальная продолжительность терапии составила 12 месяцев. В данной публикации проанализированы результаты 16 515 пациентов, 82% из которых (n = 13 192) составили женщины.

Результаты. Через 3 месяца лечения индекс массы тела (ИМТ) снизился на $2,81 \pm 1,0$ кг/м², через 6 месяцев – на $5,17 \pm 2,15$ кг/м². За 12 месяцев снижение ИМТ было в 1,3 раза более выраженным по сравнению с результатами лечения в течение 6 месяцев и составило $6,76 \pm 2,93$ кг/м². Уменьшение массы тела при длительной (более 6 месяцев) терапии сибутрамином под контролем врача сопровождалось снижением уровня систолического и диастолического артериального давления на 4,1 мм рт. ст. в обоих случаях и не приводило к повышению частоты сердечных сокращений ($\Delta = -1,02$ уд/мин). Среди обработанных к настоящему моменту данных по 16 515 картам пациентов было зарегистрировано 397 случаев возникновения нежелательных явлений, при этом ни одного серьезного.

Заключение. Промежуточные результаты реализации программы ПримаВера подтвердили благоприятный профиль безопасности препарата Редуксин® и его высокую эффективность в лечении ожирения.

Ключевые слова: ожирение, сибутрамин, Редуксин®, индекс массы тела, артериальное давление, нежелательные явления.

Эпидемия ожирения оказывает большое влияние на экономическое и социальное развитие. До 60% расходов на здравоохранение в Европейском регионе приходится на лечение заболеваний, связанных с избыточной массой тела и ожирением у взрослых. С учетом косвенных издержек, наступающих вследствие снижения продолжительности

жизни, производительности труда и уровня доходов, экономическое бремя ожирения возрастает как минимум вдвое [1, 2]. Аналогичная ситуация характерна и для Российской Федерации.

В основе современного подхода к терапии ожирения лежит признание хронического характера заболевания, то есть невозможности его полного излечения, и, следовательно, необходимости

долгосрочного лечения. В последние годы изменилась концепция лечения больных ожирением. Сегодня оптимальным считают постепенное умеренное снижение массы тела (не более чем на 0,5–1 кг в неделю), направленное не столько на улучшение антропометрических показателей, сколько на компенсацию сопутствующих метаболических и гормональных нарушений. Клинически значимым считают уменьшение массы тела на 10% от исходной, причем успешным можно считать только такое лечение, которое приводит к улучшению здоровья пациента в целом [3].

Результаты популяционных исследований подтверждают, что среди лиц, имеющих один или несколько кардиометаболических факторов риска, большинство страдают ожирением или имеют избыточную массу тела. Так, при анализе электронной базы данных по пациентам, наблюдаемым врачами общей практики в штате Висконсин (США), были рассмотрены такие факторы риска, как высокий уровень триглицеридов (ТГ), низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа). Оказалось, что наличие хотя бы двух из этих нарушений в 5 раз повышает вероятность того, что индекс массы тела (ИМТ) пациента окажется выше 27 кг/м² [4].

Атерогенное действие ожирения опосредуется целым рядом механизмов. Прежде всего, это нарушение регуляции обмена липидов и липопротеинов на различных уровнях, угнетение системы фибринолиза, секреция адипоцитами провоспалительных цитокинов.

Наиболее характерными нарушениями липидного обмена для лиц с ожирением и избыточной массой тела считаются гипертриглицеридемия и снижение уровня холестерина (ХС) ЛПВП. При висцеральном типе ожирения наблюдаются наиболее атерогенные варианты дислипидемии, когда гипертриглицеридемия и снижение ЛПВП сочетаются с повышением концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности, а также повышением уровня аполипопротеина-В.

Очевидно, что дислипидемия – одно из самых неблагоприятных последствий ожирения, поскольку ассоциируется с высокой частотой ишемической болезни сердца и других сосудистых осложнений. Следует принимать во внимание, что помимо прямого атерогенного действия дислипидемии, высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний при ней определяется частым сочетанием нарушений липидного обмена с другими

компонентами метаболического синдрома: нарушениями углеводного обмена, повышением провоспалительных и протромботических маркеров, артериальной гипертензией [5].

Множество исследований, проведенных в последние десятилетия, демонстрируют, что снижение массы тела на фоне ограничения калорийности питания и расширения физической активности сопровождается снижением уровня ТГ и повышением уровня ЛПВП. Эти благоприятные изменения в липидном спектре крови наблюдаются даже при умеренном уменьшении массы тела – на 5–10% от исходной. По данным метаанализа А.М. Dattilo и Р.М. Kris-Etherton (1992), при уменьшении массы тела на 1 кг уровень ХС снижается на 0,05 ммоль/л, уровень ЛПНП – на 0,02 ммоль/л, а уровень ТГ – на 0,015 ммоль/л [6].

Такие факторы, как снижение массы тела и ограничение потребления жира, имеют независимое друг от друга влияние на уровень липидов крови, а совместное их действие характеризуется суммарным эффектом. Тем не менее вклад непосредственно уменьшения количества жировой ткани в организме в снижение уровня липидов крови является более существенным, обеспечивая 60 и 70% снижения уровней ЛПНП и ХС [7].

Ожирение выступает не только независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и пусковым механизмом развития артериальной гипертензии. Фрамингемское исследование показало, что уровень артериального давления (АД) увеличивается по мере возрастания ИМТ: на каждые лишние 4,5 кг систолическое АД (САД) повышалось на 4,2–4,4 мм рт. ст. Риск прогрессирования оптимального и высоко нормального АД до артериальной гипертензии (> 140/90 мм рт. ст.) возрастал на 30% при увеличении массы тела на 5% от исходной [8]. Эти данные подчеркивают как необходимость мониторингования АД у пациентов с ожирением, так и важность его первичной профилактики.

Результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований, метаанализов и систематических обзоров, то есть научные данные с наивысшей степенью доказательности, свидетельствуют о том, что среди всех заболеваний, ассоциированных с ожирением, по мере увеличения ИМТ в наибольшей степени возрастает именно риск СД 2 типа [9, 10, 11]. При анализе частоты 18 различных коморбидных заболеваний самый высокий относительный риск и самая тесная корреляционная взаимосвязь с избыточной массой тела и ожирением были установлены



именно для СД 2 типа [10]. Риск его развития возрастает на 20% при увеличении ИМТ на 1 кг/м². При ИМТ от 27,2 до 29,4 кг/м² риск развития СД 2 типа увеличивается на 100%, при ИМТ, равном 29,4 кг/м² и выше, – на 300% [9].

На фоне снижения массы тела отмечается улучшение метаболических и биохимических показателей, являющихся факторами риска заболеваний, ассоциированных с ожирением [12, 13, 14, 15]. Клиническая значимость этих заболеваний заключается в том, что они ускоряют процессы развития и прогрессирования атеросклероза. Высокий сердечно-сосудистый риск при ожирении и СД 2 типа определяет влияние этих заболеваний на смертность населения. Именно поэтому профилактика и лечение ожирения – важнейшие задачи здравоохранения, решение которых позволит добиться снижения смертности, прежде всего от сердечно-сосудистых заболеваний.

Современные системы регулирования стремятся обеспечить непрерывную оценку эффективности и безопасности лекарственных препаратов после их регистрации, разрабатывая различные программы управления рисками. Наблюдательные программы – один из наиболее эффективных инструментов по профилактике и снижению рисков в сфере фармакотерапии. В 2008–2009 гг. в 10 крупнейших городах Российской Федерации с населением более 1 млн человек была проведена оценка эффективности и безопасности комбинации ситаглиптина и метформина в рамках многоцентровой наблюдательной программы Диа-Да. В программе приняли участие более 900 больных СД 2 типа. Результаты исследования позволили не только оценить степень снижения гликемии на фоне проводимого лечения, но и получить сведения о динамике массы тела и переносимости этой комбинации препаратов [16].

В наблюдательной программе ВЕСНА (2011–2012) приняли участие более 34 тысяч пациентов и 1520 врачей в 52 городах Российской Федерации. В рамках программы был проведен сбор эпидемиологических данных об эффективности и безопасности препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН и микрокристаллическая целлюлоза) в условиях повседневной медицинской практики. Наблюдательная программа ВЕСНА во многом содействовала внедрению рациональной терапии лекарственными препаратами, содержащими сIBUTРАМИН, в России. Контроль обоснованности назначения препарата врачами и необходимость систематической оценки состояния пациента в процессе лечения способствовали

профилактике целого ряда осложнений фармакотерапии ожирения (злоупотребление препаратом, необоснованное назначение и др.).

Программа ПримаВера продолжает практику наблюдательных программ в сфере лечения таких социально значимых заболеваний, как ожирение и СД 2 типа.

Материал и методы

Масштабная наблюдательная многоцентровая программа ПримаВера направлена на внедрение в клиническую практику врачей разных специальностей алгоритма мониторинга эффективности и безопасности терапии ожирения. Реализация этого алгоритма позволяет врачу любой специальности правильно отбирать пациентов, которым показано применение препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН и микрокристаллическая целлюлоза), корректировать дозу в зависимости от результатов лечения и его влияния на сердечно-сосудистую систему, а также отслеживать на ранних сроках не ответивших на терапию пациентов, у которых дальнейшее применение сIBUTРАМИНА может влиять на возрастание сердечно-сосудистых рисков.

В данный момент проанализированы результаты 16 515 пациентов – участников программы, из которых 82% составили женщины (n = 13192) и 18% – мужчины (n = 2896). Антропометрические данные участников программы представлены в таблице.

