

Можирение и метаболизм

115

Научные
обзоры

156

Научные
исследования

220

Клинический
случай



СОДЕРЖАНИЕ

Научные обзоры

МЕТААНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА И ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ 7–8 ЛЕТ В.К. Федяева, Е.А. Богова, В.А. Петеркова, О.Ю. Реброва	115
ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР ХРОМОСОМ КАК КРИТЕРИЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ В БАРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ Ф.К. Бекмурзинова, О.Б. Оспанов, А.Р. Акильжанова, У.А. Кожамкулов, С.Е. Рахимова	125
ЖЕЛУДОЧНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ В СОВРЕМЕННОЙ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ О.Б. Оспанов, Г.А. Елеуов, Ф.К. Бекмурзинова.....	130
ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ НА ПУРИНОВЫЙ ОБМЕН И ПОДАГРУ Т.С. Паневин, М.С. Елисеев, М.В. Шестакова.....	138
ВЗАИМОСВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ И РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР) М.Н. Пешков, Г.П. Пешкова, И.В. Решетов.....	147

Научные исследования

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ, ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОРМОНАЛЬНО-АДИПОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА У МУЖЧИН С ПОДКОЖНЫМ И АБДОМИНАЛЬНЫМ ТИПАМИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЖИРА И.Г. Мохова, Б.Б. Пинхасов, Н.И. Шилина, С.В. Янковская, В.Г. Селятицкая	156
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ Н.Н. Тятенкова, Ю.Е. Уварова	164
ЧАСТОТА ОЖИРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И.Н. Григорьева, О.В. Ефимова, Т.С. Суворова.....	171
ДИАПАЗОН ВАРЬИРОВАНИЯ ЗНАЧЕНИЙ ИНДЕКСА НАКОПЛЕНИЯ ЛИПИДОВ (LIPID ACCUMULATION PRODUCT, LAP) У ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ А.М. Канева, Н.Н. Потолицына, Е.Р. Бойко	179
ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН, ЛЕПТИН И ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ А.Р. Волкова, М.Б. Фишман, Г.В. Семикова.....	187
КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS1801282 Т.В. Еременко, Н.А. Мацевский, Н.В. Ворохобина, И.Ю. Матезиус, И.Н. Абрамашвили	193
СЫВОРОТОЧНЫЙ НЕСФАТИН У ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ В.В. Базарный, Е.В. Ануфриева, А.Ю. Максимова, Л.Г. Полушина, О.П. Ковтун	200
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОРРЕКЦИИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ ПРИ МОДЕЛИРОВАННОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ К.О. Таримов, М.В. Субботкин, А.А. Куланова, В.И. Петренко, А.В. Кубышкин, И.И. Фомочкина, Т.П. Макашиш, Е.Ю. Зяблицкая, Ю.И. Шрамко	208

Клинический случай

СЛУЧАЙ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОЙ ОСТЕОМАЛИЦИИ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА А.К. Еремкина, С.С. Мирная, А.М. Горбачева, Т.С. Паневин, И.А. Воронкова, Н.Г. Мокрышева	220
---	-----



ОЖИРЕНИЕ и МЕТАБОЛИЗМ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, №2 2020

Главный редактор – академик РАН
И.И. ДЕДОВ

Редакционная коллегия:

Андреева Е.Н., доктор мед. наук
Бобров А.Е., профессор
Бутрова С.А., канд. мед. наук
Ветшев П.С., профессор
Вознесенская Т.Г., профессор
Голымбет В.Е., доктор биол. наук
Григорьян О.Н., канд. мед. наук
Ивашкин В.Т., академик РАН
Касаткина Э.П., профессор
Мельниченко Г.А., академик РАН
(зам. гл. ред.)
Мкртумян А.М., профессор
Насонов Е.Л., академик РАН
Петеркова В.А., академик РАН
Полуэктов М.Г., канд. мед. наук
Романцова Т.И., профессор (научный редактор)
Симонова Г.И., профессор
Сыркин А.Л., профессор
Трошина Е.А., член-корр. РАН
Чазова И.Е., академик РАН
Шестакова М.В., академик РАН
Яшков Ю.И., доктор мед. наук

Редакционный совет:

Аметов А.С. (Москва, Россия)
Анциферов М.Б. (Москва, Россия)
Вербовая Н.И. (Москва, Россия)
Воробьев С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)
Воронцов А.В. (Москва, Россия)
Ворохобина Н.В. (С.-Петербург, Россия)
Догадин С.А. (Красноярск, Россия)
Залевская А.Г. (С.-Петербург, Россия)
Зубеев П.С. (Нижний Новгород, Россия)
Марова Е.И. (Москва, Россия)
Мицич Д. (Белград, Сербия)
Никитин Ю.А. (Новосибирск, Россия)
Норкус А. (Каунас, Литва)
Смирнова Е.Н. (Пермь, Россия)
Тронько Н.Д. (Киев, Украина)
Холодова Е.А. (Минск, Белоруссия)

Контакты редакции:

Зав. редакцией

доктор мед. наук Л.К. Дзеранова
+7 (499) 124-34-22 (+67-18),
e-mail: metabol@endocrincentr.ru

Зам. гл. редактора

академик РАН
Мельниченко Галина Афанасьевна
+7 (495) 500-00-96

Научный редактор

проф., д.м.н.
Романцова Татьяна Ивановна
+7 (499) 248-38-66

Отдел переводов:

зав. отд., к.м.н.
Пигарова Екатерина Александровна
+7 (499) 124-34-22 (+33-33)

Учредитель:

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России
Российская Ассоциация Эндокринологов

© ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Минздрава
России, 2020

Отпечатано в типографии:

Верстка и оформление
А.И. Тюрина

Формат 60х90/8

Печать офсетная

Усл. печ. л. 5,5

Тираж 4000 экз.