Средний возраст участников составил 40 ± 10,43 (от 16 до 73) года. Включение в программу пациентов, которым прием препаратов центрального действия был противопоказан из-за возрастных ограничений, определялось желанием пациента и ответственностью лечащего врача. Самую многочисленную группу составили пациенты в возрасте от 25 до 39 лет (45,1%), за ней

Исходные антропометрические показатели наблюдаемых пациентов

Показатель	Больные, закончившие трехмесячный курс терапии (n = 495)	Больные, закончившие шестимесячный курс терапии (n = 10 735)	Больные, закончившие двенадцатимесячный курс терапии (n = 4873)
Масса тела, кг	95,2 ± 15,82 (64–167)	97,7 ± 14,15 (66–200)	99,9 ± 14,69 (67–176)
Индекс массы тела	34,9 ± 4,89 (25,5–45)	35,4 ± 4,32 (27,54–43,54)	35,7 ± 4,65 (30,1–48,2)
Окружность талии, см	101,8 ± 13,31 (84–154)	104,9 ± 13,31 (87–198)	105,9 ± 15,1 (85–192)

Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения – M ± SD, крайних выборочных значений – (min–max)

следует группа в возрасте от 40 до 54 лет (39,7%), группы от 18 до 24 лет и старше 55 лет составили 6,2 и 9% соответственно. При этом корреляции между возрастом и длительностью терапии не наблюдалось.

У 19,1% (n = 3088) пациентов были зарегистрированы сопутствующие заболевания: СД 2 типа (37%), различные метаболические нарушения (22,6%), заболевания желудочно-кишечного тракта (11,9%), гинекологические заболевания (9,4%), заболевания щитовидной железы (6,2%), заболевания суставов (5,3%) и другие (5,4%). Регистрация сопутствующих заболеваний и анализ их картины важны при определении групп пациентов, для которых терапия Редуксином максимально эффективна и безопасна, что служит одной из научно-практических целей программы.

Программа проводится под руководством Федерального эндокринологического научного центра Минздрава России.

Результаты

Поскольку программа является наблюдательной, врач подбирает дозу препарата, сопутствующую терапию, а также определяет длительность терапии индивидуально в зависимости от состояния пациента и целей по снижению массы тела. Популяцию наблюдения можно разделить на группы по длительности терапии. Так, 2,5% пациентов (n = 412) выбыли на этапе скрининга, причем среди причин выбывания преобладают декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы. 3% пациентов (n = 495) завершили терапию через 3 месяца, 65% (n = 10 735) – через 6 месяцев и 29,5% (n = 4873) – через 12 месяцев.

Анализируя динамику антропометрических показателей в рассматриваемых группах,

необходимо отметить, что результаты терапии сибутрамином пропорциональны длительности лечения. В группе трехмесячной терапии динамика снижения ИМТ составила $-2,81 \pm 1$ кг/м², а массы тела – $-7,5 \pm 2,82$ кг, в то время как в группе шестимесячной терапии удалось добиться снижения ИМТ на $5,17 \pm 2,15$, массы тела – на $14,30 \pm 5,99$ кг. В группе двенадцатимесячного лечебного курса снижение ИМТ было в 1,3 раза более выраженным, чем после 6 месяцев лечения, и составило $6,76 \pm 2,93$ кг/м², массы тела – $18,8 \pm 8,2$ кг. При этом у 51,2% пациентов с двенадцатимесячным курсом лечения диагноз ожирения удалось снять (они попадали в категорию нормальной или избыточной массы тела), а у 11,5% пациентов диагноз морбидного ожирения был заменен на «ожирение II степени». 37,3% пациентов, завершивших терапию, достигли своей «идеальной» массы тела (рис. 1).

Одной из целей программы ПримаВера стало изучение приверженности практикующих врачей тем положениям, которые указаны в инструкции по медицинскому применению препарата Редуксин®. Согласно инструкции, начальная дозировка составляет 10 мг 1 раз в сутки. Однако в реальной практике, как показывают результаты программы, врачи не всегда руководствуются этими нормами. Так, в рассматриваемой группе 2,1% пациентов (n = 338) начали терапию сразу с дозы 15 мг в сутки.

Важным пунктом в алгоритме мониторинга безопасного применения препаратов для снижения веса является контроль ответа на терапию. Первый контроль ответа на терапию осуществляли в конце 2-го месяца лечения. Лечение считалось первично эффективным при уменьшении массы тела по сравнению с 1-м месяцем терапии на 2 кг и более. Полученные результаты демонстрируют высокий уровень ответа на терапию: 11 133 (69,2%) пациента преодолели порог в 2 кг. У 4826 пациентов доза была увеличена до 15 мг в сутки. Следующий этап контроля проходил по завершении 3-го месяца лечения, где критерием ответа на терапию было снижение массы тела на 5% от исходной. При недостижении этого результата рекомендовалось либо увеличить дозу до 15 мг, либо отменить препарат. Ответ на терапию через 3 месяца лечения продемонстрировали 14 865 (92,4%) человек. Дальнейшее изменение дозы определялось результатами терапии и степенью удовлетворенности ими пациента, а также решением врача. В итоге шестимесячное лечение на дозе 10 мг завершили 5829 (54,3%) пациентов, на дозе 15 мг – 4906 (45,7%). В группе

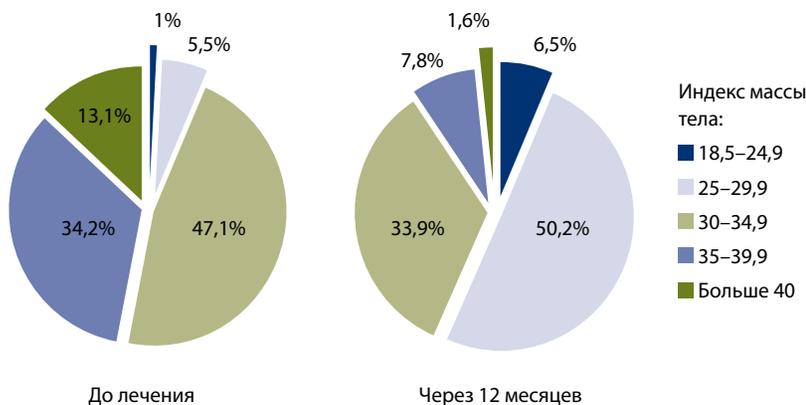


Рис. 1. Распределение ИМТ у пациентов, закончивших 12 месяцев терапии Редуксином



двенадцатимесячного наблюдения 2772 (56,9%) пациентов завершили лечение на дозе 10 мг, а 2101 (43,1%) – на дозе 15 мг. Важно отметить, что значительных различий в результатах терапии в зависимости от дозы препарата не отмечалось, то есть определяющим фактором выступали индивидуальные особенности пациента.

При длительном ограничении калорийности питания у пациентов часто наблюдается физиологическое наступление эффекта «плато» – остановка в процессе уменьшения массы тела. В этот момент взаимодействие пациента с врачом, их регулярное общение особенно важны для выяснения причин этой остановки, своевременной коррекции терапии, преодоления снижения мотивации к продолжению лечения. Эффект «плато» наблюдался у 22,1% (n = 3446) пациентов, получавших длительную (более 3 месяцев) терапию препаратом Редуксин® в дозе 10 мг. Важно отметить, что у пациентов, не ответивших на терапию сибутрамином в течение 3 месяцев, но продолживших лечение, эффект «плато» проявлялся в 1,7 раза чаще, чем у пациентов, соответствующих критерию ответа на терапию. Однако этот эффект «плато» носил временный характер. В общей же группе эффект «плато» носил временный характер у 20,4% (n = 3180) пациентов.

Еще одним параметром контроля терапии, который необходимо оценивать в рамках длительного (4–6 месяцев) применения препарата Редуксин®, является повторный набор массы тела, то есть ее увеличение на 3 кг от ранее достигнутой. Среди пациентов, ответивших на терапию (по результатам 3 месяцев лечения), повторный набор массы тела был зарегистрирован лишь в 0,41% случаев. Его возможной причиной было отсутствие приверженности пациентов режиму терапии и рекомендациям врача.

Таким образом, можно с уверенностью говорить о целесообразности как минимум шестимесячного курса терапии сибутрамином для достижения целевого снижения массы тела на 10–14% от исходной и закрепления полученного результата, а также о возможности и целесообразности продления терапии до 12 месяцев в зависимости от ее результатов.

Уменьшение окружности талии после 3, 6 и 12 месяцев терапии составило $5,5 \pm 3,31$, $10,71 \pm 6,48$ и $15,15 \pm 8,91$ см соответственно, что может также свидетельствовать в пользу более длительной терапии сибутрамином для снижения количества висцерального жира и уменьшения факторов риска развития СД 2 типа и его осложнений.

Повышение качества жизни пациентов считается одним из приоритетных направлений современного здравоохранения. Для оценки влияния снижения веса на этот показатель в программе ПримаВера был использован удобный «Опросник по оценке общего самочувствия и эмоционального благополучия пациентов» (русскоязычная валидизированная версия 12-item Well-Being Questionnaire (WB-Q12)), разработанный для больных СД 2 типа и впоследствии валидизированный для пациентов с ожирением.

В рассматриваемых группах уменьшение массы тела и окружности талии было связано со снижением частоты негативных переживаний (согласно шкале негативного благополучия), с повышением активности пациента, уровня эмоционального благополучия, то есть в конечном итоге качества жизни в целом. При этом у пациентов, закончивших двенадцатимесячный курс терапии Редуксином, улучшение показателей благополучия и активности было в 1,8 раза более выражено, чем у пациентов, завершивших только трехмесячный курс терапии (рис. 2).