Отпечатано с готовых
диапозитивов

ООО «Типография "Печатный
Дел Мастер»

Корректор
Е.В. Селиверстова

109518, г. Москва, 1-й
Грайворонский пр-д, дом 4

Сдано в набор 27.07.2020 г.
Подписано в печать 11.09.20 г.

При перепечатке ссылка
на журнал «Ожирение
и Метаболизм» обязательна

OBESITY and METABOLISM

QUARTERLY PEER-REVIEWED MEDICAL
JOURNAL

Volume 17 Issue 2 2020

Editor-in-Chief - Ivan I. DEDOV

MD, PhD, Professor, academician of RAS*

Editorial board:

Andreeva E.N., MD, PhD (Moscow)
Bobrov A.E., MD, PhD, Professor (Moscow)
Butrova S.A., MD, PhD (Moscow)
Chasova I.E., MD, PhD, academician of RAS (Moscow)
Golimbet V.E., PhD in biology (Moscow)
Grigoryan O.N., MD, PhD (Moscow)
Ivashkin V.T., MD, PhD, academician of RAS (Moscow)
Kasatkina E.P., MD, PhD, Professor (Moscow)
Melnichenko G.A., MD, PhD, academician of RAS (Moscow)
Mkrtumyan A.M., MD, PhD, Professor (Moscow)
Nasonov E.L., MD, PhD, academician of RAS (Moscow)
Peterkova V.A., MD, PhD, academician of RAS (Moscow)
Poluektov M.G., MD, PhD (Moscow)
Romantsova T.I., MD, PhD, Professor (Science editor) (Moscow)
Shestakova M.V., MD, PhD, academician of RAS (Moscow)
Simonova G.I., MD, PhD, Professor (Moscow)
Syrkin A.L., MD, PhD, Professor (Moscow)
Troshina E.A., MD, PhD, corresponding member of RAS (Moscow)
Vetshev P.S., MD, PhD, Professor (Moscow)
Vosznesenskaya T.G., MD, PhD, Professor (Moscow)
Yashkov Yu.I., MD, PhD (Moscow)

Editorial council:

Ametov A.S. (Moscow, Russia)
Antsiferov M.B. (Moscow, Russia)
Dogadin S.A. (Krasnoyarsk, Russia)
Kholodova E.A. (Minsk, Belarus)
Marova E.I. (Moscow, Russia)
Mitsich D. (Belgrad, Serbia)
Nikitin Yu.A. (Novosibirsk, Russia)
Norkus A. (Kaunas, Lithuania)
Smirnova E.N. (Perm, Russia)
Tron'ko N.D. (Kiev, Ukraine)
Verbovaya N.I. (Moscow, Russia)
Vorob'ev S.V. (Rostov-on-Don, Russia)
Vorobobina N.V. (Saint-Petersburg, Russia)
Vorontsov A.V. (Moscow, Russia)
Zalevskaya A.G. (Saint-Petersburg, Russia)
Zubeev P.S. (Nizhny Novgorod, Russia)

Deputy editor-in-chief – Melnichenko G.A.

+7 (495) 500-00-96

Scientific editor – Romantsova T.I.

+7 (499) 248-38-66

Managing editor – Dzeranova L.K.

+7 (499) 124-34-22 (+67-18)

Translations editor – Pigarova E.A.

+7 (499) 124-34-22 (+33-33)

Founders:

Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)
Russian Association of Endocrinologists (Moscow, Russia)

Publisher:

Endocrinology Research Centre

© Endocrinology Research Centre, 2020

*Russian Academy of Sciences

C O N T E N T S

Reviews

EFFICACY OF INTERVENTIONS FOR PREVENTION AND CORRECTION OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN CHILDREN 7–8 YEARS OLD: A META-ANALYSIS Fediaeva V.K., Bogova E.A., Peterkova V.A., Rebrova O.Y.	115
THE EVALUATION OF CHROMOSOME TELOMERE LENGTH CHANGE AS A CRITERION OF LIFE EXPECTANCY IN BARIATRIC PRACTICE Bekmurzinova F.K., Ospanov O.B., Akilzhanova A.R., Kozhamkulov U.A., Rakhimova S.E.	125
GASTRIC BYPASS IN MODERN BARIATRIC SURGERY Ospanov O.B., Yeleuov G.A., Bekmurzinova F.K.	130
THE EFFECT OF BARIATRIC SURGERY ON PURINE METABOLISM AND GOUT Panevin T.S., Eliseev M.S., Shestakova M.V.	138
THE RELATIONSHIP OF OBESITY AND PROSTATE CANCER (REVIEW) Peshkov M.N., Peshkova G.P., Reshetov I.V.	147

Original studies

THE FEATURES OF PSYCHOLOGICAL STATE, EATING BEHAVIOR, HORMONAL AND ADIPOKINE REGULATION OF METABOLISM IN MEN WITH SUBCUTANEOUS AND ABDOMINAL FAT DISTRIBUTION Mokhova I.G., Pinkhasov B.B., Shilina N.I., Yankovskaya S.V., Selyatitskaya V.G.	156
PREVALENCE OF OVERWEIGHT AND OBESITY AMONG THE ADULT POPULATION OF THE YAROSLAVL REGION Tyatenkova N.N., Uvarova I.E.	164
THE FREQUENCY OF OBESITY IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS, CHRONIC PANCREATITIS AND PANCREATIC CANCER Grigor'eva I.N., Efimova O.V., Suvorova T.S.	171
RANGE OF VALUES FOR LIPID ACCUMULATION PRODUCT (LAP) IN HEALTHY RESIDENTS OF THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA Kaneva A.M., Potolitsyna N.N., Bojko E.R.	179
THYROID-STIMULATING HORMONE, LEPTIN AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH OBESITY AFTER BARIATRIC SURGERY Volkova A.R., Fishman M.B., Semikova G.V.	187
CLINICAL EFFECT OF THIAZOLIDINEDIONES IN SUBJECTS WITH DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN CASE OF POLYMORPHISM RS1801282 Eremenko T.V., Matsievskiy N.A., Vorokhobina N.V., Matezius I.Y., Abramashvili I.N.	193
SERUM NESFATIN IN OVERWEIGHT AND OBESE CHILDREN Bazarnyi V.V., Anufrieva E.V., Maksimova A.Y., Polushina L.G., Kovtun O.P.	200
COMPARATIVE ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS' CORRECTION IN A SIMULATED METABOLIC SYNDROME Tarimov C.O., Subbotkin M.V., Kulanova A.A., Petrenko V.I., Kubyshekin A.V., Fomochkina I.I., Makalish T.P., Zyablitskaya Y.Y., Shramko I.I.	208

Case report

THE CASE OF ONCOGENIC HYPOPHOSPHATEMIC OSTEOMALACIA Eremkina A.K., Mirnaya S.S., Gorbacheva A.M., Panevin T.S., Voronkova I.A., Mokrysheva N.G.	220
--	-----

МЕТААНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА И ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ 7–8 ЛЕТ

© В.К. Федяева^{1,2}, Е.А. Богова³, В.А. Петеркова³, О.Ю. Реброва^{3,4*}

¹Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва, Россия

²Научно-исследовательский финансовый институт, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Стремительный рост избыточной массы тела и ожирения у детей является глобальной проблемой здравоохранения. Наиболее эффективным считается проведение вмешательств по снижению распространенности ожирения до начала пубертатного возраста, однако результаты исследований не вполне согласованы. В данной работе выполнен мета-анализ эффективности вмешательств с целью профилактики или коррекции избыточного веса и ожирения у детей препубертатного возраста. Из 31 Кокрейновского систематического обзора извлечены результаты 10 рандомизированных контролируемых испытаний и двух проспективных сравнительных исследований профилактических и лечебных немедикаментозных (коррекционных) вмешательств, применяемых для профилактики и лечения ожирения у детей 7–8 лет. Все исследования имели средний или высокий риск систематических ошибок. По результатам мета-анализов обнаружено, что профилактика избыточного веса и ожирения путем рекомендаций модификации образа жизни эффективна (разница в снижении индекса массы тела $-0,19$, 95% ДИ $[-0,35; -0,03]$ по сравнению с отсутствием вмешательства) у детей 7–8 лет в случае их применения в течение 2–4 лет, но не в течение одного года и менее. Эффект немедикаментозных вмешательств у детей с избыточным весом или ожирением не выявлен.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; избыточная масса тела; ожирение; препубертатный возраст; метаанализ; профилактика; немедикаментозное лечение.

EFFICACY OF INTERVENTIONS FOR PREVENTION AND CORRECTION OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN CHILDREN 7–8 YEARS OLD: A META-ANALYSIS

© Vlada K. Fediaeva^{1,2}, Elena A. Bogova³, Valentina A. Peterkova³, Olga Yu. Rebrova^{3,4*}

¹The Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russia;

²Scientific and research financial institute, Moscow, Russia;

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

⁴The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

The rapid increase in overweight and obesity in children is a global public health problem. Interventions to reduce the prevalence of obesity before puberty are considered to be the most effective, but the results of trials are not consistent enough. We performed a meta-analysis of the efficacy of interventions to prevent or correct overweight and obesity in pre-pubertal children. Thirty-one Cochrane systematic reviews were analyzed, the results of 10 RCTs and two prospective comparative studies were extracted. All trials had an moderate or high risk of bias. According to the results of meta-analyzes, the prevention of overweight and obesity through recommendations of lifestyle modification is effective, the difference in a BMI decrease is -0.19 , 95% CI $[-0.35; -0.03]$, compared with the absence of intervention, in children 7–8 years old if applied within 2–4 years, but not within one year or less. The effect of non-drug interventions in children with overweight or obesity was not revealed.

KEYWORDS: child; pre-pubertal; overweight; obesity; meta-analysis; prevention; treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Стремительный рост избыточной массы тела и ожирения у детей является глобальной проблемой здравоохранения. Еще 40 лет назад ожирение диагностировалось не более чем у 1% всех детей в мире (5 млн девочек и 6 млн мальчиков), а в 2016 г. им страдали уже 5,6% девочек (50 млн) и 7,8% мальчиков (74 млн) [1]. Число детей и подростков с избыточной массой тела увеличилось на 213 млн в 2016 г. по сравнению с 1975 г. [1]. В России также отмечается рост распространенности детского ожирения.

Если в 2005–2006 гг. ожирение диагностировалось у 1,2–4,8%, а избыточная масса тела – у 4,6–11,8% детей, то в 2014 г. эти цифры увеличились в 2–3 раза, составив 5,5–6,06% и 20,3–25,5% соответственно, согласно данным национальных эпидемиологических исследований [2–6].

Возникновение ожирения в детском возрасте способствует не только его пролонгированию во взрослую жизнь, но и раннему развитию широкого спектра серьезных осложнений, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение дыхания во сне (апноэ),

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.





Рисунок 1. Поток-диаграмма отбора систематических обзоров (СО) для дальнейшего рассмотрения.

патология пищеварительной системы и опорно-двигательного аппарата, психологические расстройства, что приводит к ухудшению качества жизни и преждевременной смертности [7]. Медикаментозная терапия ожирения у детей и подростков ограничена, а модификация образа жизни, включающая коррекцию рациона питания и повышение уровня физической активности, лежит в основе лечения и профилактики этого заболевания. Риск развития ожирения у детей увеличивается с возрастом, поэтому необходимо раннее принятие ответных мер на эпидемический процесс избыточного набора веса. Ввиду физиологических особенностей развития жировой массы, активный рост которой, начиная с 5–7 лет жизни, достигает максимума к периоду полового созревания, наиболее эффективным считается проведение вмешательств по снижению распространенности ожирения до начала пубертатного возраста [8–12], однако результаты исследований не вполне согласованы. В связи с этим целью данной работы являлось выполнение метаанализа эффективности вмешательств с целью профилактики или коррекции избыточного веса и ожирения у детей препубертатного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнялся поиск систематических обзоров (СО) исследований профилактических и лечебных немедикаментозных (коррекционных) вмешательств, применяемых для профилактики и лечения ожирения у детей.