Важнейшей составляющей алгоритма мониторинга безопасной фармакотерапии ожирения является контроль состояния сердечно-сосудистой системы. В рамках программы ПримаВера были установлены жесткие параметры безопасности, которые контролировались каждые 2 недели на протяжении первых 3 месяцев терапии и ежемесячно в течение 4–6-го месяцев терапии. Если во время двух последовательных визитов отмечались повышение САД и диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст., уровень АД выше 145/90 мм рт. ст. или учащение пульса на 10 ударов в минуту, то прием Редуксина рекомендовалось прекратить. Благодаря такому подходу к контролю лечения в рассматриваемых группах

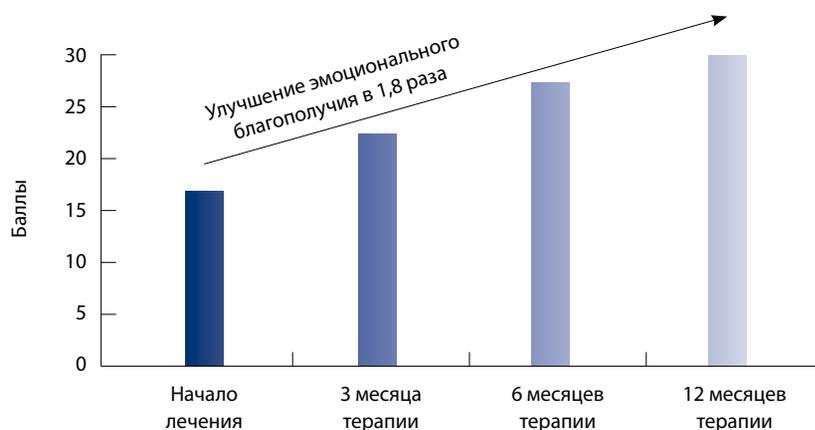


Рис. 2. Изменение оценки общего самочувствия и эмоционального благополучия за время терапии Редуксином, согласно опроснику WB-Q12

частота сердечных сокращений (ЧСС) значимо не менялась ни у пациентов, закончивших трехмесячный курс терапии, ни у пациентов, принимавших Редуксин® в течение полугода и года. К 6-му и 12-му месяцу лечения ЧСС оставалась стабильной (+0,25 уд/мин и -0,94 уд/мин соответственно). Эти изменения не превышают 1 удара в минуту и не выходят за рамки погрешности измерений. Следовательно, можно с уверенностью говорить о том, что терапия комбинацией сибутрамина и микрокристаллической целлюлозы не приводит к ухудшению показателей ЧСС. Что касается АД, то в течение как 6, так и 12 месяцев терапии наблюдалась клинически незначимая тенденция к снижению САД и ДАД, причем более выраженное уменьшение массы тела оказывало более значимое положительное влияние на динамику: -1,35/-1,15 (6 месяцев) и -2,88/-2,51 (12 месяцев) мм рт. ст. соответственно.

Одна из научных целей программы ПримаВера – определение групп пациентов, для которых терапия препаратами центрального действия является наиболее и наименее обоснованной. К способам достижения этой цели относится изучение влияния длительной терапии Редуксином на параметры сердечно-сосудистой системы у пациентов с повышенным риском возникновения нежелательных явлений. Для этого были проанализированы результаты терапии пациентов, имеющих кроме ожирения другие метаболические нарушения (всего 698 человек): дислипидемию (23,5%), контролируемую артериальную гипертонию (23%), нарушение толерантности к глюкозе (17,3%), метаболический синдром (12,4%), гиперлептинемия (11,5%), жировой гепатоз (6,5%), инсулинорезистентность (3,6%), гиперхолестеринемия (2,2%). Было показано, что даже у пациентов с высоким риском осложнений уменьшение массы тела при длительной (более 6 месяцев) терапии Редуксином под контролем врача сопровождается снижением уровня САД ($\Delta = -4,1$ мм рт. ст.) и ДАД ($\Delta = -4,1$ мм рт. ст.) и не приводит к повышению ЧСС ($\Delta = -1,02$ уд/мин).

По результатам обработки 16 088 карт пациентов было зарегистрировано 397 (2,5%) нежелательных явлений, из них ни одного серьезного.

Они распределились следующим образом: сухость во рту – 44,6%, головные боли – 24,3%, бессонница – 16,2%, повышение АД – 8,1%, тахикардия – 4,1%, депрессия – 4,1%. Как правило, эти нежелательные явления были выражены в слабой степени и уменьшались по мере дальнейшего приема препарата. Только у одного пациента наблюдалось повышение ЧСС на 10 уд/мин во время двух визитов подряд, что и послужило причиной его выбывания из программы на 3-м месяце терапии.

Таким образом, промежуточные результаты реализации программы ПримаВера подтвердили благоприятный профиль безопасности препарата Редуксин® и его высокую эффективность в лечении ожирения.

Заключение

В целом можно утверждать, что результаты снижения массы тела с помощью комбинированного препарата сибутрамина и микрокристаллической целлюлозы не только отвечают суррогатным критериям эффективности лечения (улучшение физиологических и биохимических показателей), но и способствуют достижению некоторых так называемых клинических конечных точек терапии – уменьшению частоты осложнений, связанных с заболеваниями, ассоциированными с ожирением, и улучшению качества жизни пациентов.

С одной стороны, участие в наблюдательной программе ПримаВера и постоянный мониторинг терапии позволяют большому количеству врачей обрести опыт успешного применения препаратов центрального действия, а пациентам действительно эффективно и безопасно снизить массу тела. С другой стороны, проведение программы на территории всей Российской Федерации и включение в исследование большой и разнородной популяции людей позволяют собрать уникальные эпидемиологические данные, а также реализовать принципы активного мониторинга эффективности и безопасности применения препарата Редуксин® в существующей клинической практике, что необходимо для создания эффективных стратегий лечения ожирения. ☺

Литература (References)

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO, 2000.
2. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ № 311. Май 2014. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet No. 311. Reviewed May 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>).
3. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE,



- Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2985–3023.
4. Brixner D, Ghate SR, McAdam-Marx C, Ben-Joseph R, Said Q. Association between cardiometabolic risk factors and body mass index based on diagnosis and treatment codes in an electronic medical record database. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(8):756–67.
 5. Després JP, Poirier P, Bergeron J, Tremblay A, Lemieux I, Alméras N. From individual risk factors and the metabolic syndrome to global cardiometabolic risk. *Eur Heart J Suppl*. 2008;10(Suppl B):B24–B33.
 6. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(2):320–8.
 7. Leenen R, van der Kooy K, Meyboom S, Seidell JC, Deurenberg P, Weststrate JA. Relative effects of weight loss and dietary fat modification on serum lipid levels in the dietary treatment of obesity. *J Lipid Res*. 1993;34(12):2183–91.
 8. Kannel WB. Hypertension: reflections on risks and prognostication. *Med Clin North Am*. 2009;93(3):541–58.
 9. Lenz M, Richter T, Mühlhauser I. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(40):641–8.
 10. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.
 11. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29:115–28.
 12. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(5):579–84.
 13. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, Jung RT, Smith WC. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet*. 2004;17(4):317–35.
 14. Orzano AJ, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in adults: an applied evidence-based review. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17(5):359–69.
 15. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(10):1153–67.
 16. Шестакова МВ. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «Диа-Да». *Сахарный диабет*. 2010;(3):57–60. (Shestakova MV. Experience with sitagliptin (the first DPP-4 inhibitor) application to the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: results of the DIA-DA observation program. *Sakharnyy diabet*. 2010;(3):57–60. Russian).

Development of therapeutic strategies for obesity and comorbid disorders based on observational programs: interim results of the Russian observational program PrimaVera

Troshina E.A. • Mazurina N.V. • Galieva M.O.

Troshina Ekaterina Anatol'evna – MD, PhD, Professor, Head of Department of Treatment of Endocrinopathies with the Obesity Group¹

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation.
Tel.: +7 (495) 124 35 02.
E-mail: troshina@inbox.ru

Mazurina Nataliya Valentinovna – PhD, Leading Research Fellow, Department of Treatment of Endocrinopathies with the Obesity Group¹

Galieva Marina Olegovna – Postgraduate Student, Department of Treatment of Endocrinopathies with the Obesity Group¹

Aim: To assess interim results of the Russian observational program PrimaVera on efficacy and safety sibutramine (Reduxin®) for treatment of obesity within routine medical practice.

Materials and methods: This multicenter observational program included patients with obesity aged below 65 years, excluding those with uncontrolled arterial hypertension, coronary heart disease, heart failure and cerebrovascular disease. All patients were administered sibutramine for treatment of their obesity. During out-patient follow-up visits, physicians assessed changes in patients' body mass, blood pressure and heart rate, as well as registered adverse events. Maximal treatment duration was 12 months. In this report, the results from 16 515 patients are analyzed, 82% of whom (n = 13 192) were females.

Results: After 3 months of treatment body mass index (BMI) decreased by 2.81 ± 1.0 kg/m²,

after 6 months, by 5.17 ± 2.15 kg/m². At 12 months decrease in BMI was 1.3-fold higher compared to 6 months' results and amounted to 6.76 ± 2.93 kg/m². Reduction of body mass with longterm (above 6 months) treatment with sibutramine under supervision of a physician was associated with a decrease in systolic and diastolic blood pressure levels (by 4.1 mm Hg, in both cases) and did not lead to an increase in heart rate ($\Delta = -1.02$ bpm). Based on data from 16 515 medical records processed up to now, 397 episodes of adverse events were registered, with none of them being serious.

Conclusion: This interim results of the program PrimaVera confirmed favorable safety profile of Reduxin® and its high efficacy in the treatment of obesity.

Key words: obesity, sibutramine, body mass index, blood pressure, adverse events.

¹Federal Research Centre of Endocrinology; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation



Влияние метаболического синдрома на поражение сердца у больных артериальной гипертензией

Шарипова Г.Х. • Саидова М.А. • Жернакова Ю.В. • Чазова И.Е.

Цель – изучить структурно-функциональные изменения сердца у больных артериальной гипертензией (АГ) с метаболическим синдромом и без него.

Материал и методы. В исследование включено 303 больных с АГ I, II и III степени в возрасте от 25 до 70 лет (средний возраст 52 ± 18 лет). Все больные были разделены на 3 группы по степени тяжести АГ (I, II и III степень АГ соответствовали 1-й, 2-й и 3-й группам). Внутри групп больные были разделены на 2 подгруппы: без метаболического синдрома ($n=151$) и с наличием метаболического синдрома ($n=152$). Определяли параметры липидного спектра, глюкозу крови, проводили суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию с вычислением индекса массы миокарда левого

желудочка и использованием традиционной и тканевой миокардиальной доплерографии.

Результаты. Уже на ранних стадиях АГ (I степень) у 60% больных с метаболическим синдромом и у 32% больных без метаболических нарушений определяется ремоделирование левого желудочка, в том числе концентрическое ремоделирование – у 12 и 20%, эксцентрическая гипертрофия – у 18 и 6%, концентрическая гипертрофия левого желудочка – у 30 и 6% соответственно. При АГ I степени увеличение индекса массы миокарда левого желудочка обнаружено у 39% с метаболическим синдромом и у 12% без него. У больных с АГ I степени нарушение диастолической функции левого желудочка по данным тканевой миокардиальной доплерографии отмечалось у 82% больных

с метаболическим синдромом и у 42% – без метаболического синдрома. У больных АГ I–III стадий с метаболическим синдромом вероятность поражения сердца почти в 5 раз выше, чем у больных АГ без метаболических нарушений (отношение шансов 4,8, 95% доверительный интервал 1,9–6,4, $p < 0,0001$). Анализ влияния метаболического синдрома на поражение сердца в зависимости от степени АГ, пола и возраста (до 50 лет и после 50 лет) статистически значимых различий не выявил.

Заключение. Метаболический синдром оказывает влияние на поражение сердца независимо от пола, возраста и степени АГ.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, поражение сердца, тканевая миокардиальная доплерография.

Распространенность ожирения и ассоциированного с ним метаболического синдрома (МС) приобрела характер пандемии. В ближайшие 25 лет ожидается 50%-е увеличение темпов роста частоты МС [1].

Артериальная гипертензия (АГ) редко существует отдельно от других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и часто сочетается с дислипидемией, нарушенной толерантностью к глюкозе, абдоминальным типом ожирения, гиперинсулинемией и гиперурикемией [2, 3]. Связь факторов риска с АГ была изучена во Фрамингемском исследовании, результаты которого показали, что изолированное течение АГ наблюдается менее чем у 20% пациентов [4].

Уровень артериального давления (АД) считается важнейшим, но отнюдь не единственным фактором риска, определяющим тяжесть АГ, ее

прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит как от величины АД, так и от наличия или отсутствия поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [5]. Немногочисленные исследования, проведенные с целью определения вклада метаболических нарушений в развитие поражения органов-мишеней, предоставили противоречивые данные.

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы выступает одним из главных морфофункциональных изменений при АГ. В их основе лежит гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая рассматривается как проявление структурно-функциональной адаптации в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку и хроническую нейрогуморальную активацию [3, 6, 7,



8]. На структурно-функциональное состояние миокарда оказывают влияние ожирение и метаболические нарушения. Особенностью гипертонического сердца у больных с МС является ГЛЖ, неадекватная уровню АД [6, 9, 10].

При оценке диастолической функции у больных с МС следует помнить о том, что ожирение ассоциируется с повышением объема циркулирующей крови, что увеличивает преднагрузку на левый желудочек (ЛЖ) и может маскировать имеющиеся нарушения его релаксации, то есть вызывать «псевдонормализацию» характера наполнения ЛЖ [11, 12]. В связи с этим традиционные методы оценки диастолической функции ЛЖ (трансмитральный поток, время релаксации и т.д.) не всегда отражают объективную картину: полученные показатели зависят от особенностей внутрисердечной гемодинамики, пред- и постнагрузки, патологии клапанного аппарата [9, 11].

По данным литературы, более точным методом оценки диастолической функции ЛЖ является тканевая миокардиальная доплерэхокардиография (ТМД) [13, 14, 15]. На сегодняшний день диастолическая функция у больных АГ с наличием МС мало изучена. Помимо АГ, метаболические нарушения сами по себе приводят к структурно-функциональным изменениям миокарда, нарушению миокардиальной микроциркуляции и могут провоцировать нарушения релаксации и податливости миокарда ЛЖ, приводить к повышению конечно-диастолического давления в ЛЖ, левом предсердии и, как следствие, к легочной гипертензии, диастолической дисфункции ЛЖ и диастолической сердечной недостаточности [9, 12].

В связи с этим особый интерес представляет изучение структурно-функциональных изменений сердца у больных с различной степенью АГ, в том числе с наличием и отсутствием МС.

Материал и методы

В исследование включено 303 больных с АГ I, II и III степени в возрасте от 25 до 70 лет (средний возраст 52 ± 18 лет), из них 113 мужчин и 190 женщин. Все больные были разделены на 3 группы по степени тяжести АГ. В 1-ю группу вошли больные с АГ I степени (уровень АД 140–159/90–99 мм рт. ст.), во 2-ю – с АГ II степени (уровень АД 160–179/100–109 мм рт. ст.), в 3-ю – с АГ III степени (уровень АД более 180/110 мм рт. ст.). Каждая группа была разделена на 2 подгруппы: «А» – больные без МС ($n=151$) и «Б» – больные с наличием МС ($n=152$). Подгруппы были сопоставлены по полу. Больные 1-й группы были несколько моложе пациентов из 2-й и 3-й групп (таблица).

Полученные результаты анализировались в целом по группам, то есть в зависимости от степени АГ, а также по подгруппам, то есть в зависимости от наличия / отсутствия МС.

Из исследования исключались больные, перенесшие мозговую инсульт и инфаркт миокарда, больные с кардиомиопатиями, сахарным диабетом и нарушениями сердечного ритма, АГ эндокринного генеза (гиперальдостеронизм, феохромоцитом, болезнь Иценко – Кушинга, гипоталамический синдром), реноваскулярной и почечно-паренхиматозной АГ, злокачественной и рефрактерной АГ и больные с наследственной формой гиперлипидемии.

Критерии МС были установлены в соответствии с рекомендациями Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) 2005 г. и предполагали наличие центрального ожирения (окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин) в сочетании с любыми 2 из следующих факторов: повышение триглицеридов более 1,7 ммоль/л, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности менее 1 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин, АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., глюкоза плазмы натощак более 5,6 ммоль/л.

Всем больным проводилось общеклиническое и инструментальное обследование, включавшее суточное мониторирование АД с оценкой показателей среднесуточных значений систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), пульсового артериального давления (ПАД), индекса времени, суточного индекса варибельности САД и ДАД в разные периоды суток, ультразвуковое исследование сердца с вычислением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) [13], определение типов ремоделирования и диастолической дисфункции ЛЖ. Согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии (American Society of Echocardiography – ASE) 2005 г., ГЛЖ диагностировалась в тех случаях, когда соответствующая индексированная ММЛЖ превосходила пороговые значения: для индексации на площадь поверхности тела (ППТ) – более 102 г/м^2 для мужчин и более 88 г/м^2 для женщин [16]. Поскольку у лиц с избыточным весом использование ППТ приводит к занижению индексированной ММЛЖ, наиболее адекватным параметром представляется ППТ идеальной фигуры соответствующего роста [17]. Для упрощения использования индекса ППТ М.М. Салтыкова и соавт. [18] проанализировали данные G. De Simone и соавт. [17] и установили, что величина роста в степени 2,7 связана

Шарипова Гуландом Холмурадovна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отдела координации и мониторинга научных программ¹

✉ 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 345 16 75.
E-mail: gulandom05@mail.ru

Саидова Марина Абдулатиповна –

д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории ультразвуковых исследований отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова¹

Жернакова Юлия

Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отдела координации и мониторинга научных программ¹

✉ 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, Российская Федерация.
Тел.: +7 (905) 745 71 12.
E-mail: juli001@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук,

профессор, член-кор. РАН, директор Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова¹

¹ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России; 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, Российская Федерация