Источник информации: Кокрейновская библиотека систематических обзоров (cochranelibrary.com). Поиск-запрос: «children obesity» в полях Title, Abstract, Keyword. Поиск выполнен в июне 2019 г., повторен в сентябре 2019 г. По результатам поиска был найден 31 СО.

Далее выполнялся отбор СО с использованием следующих критериев исключения:

- отсутствие в СО исследований, изучающих популяцию детей 7–8 лет;
- отсутствие в СО исследований таких вмешательств, как поведенческая терапия, дополнительное педагогическое воздействие;

- медикаментозные или хирургические вмешательства для профилактики или лечения ожирения;
- отсутствие в СО проспективных сравнительных исследований.

На рис. 1 представлена поток-диаграмма в соответствии с рекомендациями PRISMA, отражающая поиск и отбор СО.

После применения указанных критериев были отобраны 4 СО [13–16], при этом СО [16] являлся обновленной версией СО [13]: были включены дополнительные исследования, изучавшие вмешательства по профилактике ожирения у детей.

Поскольку ни в одном из найденных СО не были представлены отдельно сведения о результатах коррекции или профилактики избыточного веса и ожирения исключительно в популяции детей 7–8 лет (все результаты были представлены для смешанных возрастных групп), нами были просмотрены все включенные в отобранные СО оригинальные исследования. Всего в отобранные СО включено 55, 70, 18 и 153 исследования соответственно [13–16]. Из СО Waters et al., 2011 [13] были извлечены результаты 8 исследований [17–24], из СО Mead et al., 2018 [14] – информация об одном исследовании [25], из СО Martin et al., 2018 [15] – об одном исследовании [26], из СО Brown et al., 2019 [16] – о двух исследованиях [27, 28].

Краткая характеристика 12 отобранных исследований представлена в таблице 1. Десять исследований относились к профилактике ожирения, в них вмешательство применялось как к детям с нормальным весом, так и к детям с избыточным весом [17–24, 27, 28]. Восемь из этих 10 исследований имели дизайн рандомизированного контролируемого испытания (РКИ) или кластерного РКИ¹, два были сравнительными проспективными исследованиями. Два исследования

¹ Кластерное РКИ – РКИ, в котором распределение по группам вмешательств проводится не на индивидуальном уровне, а на уровне групп пациентов. Пример: рандомизация школ, в результате которой в некоторых школах применяются исследуемые вмешательства, в других – вмешательства сравнения (в т.ч. отсутствие какого-либо вмешательства).

Таблица 1. Краткая характеристика отобранных оригинальных исследований (начало таблицы)

Исследование	Дизайн	Цель вмешательства	Категория вмешательства	Возраст (критерии включения или средний возраст)	Характеристика популяции	Вмешательство	Вмешательство сравнения
Baranowski, 2003 [17]	РКИ	Профилактика	Физическая активность + диета	8 лет	Афроамериканские девочки в возрасте 8 лет, находящиеся в детском летнем лагере	В детском летнем лагере: увеличенная физическая активность, увеличение потребления фруктов и овощей. Обучение через веб-сайт, еженедельное посещение сайта (N=19)	Обычная программа пребывания в детском летнем лагере, еженедельное посещение сайта (N=16)
Caballero, 2003 [18]	Кластерное РКИ	Профилактика	Физическая активность + диета	7 лет	Школьники 3–5-х классов из числа коренного населения Америки (США)	Учебная программа (изменение пищевых привычек и увеличение физической активности, 2 урока по 45 мин в неделю), школьное питание в соответствии с рекомендациями (в т.ч. снижение содержания жира в пище), физическая активность (как минимум три 30-минутных занятия физической активностью в неделю) и вовлечение семьи (семинары для семей по созданию условий для здорового образа жизни) (N=879)	Отсутствие вмешательства (N=835)
Donnelly, 2009 [19]	Кластерное РКИ	Профилактика	Физическая активность	7–8 лет	Школьники 2–3-х классов (США)	90 мин/неделю дополнительные уроки физической культуры с умеренной или интенсивной нагрузкой (N=814)	Отсутствие вмешательства (N=713)
James, 2004 [20]	Кластерное РКИ	Профилактика	Диета	8 лет	Школьники (США)	Обучение, направленное на сокращение потребления газированных напитков (N=325)	Отсутствие вмешательства (N=319)
Marcus, 2009 [21]	Кластерное РКИ	Профилактика	Физическая активность + диета	7 лет	Школьники 4-го класса (Швеция)	Ежедневная физическая активность в течение 30 мин в классе, поощрение здорового питания учителями, изменение школьного меню (N=1670)	Отсутствие вмешательства (N=1465)
Paineau, 2008 [22]	Кластерное РКИ	Профилактика	Диета	7 лет	Семьи с детьми 1–3-х классов (Франция)	Снижение количества потребляемого жира до уровня менее 35% от общего энергетического рациона, увеличение количества сложных углеводов до не менее 50% от общего энергетического рациона (N=297), снижение количества потребляемого сахара на 25% и жира и увеличение количества сложных углеводов по таким же критериям (N=298)	Отсутствие вмешательства (N=418)
Sanigorski, 2008 [23]	Проспективное сравнительное исследование	Профилактика	Физическая активность + диета	8 лет	Дети, посещающие дошкольные учреждения и начальную школу (Австралия)	Изменения в политике питания, включая измененное меню и свежие перекусы, промоматериалы для детей, занятия с участием семьи, физическая активность, снижение времени перед ТВ и проч. (N=1001)	Отсутствие вмешательства (N=1183)