Клиническая характеристика больных АГ с наличием / отсутствием МС

Показатель	1-я группа (АГ I степени)			2-я группа (АГ II степени)			3-я группа (АГ III степени)		
	подгруппа 1А (МС-), n=50	подгруппа 1Б (МС+), n=51	всего по группе (МС- и МС+), n=101	подгруппа 2А (МС-), n=51	подгруппа 2Б (МС+), n=51	всего по группе (МС- и МС+), n=102	подгруппа 3А (МС-), n=50	подгруппа 3Б (МС+), n=50	всего по группе (МС- и МС+), n=100
Возраст, годы	49,8±10,8	46,2±9,8	48,0±10,3	58,8±8,1	54,7±8,9	56,7±8,5 [†]	58,1±9,1	57,5±7,7	57,8±8,4 [§]
Мужчины / женщины	20/30	24/27	44/57	17/34	18/33	35/67	16/34	19/31	35/65
ИМТ, кг/м ²	26,5±3,1	32,6±4,9*	29,5±4,0	27,6±2,6	33,1±3,7*	30,8±3,1	27,5±1,9	33,6±5,1*	30,5±3,5
ОТ, см	79,5±8,1	98,8±7,2*	89,1±7,6	81,6±9,2	101,5±8,2*	91,5±8,7	83,2±10,2	105,2±10,1*	94,2±10,1
ОТ/ОБ	0,84±0,03	0,94±0,04**	0,89±0,03	0,85±0,03	0,95±0,03**	0,9±0,03	0,87±0,02	1,0±0,04***	0,93±0,03
Длительность АГ	3,5±1,3	3,7±1,4	3,6±1,3	6,8±1,8	6,8±2,1	6,8±1,9	12,1±2,7	12,3±2,8	12,2±2,7 ^{‡, §}
САД (24), мм рт. ст.	142,1±2,9	147,6±2,1*	144,8±2,5	164,5±3,5	173,8±3,5*	169,1±3,5 [†]	181,6±4,5	192,1±3,1*	186,8±3,8 ^{‡, §}
ДАД (24), мм рт. ст.	82,2±1,9	86,3±2,0*	84,2±1,9	101,8±1,8	104,8±1,1*	103,3±1,4 [†]	111,8±2,1	115,4±1,3*	113,6±1,7 ^{‡, §}
ПАД (24), мм рт. ст.	59,9±1,1	65,2±1,4**	62,5±1,2	62,7±1,2	69,0±1,3**	65,8±1,2 [†]	69,8±1,5	76,2±1,3**	73,0±1,4 ^{‡, §}

АГ – артериальная гипертензия, МС- – метаболический синдром отсутствует, МС+ – имеется метаболический синдром, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер, САД (24) – систолическое артериальное давление по данным суточного мониторирования, ДАД (24) – диастолическое артериальное давление по данным суточного мониторирования, ПАД (24) – пульсовое артериальное давление по данным суточного мониторирования

Данные представлены как средние значения (М) и стандартная ошибка среднего (± m)

* p < 0,05 – достоверность различий между подгруппами; ** p < 0,01 – достоверность различий между подгруппами; *** p < 0,001 – достоверность различий между подгруппами

[†] достоверность различий между 1-й и 2-й группами; [‡] достоверность различий между 2-й и 3-й группами; [§] достоверность различий между 1-й и 3-й группами

с величиной ППТ идеальной фигуры следующими линейными соотношениями:

- для мужчин: $ППТ\ идеал. = 0,197 \times рост^{2,7}$
- для женщин: $ППТ\ идеал. = 0,216 \times рост^{2,7} + 0,83$

Ремоделирование ЛЖ оценивали по соотношению ММЛЖ и относительной толщины стенок (ОТС), которую рассчитывали по формуле:

$$ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР\ ЛЖ,$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер ЛЖ.

Выделяли следующие виды ремоделирования:

- 1) концентрическое ремоделирование при нормальном индексе ММЛЖ и $ОТС > 0,42$; 2) концентрическую гипертрофию при увеличении индекса ММЛЖ и $ОТС > 0,42$; 3) эксцентрическую гипертрофию при увеличении индекса ММЛЖ и нормальной ОТС ($< 0,42$) [12, 19].

Оценка диастолической функции также проводилась с использованием ТМД из апикальной области с установлением контрольного объема в области фиброзного кольца митрального клапана со стороны боковой и межжелудочковой

перегородки, нижней и передней стенок ЛЖ. Для анализа брали среднюю величину измерений трех сердечных циклов. Критериями диастолической дисфункции при анализе тканевых доплерограмм митрального кольца считали скорость раннего диастолического движения миокарда (E_m) менее 8 см/с, отношение скоростей раннего и позднего диастолического движения миокарда (E_m/Am) меньше 1, отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (E) и E_m в боковом сегменте ($E/E_m\ бок$) более 10 [14, 20].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы MedCalc, Statistica v.6. Результаты представлены как средние значения (М) и стандартная ошибка среднего (± m). Достоверность различий определяли с помощью непараметрического теста Манна – Уитни. Сравнение частоты распространения признаков по группам проводили при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Анализ корреляционных взаимосвязей клинических и биохимических показателей осуществляли



с помощью метода Спирмена. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Для более детального анализа влияния МС на поражение сердца использовался многофакторный анализ с проведением стратификации по полу, степени АГ и возрастной группе (метод Мантеля – Хензеля и тест на гетерогенность). При этом основным показателем было отношение шансов (ОШ) больных с МС и больных без МС «иметь поражение сердца». Шанс «иметь поражение сердца» определяется как отношение вероятности того, что поражение сердца имеется, к вероятности того, что поражения сердца нет.

Результаты

При анализе суточного профиля АД у пациентов с АГ I степени и с наличием МС было выявлено повышение средних значений САД, ДАД и ПАД за 24 часа, за день и за ночь в большей степени, чем у больных без метаболических нарушений (см. таблицу). Разница в значениях увеличивалась с усугублением степени тяжести АГ. По показателю суточного ритма больные с МС относились к группе нон-дипперов и у них отмечалась высокая вариабельность АД.

В нашем исследовании наиболее значимые связи структурных изменений сердца – ТМЖП, ТЗСЛЖ и индекса ММЛЖ – наблюдались в группе больных с МС. Отмечалась достаточно тесная корреляция между ТМЖП, ТЗСЛЖ и индексом ММЛЖ с параметрами АД: со степенью ночного снижения АД ($r = 0,66$, $p < 0,01$; $r = 0,65$, $p < 0,01$; $r = 0,6$, $p < 0,01$ соответственно) и структурных изменений сердца с нагрузкой давлением (индекс времени) ($r = 0,71$, $p < 0,01$; $r = 0,7$, $p < 0,01$; $r = 0,68$, $p < 0,01$ соответственно). Длительность АГ также влияла на структурные изменения сердца. Обнаружена тесная взаимосвязь между длительностью АГ и ТМЖП, ТЗСЛЖ и индексом ММЛЖ ($r = 0,64$, $p < 0,01$; $r = 0,63$, $p < 0,01$; $r = 0,65$, $p < 0,01$ соответственно). По данным традиционной доплерэхокардиографии была выявлена значимая корреляция показателей диастолической дисфункции с длительностью АГ ($r = 0,66$, $p < 0,01$), со степенью ночного снижения АД ($r = 0,61$, $p < 0,01$) и нагрузкой АД ($r = 0,63$, $p < 0,01$). По данным ТМД прослеживалась более тесная связь между показателями диастолической дисфункции и длительностью АГ ($r = 0,76$, $p < 0,01$), нагрузкой АД ($r = 0,75$, $p < 0,01$) и степенью ночного снижения АД ($r = 0,72$, $p < 0,01$).

При анализе показателей ремоделирования сердца отмечалось значимое достоверное увеличение индекса ММЛЖ у больных с МС по сравнению

с больными без МС ($p < 0,05$) уже при АГ I степени. У больных I-й группы без МС средние показатели индекса ММЛЖ составили $81,8 \pm 13,2$ г/м², а у пациентов с МС – $96,2 \pm 13,2$ г/м² ($p < 0,05$); в среднем по I-й группе – $89 \pm 12,2$ г/м². Увеличение индекса ММЛЖ отмечалось у 12% пациентов подгруппы 1А (у 6 женщин) и у 39% больных из подгруппы 1Б (у 14 женщин и 6 мужчин) ($p < 0,005$). У пациентов из подгруппы 2А индекс ММЛЖ составил $87,4 \pm 14,8$ г/м², в подгруппе 2Б – $103,5 \pm 12,2$ г/м² ($p < 0,05$). При этом увеличение данного показателя зарегистрировано у 37% больных АГ II степени без МС (у 15 женщин и 4 мужчин) и у 70% с МС (у 24 женщин и 12 мужчин) ($p < 0,005$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в 3-й группе (АГ III степени) (рис. 1).

В группе больных с АГ I степени, не имевших МС, нарушение геометрической адаптации отмечалось у 32% (у 20% – концентрическое ремоделирование, у 6% – эксцентрическая гипертрофия и у 6% – концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ), а в подгруппе с МС – у 60% (у 12% – концентрическое ремоделирование, у 18% – эксцентрическая гипертрофия и у 30% – концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ) ($p < 0,005$). Во 2-й группе нарушение геометрической адаптации ЛЖ регистрировали у 66% больных без МС и у 88% пациентов с МС ($p < 0,005$), из них концентрическое ремоделирование – у 24 и 18%, эксцентрическую гипертрофию – у 12 и 16%, концентрическую гипертрофию ЛЖ – у 30 и 54% соответственно ($p < 0,005$). Нарушения геометрической адаптации наблюдались у всех больных АГ III степени, однако если в подгруппе 3Б концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ отмечена в 100% случаев, то у больных без метаболических нарушений – в 86% ($p < 0,005$), у оставшихся 14% было концентрическое ремоделирование.

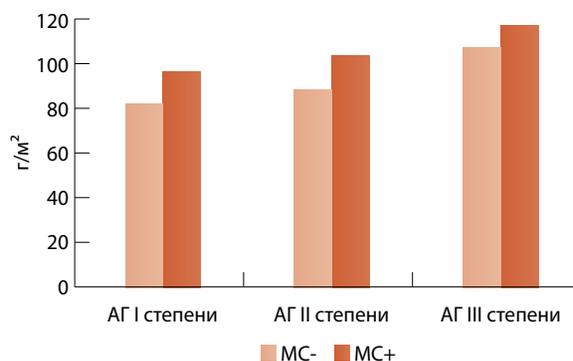


Рис. 1. Величина индекса ММЛЖ у больных артериальной гипертензией (АГ) разной степени в зависимости от наличия метаболического синдрома (МС+) или его отсутствия (МС-); * $p < 0,05$ при сравнении значений между подгруппами

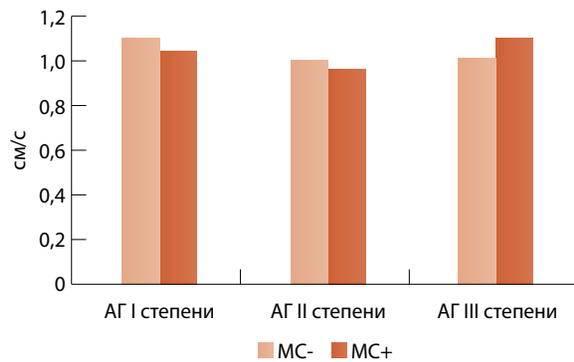


Рис. 2. Показатель E/A у больных артериальной гипертензией (АГ) разной степени в зависимости от наличия метаболического синдрома (МС+) или его отсутствия (МС-)

Диастолическую функцию изучали с помощью традиционной доплерэхокардиографии и метода импульсно-волновой доплерографии трансмитрального диастолического потока (ТМД), а также потока в легочных венах. За нарушение диастолической функции принимали отношение E/A меньше 1, увеличение времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) больше 90 мс и времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) больше 220 мс. Типы диастолической дисфункции по трансмитральному потоку различали как спектр с нарушенным расслаблением ЛЖ (замедленная релаксация), псевдонормальный спектр и рестриктивный спектр. В нашем исследовании не обнаружено статистически значимых различий ($p > 0,05$) между показателями диастолической функции по данным ТМД в зависимости от степени АГ или от наличия МС (рис. 2).

Индивидуальный анализ показал, что только у 24% больных с АГ I степени без МС и у 35% пациентов 1-й группы с МС был выявлен такой тип нарушения диастолической функции, как замедленное расслабление. Отношение E/A < 1 отмечено у 34% больных АГ II степени без МС и у 42% пациентов с метаболическими нарушениями, а при АГ III степени – у 70 и 60% соответственно. У остальных пациентов с АГ III степени зарегистрированы нарушения диастолической функции ЛЖ по типу «псевдонормализации» (E/A > 1), что было подтверждено данными ТМД и анализа спектра потока в легочных венах.

Использование метода традиционной доплерэхокардиографии не позволило выявить статистически значимых различий ни по одному из показателей между больными АГ в зависимости от степени тяжести АГ или от параметра «наличие/отсутствие МС». Напротив, по данным ТМД, нарушение диастолической функции определялось у большинства пациентов с МС,

начиная с I степени АГ. Соотношение скоростей пиков диастолического движения митрального кольца у больных АГ с наличием МС было ниже (E_m/A_m < 1), чем у больных без МС. У 62% больных с АГ I степени (у 42% пациентов 1-й группы без МС и у 82% – с МС), у 86% больных с АГ II степени (у 78% больных из 2-й группы без МС и у 94% – с МС) и у всех больных с АГ III степени наблюдалось снижение коэффициента E_m/A_m хотя бы по одной из стенок ЛЖ. Независимо от тяжести АГ нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ по данным ТМД чаще отмечалось у больных с наличием МС, чем без него: в 92% случаев против 75%. Более выраженные нарушения глобальной диастолической функции выявлены у больных АГ III степени ($0,67 \pm 0,03$ см/с) по сравнению с больными АГ I и II степени ($0,95 \pm 0,7$ и $0,84 \pm 0,5$ см/с соответственно, $p < 0,05$).

Нами была проведена оценка значимости влияния МС на поражение сердца. Поскольку у всех больных с АГ III степени независимо от наличия МС было выявлено поражение сердца, то эта группа больных была исключена из данного раздела статистического анализа. Из 101 больного АГ I–II степени с МС поражение сердца выявлено у 80 пациентов, а из 101 больного АГ I–II степени без МС – у 51 пациента (ОШ 4,8, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,9–6,4, $p < 0,0001$). Таким образом, у больных с МС вероятность развития поражения сердца почти в 5 раз больше, чем у больных АГ без метаболических нарушений.

Анализ влияния МС на поражение сердца с учетом степени АГ не выявил статистически значимых различий, при этом поражение сердца отмечалось у больных АГ как I, так и II степени. Следовательно, МС влияет на поражение сердца вне зависимости от степени АГ.

Было изучено влияние МС на развитие поражения сердца с учетом пола. Оказалось, что у мужчин с МС вероятность нарушения диастолической функции ЛЖ вдвое выше, чем у женщин: ОШ 8,1 (95% ДИ 2,4–30,7) и ОШ 2,7 (95% ДИ 1,0–5,2) соответственно, однако это различие не было статистически значимым (тест гетерогенности $p = 0,067$). Детальный анализ показал, что у мужчин с МС поражение сердца при АГ I степени отмечается в 8 раз чаще (ОШ 8,1, 95% ДИ 1,7–47, $p < 0,01$), а при АГ II степени – почти в 10 раз чаще (ОШ 9,8, 95% ДИ 1,1–298,1, $p < 0,02$), чем у мужчин с АГ тех же степеней, но без метаболических нарушений. У женщин с МС вероятность наличия поражения сердца при АГ I степени в 2,6 раза выше (ДИ 0,8–8,9), а при АГ II степени – в 2,8 раза выше (ДИ 0,7–9,7), чем у пациенток из этих же групп



без МС, однако отмеченная тенденция не достигла статистической значимости (по результатам теста гетерогенности). Установлено также, что вероятность поражения сердца при МС одинакова и у мужчин, и у женщин и составляет при АГ I степени – 4,3 (ДИ 1,7–10,7, $p < 0,0007$) и при АГ II степени – 5,4 (ДИ 1,3–12,7, $p < 0,01$).

Вероятность наличия поражения сердца у больных в возрасте до 50 лет составила 3,3 (ДИ 1,7–10,7, $p < 0,0005$), а после 50 лет – 4,1 (ДИ 1,3–12,7, $p < 0,01$), при этом тест гетерогенности не выявил статистической значимости различий между возрастными группами.

Таким образом, согласно полученным данным, на поражение сердца при АГ оказывает влияние только наличие МС, но не пол, возраст или степень АГ.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования позволили выявить у больных АГ с МС ряд клинических особенностей, отличающих их от больных АГ без метаболических нарушений. Прежде всего, к ним следует отнести повышение среднесуточного, среднедневного и средненочного ПАД, высокие показатели вариабельности САД и ДАД в течение суток, нарушение суточного профиля АД типа нон-диппер (недостаточное снижение АД в ночное время суток) [21, 22]. Кроме того, в группе пациентов с МС значения АД, полученные при суточном мониторинговании, коррелировали с показателями абдоминального ожирения и поражением органов-мишеней, что также согласуется с данными литературы [23, 24].

Многочисленные исследования показывают, что наличие МС приводит к более тяжелому поражению органов-мишеней у больных АГ [24, 25]. В нашей работе у подавляющего большинства больных с МС отмечается раннее и выраженное поражение сердца, в частности развитие ремоделирования ЛЖ и его дисфункция. При этом у больных АГ с МС обнаружены более выраженные признаки ремоделирования ЛЖ, чем у больных АГ без МС, независимо от степени тяжести гипертонии. У больных IБ подгруппы достоверно чаще выявляли ГЛЖ, в том числе концентрическую. Это подтверждает мнение о том, что у больных с МС в развитии ГЛЖ имеют значение как повышение АД, так и резистентность к инсулину, а также избыточное накопление жировой ткани [3, 7, 8, 9, 26]. Адаптация сердца к ожирению приводит к развитию ГЛЖ, чаще по эксцентрическому типу [27], а далее – по мере развития и утяжеления АГ – происходит формирование

концентрической гипертрофии. Механизм развития эксцентрической гипертрофии миокарда мало изучен. Ее возникновение объясняется следствием перегрузки ЛЖ в равной степени давлением и объемом [19, 24].

Концентрическая гипертрофия – наиболее неблагоприятный вид ремоделирования. Он чаще диагностируется у лиц с АГ и андронидным типом ожирения, в патогенезе которого основная роль принадлежит нейрогуморальной составляющей. Гиперинсулинемия непосредственно и через стимуляцию медиаторов симпатической активности и гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к усилению клеточного роста и перестройке коллагенового матрикса в миокарде [18, 27, 28]. Она развивается в тех случаях, когда резервы снижения постнагрузки за счет натрийуреза уже исчерпаны. Тогда приспособление сердца к работе в условиях перегрузки давлением достигается за счет увеличения числа кардиомиоцитов [19]. Концентрическая гипертрофия влечет за собой наибольший риск развития сердечно-сосудистых осложнений, хотя встречается лишь у 6–15% больных с неосложненной АГ [12, 13].