Таблица 1. Краткая характеристика отобранных оригинальных исследований (окончание таблицы)

Исследование	Дизайн	Цель вмешательства	Категория вмешательства	Возраст (критерии включения или средний возраст)	Характеристика популяции	Вмешательство	Вмешательство сравнения
Taylor, 2008 [24]	Проспективное сравнительное исследование	Профилактика	Физическая активность + диета	7–8 лет	Дети, посещающие начальную школу (Новая Зеландия)	Увеличение активности во время перемен, после обеда и после окончания уроков (при участии привлеченного специалиста) – 20 ч в неделю; уроки естествознания о влиянии сладких напитков на экологию, организация доступа к охлажденной питьевой воде, включение в школьный рацион бесплатных фруктов, игровые формы информирования о здоровом питании (N=302)	Отсутствие вмешательства (N=270)
Kalavainen, 2007 [25]	РКИ	Лечение	Поведенческая терапия	7–9 лет	Дети с ожирением – соотношение массы тела к росту 120–200% (Финляндия)	Поведенческая терапия (15 сессий терапии для детей, 15 сессий для родителей) (N=35)	Текущая практика консультирования детей с ожирением в школьной системе здравоохранения, которая состояла из двух стандартизированных индивидуальных приемов для детей их школьными медсестрами (N=35)
Johnston, 2013 [26]	Кластерное РКИ	Лечение	Образовательная программа	8 лет	Дети, посещающие начальную школу, 2–3-й класс, с избыточным весом или ожирением (США)	Внедрение программы с помощью специалистов (медицинский работник). Образовательные материалы, содержащие рекомендации по здоровому питанию и активному образу жизни. Материалы для уроков по различным предметам, поощряющие здоровое питание (N=186)	Самостоятельное внедрение той же программы школой, без участия специалиста (N=135)
Brandstetter, 2012 [27]	Кластерное РКИ	Профилактика	Образовательная программа	7 лет	Начальные школы со стратификацией по количеству мигрантов (Германия)	Учителя включали в уроки информацию о здоровом образе жизни, поощряя учеников пить воду вместо безалкогольных напитков, находить «скрытый» сахар в напитках, поощрять ежедневные физические нагрузки, заниматься досугом без телевизора, узнавать о местных спортивных и развлекательных заведениях (N=540)	Отсутствие вмешательства (N=579)
Magnusson, 2012 [28]	Кластерное РКИ	Профилактика	Физическая активность + диета	7 лет	Дети, посещающие 1-й класс (Исландия)	Повышение физической активности в школьные часы и пропаганда здорового питания как в школе, так и дома, тренинги для учителей 2 раза в месяц (N=128)	Отсутствие вмешательства (N=138)

Таблица 2. Риски систематических смещений по доменам* [13–16] и итоговый риск**

Публикация	Генерация РП***	Соккрытие РП***	Маскирование	Выбывание	Полнота результатов	Другие домены	Итоговый риск
Baranowski, 2003 [17]							
Caballero, 2003 [18]							
Donnelly, 2009 [19]							
James, 2004 [20]							
Marcus, 2009 [21]							
Paineau, 2008 [22]							
Sanigorski, 2008 [23]							
Taylor, 2008 [24]							
Kalavainen, 2007 [25]							
Johnston, 2013 [26]							
Brandstetter, 2012 [27]							
Magnusson, 2012 [28]							

* Зеленый цвет ячеек соответствует низкому, желтый – среднему, красный – высокому риску систематических ошибок по соответствующему домену.

** Итоговый риск систематических ошибок соответствует самому высокому риску в любом из доменов оценки.

*** РП – рандомизационная последовательность.

касались корректирующих вмешательств у детей с избыточной массой тела [25, 26], одно из них было РКИ, другое – кластерным РКИ.

Риски систематических смещений оценивались в соответствии с критериями Кокрейновского Сотрудничества [29, 30]. Для нерандомизированных исследований систематические смещения в первых двух доменах, связанных с рандомизацией, оценены по умолчанию как высокие. Оценка итогового риска систематических смещений также выполнена по правилу Кокрейновского Сотрудничества – он принят равным самому высокому риску из оценок по доменам [29, 30].

Метаанализ выполнялся в программе RevMan v.5.3 (The Cochrane Collaboration, 2014). Изменение индекса массы тела (ИМТ) ребенка (разница между исходным показателем и показателем по окончании периода наблюдения) за период вмешательства было основным критерием оценки эффективности вмешательств, соответственно метаанализ выполнялся по показателю разности средних изменений ИМТ в группах сравнения. Принято, что если разность средних между группами являлась отрицательным числом, исследуемое вмешательство имело больший эффект, чем контроль. Данные для анализа извлекались из СО, в ряде случаев – из оригинальных публикаций. До проведения метаанализа выполнялись оценка публикационного смещения (визуальная оценка по воронкообразным диаграммам рассеяния) и оценка гетерогенности эффектов (по критерию Хи-квадрат, также рассчитывался показатель гетерогенности I^2). При отклонении гипотезы об однородности эффектов в метаанализе применялась модель случайных эффектов, в обратном случае – модель фиксированного эффекта. Размеры эффектов взвешивались в соответствии с обратной величиной их дисперсии (inverse variance, IV).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки авторами [13–16] риска систематических ошибок в доменах и наши оценки итогового риска представлены в табл. 2. Исследования профилактических вмешательств [17–24, 27, 28] имеют высокий или средний риск, оба исследования лечебных вмешательств [25, 26] – высокий риск систематических смещений.

Далее профилактические и лечебные немедикаментозные вмешательства анализировались нами отдельно. Также в связи с высокой вариабельностью длительности профилактических вмешательств мы разделили исследования на 2 группы: с длительностью менее 1 года (включительно) и длительностью 2–4 года.