Взгляды разных исследователей на характер ранних поражений сердца при АГ неоднозначны. В ряде работ показано, что диастолическая дисфункция ЛЖ встречается уже на ранней стадии АГ и предшествует развитию ГЛЖ [24, 29]. Однако по данным многоцентрового исследования HARVEST (Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study), включившего 722 больных, на ранней стадии развития АГ наблюдалось увеличение ММЛЖ при нормальной диастолической функции ЛЖ [30].

Как показано в нашем исследовании, нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ у больных АГ с МС возникают уже на самых ранних стадиях АГ (I степень), когда систолическая функция миокарда ЛЖ еще сохранена, а имеющиеся незначительные диастолические нарушения не способны вызывать вторичных адаптивных изменений со стороны гемодинамики [1, 23, 31].

Увеличение индекса ММЛЖ чаще отмечалось у женщин, чем у мужчин. Пол-специфичные взаимосвязи ММЛЖ и инсулинорезистентности изучались во Фрамингемском исследовании [32]. Были выявлены причинно-следственные взаимосвязи между инсулинорезистентностью и ММЛЖ у женщин, однако различия утрачивали статистическую значимость после корректировки по индексу массы тела. Наличие различий между представителями двух полов отмечали и другие исследователи [33].

У лиц с ожирением часто выявляется ГЛЖ – мощный и независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3, 24]. И в нашем исследовании процент выявления ГЛЖ был выше у больных АГ с наличием МС по сравнению с больными без МС. Кроме того, прослеживалась тесная связь показателей АД со структурно-функциональными параметрами сердца. У подавляющего большинства больных с МС начиная с I степени АГ отмечалось ремоделирование миокарда ЛЖ по типу концентрической гипертрофии, что также согласуется с данными литературы [24, 27].

Анализ данных ТМД в настоящем исследовании показал, что уже на ранних стадиях АГ нарушения диастолической функции ЛЖ обнаруживаются у 64% больных, тогда как при трансмитральной доплерографии диастолическая дисфункция определялась лишь в 35% случаев. Метод ТМД позволил выявить нарушения диастолической функции у 70% больных с АГ I степени (в том числе у 52% без МС и у 88% с МС), у 86% больных с АГ II степени (в том числе у 78% без МС и у 94% с МС) и у 100% больных с АГ III степени.

Важным механизмом повышения конечного-диастолического давления (КДД) является увеличение жесткости стенки ЛЖ (снижение ее диастолической податливости), что чаще наблюдается у больных с выраженной гипертрофией миокарда, кардиосклерозом, распространенной ишемией или острым инфарктом миокарда [14]. Повышение КДД в левом желудочке считается одним из главных признаков сердечной недостаточности [16, 31]. В основном ремоделирование миокарда, а не сократительная дисфункция мышц сердца, выступает ключевым фактором развития хронической сердечной недостаточности [29]. При этом первые признаки ремоделирования появляются на этапе первичного поражения миокарда. Другие звенья прогрессирующей сердечной недостаточности (активизация нейрогуморальной системы, вазоконстрикция) возникают уже при хронизации воспалительного процесса на стадии выраженного нарушения диастолической и систолической функции миокарда [10, 24, 25, 28].

Дополнительно к исследуемым параметрам диастолической функции ЛЖ по данным ТМД, в нашей работе мы анализировали индекс E/Em бок, применяемый как маркер повышения КДД ЛЖ. Известно, что увеличение соотношения E/Em бок более 15 указывает на повышение давления «заклинивания» в легочной артерии свыше 15 мм рт. ст. [14, 34]. Нередко этот признак

появляется задолго до уменьшения величины сердечного выброса [14]. В нашем исследовании в группе больных с тяжелой АГ (независимо от наличия МС) данный индекс был достоверно выше, чем в группе больных с мягкой АГ, но оставался в пределах допустимых значений. В подгруппе больных с АГ III степени с наличием МС индекс E/Em бок был равен 14,7, то есть был близок к показателю 15, и отражал признак снижения насосной функции этого отдела – левожелудочковую сердечную недостаточность. В подгруппе больных с тяжелой АГ с наличием МС было отмечено повышение индекса КДД ЛЖ методом ТМД, что указывало на проявление сердечной недостаточности у данной категории больных.

Таким образом, больным АГ с наличием МС необходимо раннее проведение комплексного обследования органов-мишеней для выявления тех органов-мишеней, которые чувствительны к поражению, с их последующей адекватной медикаментозной защитой.

Выводы

1. У больных с АГ отмечается тесная взаимосвязь между показателями суточного профиля АД и поражением сердца, более выраженная у пациентов с наличием МС: выявлены достоверные корреляционные связи между показателями структурно-функционального состояния сердца с нагрузкой АД и суточным индексом.
2. Ремоделирование ЛЖ на начальных стадиях заболевания (при I степени АГ) отмечалось у большинства больных с МС (60%) и только у трети больных без метаболических нарушений (32%).
3. Более выраженные признаки ремоделирования по типу концентрической гипертрофии ЛЖ были определены у 61% больных АГ различной степени с МС и лишь у 37% больных АГ различной степени, но без МС.
4. У 82% больных АГ с наличием МС по сравнению с 42% больных АГ без МС отмечается выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ, выявляемое по данным ТМД уже при I степени АГ.
5. Метод ТМД позволил выявить нарушение диастолической функции ЛЖ у большего числа больных АГ (61%) по сравнению с традиционной доплерокардиографией (28%).
6. У больных АГ с МС вероятность поражения сердца увеличивается почти в 5 раз по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений.
7. Метаболический синдром оказывает влияние на поражение сердца при АГ независимо от пола, возраста и степени АГ. ©



Литература (References)

- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–62.
- Оганов РГ, Мамедов МН, Колтунов ИН. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза. *Врач*. 2007;(3):3–7. (Oganov RG, Mamedov MN, Koltunov IN. [The metabolic syndrome: the way from a scientific concept to clinical diagnosis]. *Vrach*. 2007;(3):3–7. Russian).
- Конради АО, Жукова АВ, Винник ТА, Шляхто ЕВ. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена. *Артериальная гипертензия*. 2002;8(1):7–12. (Konradi AO, Zhukova AV, Vinnik TA, Shlyakhto EV. [Structural and functional myocardial parameters in hypertensive patients depending on body mass, obesity type and carbohydrate metabolism]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2002;8(1):7–12. Russian).
- Stokes J 3rd, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study—30 years of follow-up. *Hypertension*. 1989;13(5 Suppl):113–8.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Системные гипертензии*. 2010;(3):5–26. (Recommendations for the management of arterial hypertension. Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnyye gipertenzii*. 2010;(3):5–26. Russian).
- de Simone G, Pasanisi F, Contaldo F. Link of non-hemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 2001;38(1):13–8.
- Аметов АС. Ожирение – эпидемия XXI века. *Терапевтический архив*. 2002;(10):5–7. (Ametov AS. [Obesity: the epidemic of the 21st century]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2002;(10):5–7. Russian).
- Зимин ЮВ, Родоманченко ТВ, Бойко ТА, Федосеева АВ. Клиническая и гемодинамическая характеристика гипертонической болезни, ассоциированной с инсулинорезистентностью, связь массы миокарда левого желудочка сердца с гиперсекрецией инсулина. *Кардиология*. 1998;(4):9–13. (Zimin YuV, Rodomanchenko TV, Boyko TA, Fedoseeva AV. [Clinical and haemodynamic characteristics of arterial hypertension associated with insulin resistance, relation of left ventricular myocardial mass to insulin oversecretion]. *Kardiologiya*. 1998;(4):9–13. Russian).
- Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci*. 2001;321(4):225–36.
- Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, McGovern P, Folsom AR; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001;56(1):42–8.
- Вигдорчик ВИ, Прокопенко ВД, Симонов ДВ. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Вестник новых медицинских технологий*. 2004;(4):57–9. (Vigdorchik VI, Prokopenko VD, Simonov DV. [Diastolic function of the aortic ventricle of heart in patients with arterial hypertension associated with a metabolic syndrome]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2004;(4):57–9. Russian).
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;114(5):345–52.
- Саидова МА, Сергакова ЛМ, Атауллаханова ДМ, Ботвина ЮВ, Салтыкова ММ. Современные эхокардиографические подходы к оценке гипертрофии миокарда и структурного состояния левого желудочка у больных артериальной гипертензией. *Методическое пособие для врачей*. М.; 2007. (Saidova MA, Sergakova LM, Ataullakhanova DM, Botvina YuV, Saltykova MM. Current echocardiographic approaches to assessment of myocardial hypertrophy and structural status of the left ventricle in patients with arterial hypertension. *Guide for physicians*. Moscow; 2007. Russian).
- Ткаченко СБ, Берестень НФ. Тканевое доплеровское исследование миокарда. М.: Реальное время; 2006. 60 с. (Tkachenko SB, Beresten' NF. *Tissue Doppler assessment of myocardium*. Moscow: Real'noe vremya; 2006. 60 p. Russian).
- Bountiokos M, Schinkel AF, Bax JJ, Lampropoulos S, Poldermans D. The impact of hypertension on systolic and diastolic left ventricular function. A tissue Doppler echocardiographic study. *Am Heart J*. 2006;151(6):1323.e7–12.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440–63.
- de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1251–60.
- Салтыкова ММ, Рогоза АН, Ощепкова ЕВ, Атауллаханова ДМ, Лазарева НВ, Саидова МА. Проблемы индексации миокарда левого желудочка на размеры тела у пациентов с избыточной массой тела. *Терапевтический архив*. 2006;(9):92–5. (Saltykova MM, Rogoza AN, Oshchepkova EV, Ataullakhanova DM, Lazareva NV, Saidova MA. [The problems of correction of left ventricular myocardium for body surface area in overweight patients]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2006;(9):92–5. Russian).
- Бойцов СА. Сердце как орган-мишень при артериальной гипертензии. В: Чазов ЕИ, Чазова ИЕ, ред. *Руководство по артериальной гипертензии*. М.: Медиа Медика; 2005. с. 201–17. (Boytsov SA. The heart as a target organ in arterial hypertension. In: Chazov EI, Chazova IE, editors. *A textbook on arterial hypertension*. Moscow: Media Medika; 2005. p. 201–17. Russian).
- García-Fernández MA, Azevedo J, Moreno M, Bermejo J, Pérez-Castellano N, Puerta P, Descio M, Antoranz C, Serrano JA, García E, Delcán JL. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J*. 1999;20(7):496–505.
- Чазова ИЕ, Мычка ВБ. *Метаболический синдром*. М.: Медиа Медика; 2004. (Chazova IE, Mychka VB. *Metabolic syndrome*. Moscow: Media Medika; 2004. Russian).
- Чазова ИЕ, Ратова ЛГ. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД). *Системные гипертензии*. 2007;(1):18–26. (Chazova IE, Ratova LG. [The role of 24-hour blood pressure monitoring in assessment of efficacy of antihypertensive treatment (results of 24-hour blood pressure monitoring in the program KLIP-ACCORD)]. *Sistemnyye gipertenzii*. 2007;(1):18–26. Russian).
- Grandi AM, Maresca AM, Giudici E, Laurita E, Marchesi C, Solbiati F, Nicolini E, Guasti L, Ven-



- co A. Metabolic syndrome and morphofunctional characteristics of the left ventricle in clinically hypertensive nondiabetic subjects. *Am J Hypertens.* 2006;19(2):199–205.
24. Ferrara LA, Guida L, Ferrara F, De Luca G, Staiano L, Celentano A, Mancini M. Cardiac structure and function and arterial circulation in hypertensive patients with and without metabolic syndrome. *J Hum Hypertens.* 2007;21(9):729–35.
25. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288(21):2709–16.
26. Galderisi M, Tagliamonte MR, D'Errico A, Carella C, Varricchio G, Mondillo S, de Divitiis O, Paolisso G. Independent association of plasma leptin levels and left ventricular isovolumic relaxation in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14(10):1019–24.
27. Smalcelj A, Puljević D, Buljević B, Brida V. Left ventricular hypertrophy in obese hypertensives: is it really eccentric? (An echocardiographic study). *Coll Antropol.* 2000;24(1):167–83.
28. de Simone G, Olsen MH, Wachtell K, Hille DA, Dahlöf B, Ibsen H, Kjeldsen SE, Lyle PA, Devereux RB. Clusters of metabolic risk factors predict cardiovascular events in hypertension with target-organ damage: the LIFE study. *J Hum Hypertens.* 2007;21(8):625–32.
29. Scognamiglio R, Avogaro A, Negut C, Piccolotto R, Vigili de Kreutzenberg S, Tiengo A. Early myocardial dysfunction in the diabetic heart: current research and clinical applications. *Am J Cardiol.* 2004;93(8A):17A–20A.
30. Palatini P, Visentin P, Mormino P, Mos L, Canali C, Dorigatti F, Berton G, Santonastaso M, Dal Follo M, Cozzutti E, Garavelli G, Pegoraro F, D'Este D, Maraglino G, Zanata G, Biasion T, Bortolazzi A, Graniero F, Milani L, Pessina AC. Structural abnormalities and not diastolic dysfunction are the earliest left ventricular changes in hypertension. HARVEST Study Group. *Am J Hypertens.* 1998;11(2):147–54.
31. Саидова МА, Шитов ВН, Гусейнова БА, Блинова ЕВ, Чихладзе НМ, Сивакова ОА, Чазова ИЕ. Роль тканевой миокардиальной доплерэхокардиографии в раннем выявлении структурно-функциональных изменений миокарда у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. *Терапевтический архив.* 2008;(4):21–8. (Saidova MA, Shitov VN, Guseynova BA, Blinova EV, Chikhladze NM, Sivakova OA, Chazova IE. [The role of tissue myocardial Doppler-echocardiography in early detection of structural and functional myocardial abnormalities in patients with mild and moderate arterial hypertension]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2008;(4):21–8. Russian).
32. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322(22):1561–6.
33. Saitoh M, Nishimura H, Tanaka T, Kondoh T. Gender-related differences in target organ damage in untreated patients with essential hypertension. *Intern Med.* 2006;45(6):377–83.
34. García-Fernández MA, Azevedo J, Moreno M, Arroja I, Zamorano J, Caso P. Doppler tissue imaging. *Rev Port Cardiol.* 2001;20 Suppl 1:133–47.

The influence of metabolic syndrome on heart abnormalities in patients with arterial hypertension

Sharipova G.Kh. • Saidova M.A. • Zhernakova Yu.V. • Chazova I.E.

Aim: To evaluate structural and functional heart abnormalities in patients with arterial hypertension (AH) with and without metabolic syndrome.

Materials and methods: The study included 303 patients with AH I, II and III, aged from 25 to 70 years (mean \pm SD 52 \pm 18 years). All patients were categorized into 3 groups according to severity of AH (AH I, II and III corresponded to groups 1, 2 and 3, respectively). Within each group, patients were subdivided into 2 subgroups: without metabolic syndrome (n=151) and with metabolic syndrome (n=152). Assessments included measurements of blood glucose and lipids, 24-hour monitoring of blood pressure, echocardiography with calculation of myocardial mass index of left ventricle and the use of conventional and tissue myocardial dopplerography.

Results: Already at early stage of AH (gr. I), 60% patients with metabolic syndrome and 32% patients without metabolic abnormalities had some degree of left ventricular remodeling, including concentric type of remodeling in 12 and 20%, eccentric hypertrophy in 18 and 6%, concentric left ventricular

hypertrophy in 30 and 6%, respectively. In AH I, an increase of myocardial mass index of left ventricle was found in 39% of patients with metabolic syndrome and in 12% patients without it. In patients with AH I, abnormalities of left ventricular diastolic function according to the results of tissue myocardial dopplerography was seen in 82% of patients with metabolic syndrome and in 42% of patients without metabolic syndrome. Patients with AH I–III and metabolic syndrome had almost 5-fold higher probability of heart abnormalities than AH patients without metabolic disturbances (odds ratio 4.8, 95% confidence interval 1.9–6.4, p<0.0001). Analysis of the influence of metabolic syndrome on heart abnormalities did not reveal any significant differences depending on AH grade, gender and age (< 50 and > 50 years).

Conclusion: Metabolic syndrome contributes to heart abnormalities irrespective of gender, age and AH grade.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, heart abnormalities, tissue myocardial dopplerography.

Sharipova Gulandom Kholmuradovna – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Coordination and Monitoring of Research Programs¹

✉ 15a 3-ya Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 345 16 75. E-mail: gulandom05@mail.ru

Saidova Marina Abdulatipovna – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Ultrasound Investigations of the Department of New Methods of Investigations, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov¹

Zhernakova Yuliya Valer'evna – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Coordination and Monitoring of Research Programs¹
✉ 15a 3-ya Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552, Russian Federation. Tel.: +7 (905) 745 71 12. E-mail: juli001@mail.ru

Chazova Irina Evgen'evna – MD, PhD, Professor, Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov¹

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex; 15a 3-ya Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552, Russian Federation

Министерство здравоохранения Московской области
ГБУЗ МО МОНИИАГ
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
НОУ ДПО «УЦ «Эдиком»

Междисциплинарная научно-практическая конференция

ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2,
конференц-залы ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

26 и 27 марта 2015 г.

Темы конференции:

- эндокринные заболевания у беременных
- сердечно-сосудистые заболевания и беременность
- заболевания почек у беременных
- урологическая патология и беременность
- болезни внутренних органов у беременных
- неотложные состояния при беременности
- хирургическая патология у беременных
- представление и обсуждение сложных клинических ситуаций, обусловленных манифестацией и обострением экстрагенитальных заболеваний во время беременности

Оргкомитет конференции

Сопредседатель: **В.И. Краснопольский** – директор ГБУЗ МО МОНИИАГ, академик РАН, профессор

Сопредседатель: **А.В. Молочков** – заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке, образованию и международной работе, д.м.н., профессор
Л.С. Логутова – заместитель директора ГБУЗ МО МОНИИАГ по науке, д.м.н., профессор
В.М. Гурьева – ведущий научный сотрудник акушерского физиологического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ, д.м.н.

О.Ф. Серова – руководитель ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», д.м.н., профессор

В фокусе внимания:

- диагностический поиск, дифференциальная диагностика, тактика ведения беременных в сложных клинических ситуациях
- эффективное междисциплинарное взаимодействие врачей разных специальностей

К участию приглашаются:

акушеры-гинекологи, терапевты, эндокринологи, урологи, нефрологи, хирурги, реаниматологи

Е.И. Прокопенко – профессор кафедры эфферентной медицины и нефрологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н.

В.В. Базаев – руководитель отделения урологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., профессор

В.В. Дутов – заведующий кафедрой урологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., профессор

Координация конференции

Ирина Сергеевна Графенкова: +7 (495) 631 73 83;
i.grafenkova@monikiweb.ru