На рис. 2 представлен метаанализ 3 исследований профилактических вмешательств длительностью 1 год и менее [17, 20, 22]. Публикационное смещение не выражено (рис. 2А). Эффекты в исследованиях разнонаправлены и высокогетерогенны, в связи с чем применялась модель случайных эффектов. Метаанализ не выявил эффект таких вмешательств (95% ДИ для итоговой разности средних изменений ИМТ включает ноль).

В этот метаанализ невозможно было включить результаты еще одного РКИ с высоким риском систематических смещений Brandstetter 2012 [27], т.к. в публикации отсутствует информация об эффектах в группах и доступна лишь разность средних значений ИМТ и ее 95% ДИ к окончанию периода наблюдения: $-0,06$, 95% ДИ $[-0,21; 0,10]$. Таким образом, результаты исследования [27] также демонстрируют отсутствие статистически значимых различий между группой вмешательства и группой сравнения в показателе изменения ИМТ к одному году наблюдения, т.е. являются согласованными с результатами выполненного нами метаанализа (95% ДИ также включает ноль).

На рис. 3 представлен метаанализ 5 исследований профилактических вмешательств длительностью

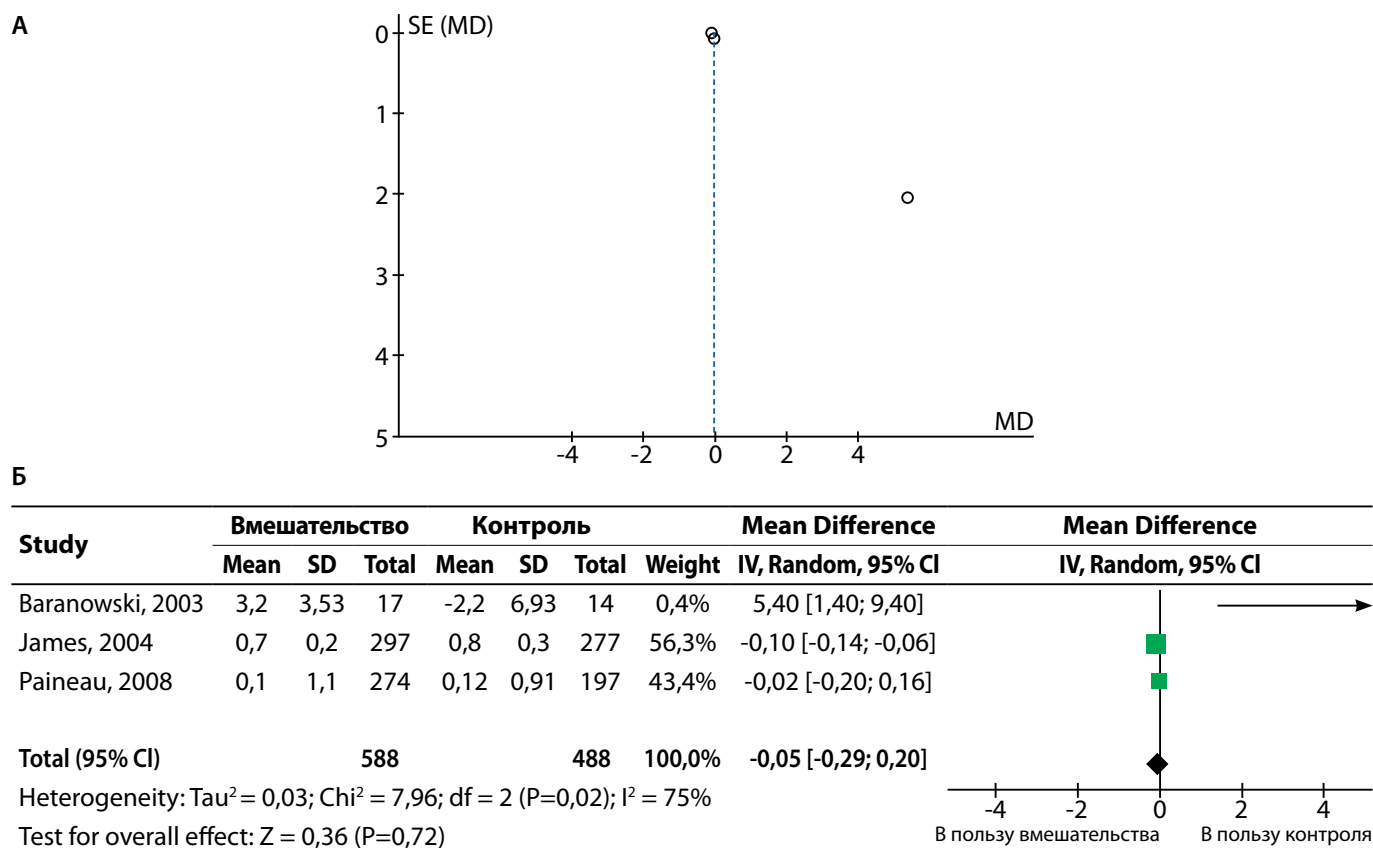


Рисунок 2. Метаанализ изменения индекса массы тела при применении профилактических вмешательств длительностью до 1 года. А – воронкообразный график для оценки публикационного смещения; Б – собственно метаанализ.

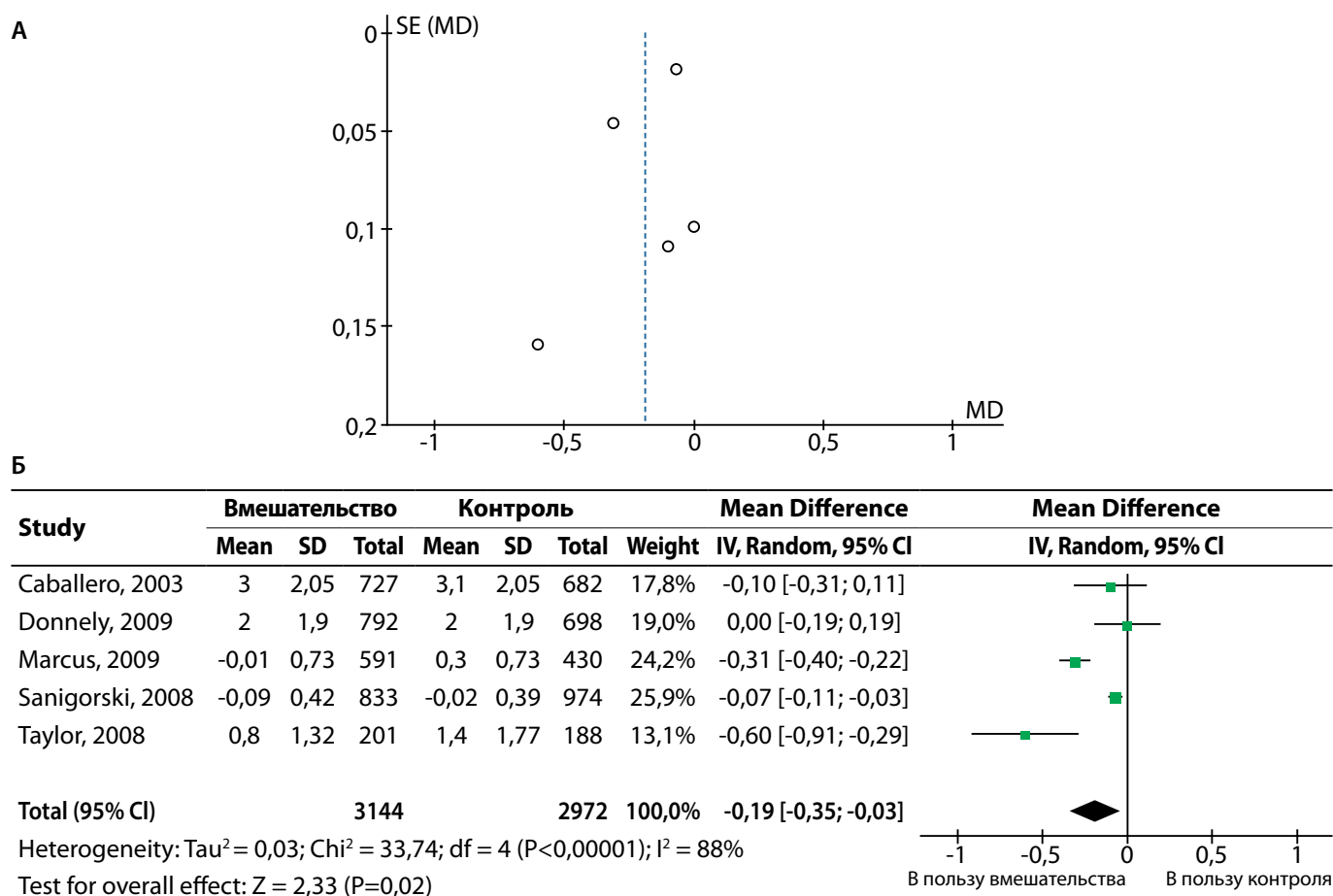


Рисунок 3. Метаанализ изменения индекса массы тела при применении профилактических вмешательств длительностью 2–4 года. А – воронкообразный график для оценки публикационного смещения; Б – собственно метаанализ.

от 2 до 4 лет [18, 19, 21, 23, 24]. Публикационное смещение не выражено (рис. 3А). В этом случае эффекты однонаправлены, однако гетерогенность эффектов также высокая, поэтому вновь была использована модель случайных эффектов. В трех исследованиях был выявлен статистически значимый эффект вмешательства, а в двух исследованиях – нет, при этом метаанализ выявил наличие статистически значимого эффекта вмешательства величиной $-0,19$, 95% ДИ $[-0,35; -0,03]$, хотя верхняя граница его 95% ДИ и близка к нулю.

Результаты этого выполненного нами метаанализа не согласуются с результатами РКИ Magnusson 2012 с высоким риском систематических смещений [28], детальные результаты которого также не были приведены в СО и были извлечены нами из оригинальной публикации лишь в виде разности средних значений ИМТ и ее 95% ДИ к окончанию периода наблюдения: $0,31$, 95% ДИ $[-0,16; 0,78]$. Таким образом, статистически значимые различия между группами к окончанию периода наблюдения 2 года в данном РКИ выявлены не были.

На рис. 4 представлен метаанализ 2 исследований лечебных немедикаментозных вмешательств, применявшихся к детям с ожирением [25, 26]. Публикационное смещение не выражено (рис. 4А). Следует отметить, что в одном исследовании отсутствовали статистически значимые различия между группой вмешательства и группой сравнения, а в другом исследовании (меньшем по числу наблюдений) такие различия были выявлены. При объединении результатов этих исследований в метаанализе эффект не выявлен (95% ДИ включает ноль).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для оценки роли профилактических и лечебных (немедикаментозных) мероприятий в снижении встречаемости избыточной массы и ожирения у детей (7–8 лет жизни) проанализированы все СО ($n=31$) Кокрейновской библиотеки, содержащие проспективные сравнительные исследования. Просмотрено 296 исследований, входящих в отобранные 4 СО, 12 из которых включены в метаанализ. Изучены не только результаты разнообразных коррекционных вмешательств, направленных как на изменение условий внешней среды (школы, дошкольные учреждения), так и на коррекцию образа жизни в семье, но и оценена их эффективность.

Известно, что по мере взросления детей повышается и заболеваемость ожирением, достигая пика дебюта к 7–8 годам жизни [7, 10–12, 31]. Также с возрастом снижается эффективность принимаемых мер по борьбе с ожирением [12]. Так, согласно данным Кокрейновского систематического обзора 2019 г., профилактические мероприятия по рационализации питания и физической активности приводят к более значимому снижению ИМТ у детей до 12 лет жизни, нежели в более старшем возрасте [16]. Поэтому для минимизации влияния метаболических, физиологических и психосоциальных различий для анализа нами была выбрана одна препубертатная возрастная группа детей (7–8 лет).

Эффекты от профилактических и лечебных воздействий оценивались отдельно. По результатам проведенного сравнительного анализа было выявлено, что лечение (немедикаментозное) ожирения у детей

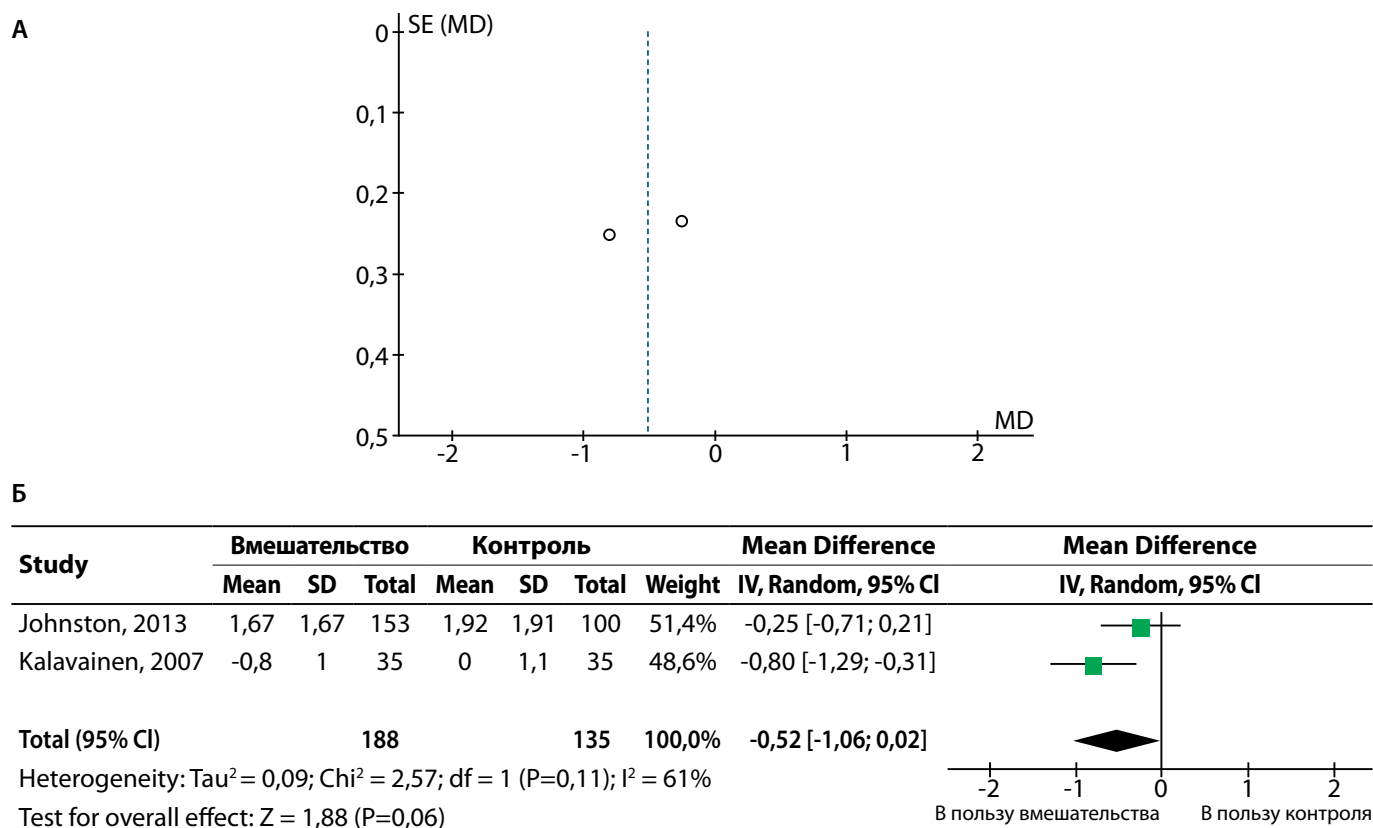


Рисунок 4. Метаанализ изменения индекса массы тела в период 0,5–2 года, лечебные вмешательства. А – воронкообразный график для оценки публикационного смещения; Б – собственно метаанализ.

неэффективно, в отличие от профилактики, эффективность которой зависит от длительности воздействий. Эти результаты согласуются с данными исследований, показывающих слабый или умеренный краткосрочный эффект лечения ожирения у детей [14, 32]. Также немедикаментозные вмешательства в анализируемых нами исследованиях отличались однонаправленностью воздействий [25, 26], носящих просветительский и образовательный характер.

Положительные результаты по снижению ИМТ по результатам нашего метаанализа были выявлены в исследованиях с превентивными вмешательствами продолжительностью более 2 лет и не отмечены при длительности профилактических мероприятий до 1 года. При изучении исследований, суммарно показавших свою эффективность ($n=5$), было выявлено, что они были в основном направлены на изменение окружающей школьной среды. Так как большую часть времени дети проводят в образовательных учреждениях, школа может являться идеальной средой для борьбы с детским ожирением, оказывая влияние на рацион питания, характер физической активности, информированность о здоровом образе жизни детей и их семей. Действительно, многие школьные программы показывают свою эффективность в профилактике детского ожирения.

Однако только в 3 исследованиях [21, 23, 24] из 5 был выявлен статистически значимый эффект от принимаемых превентивных мер, что не повлияло тем не менее на общий положительный результат метаанализа. Эффективность вмешательств в этих работах может объясняться широкой разнонаправленностью оказываемых воздействий. Действительно, многие исследования свидетельствуют о преимуществах комплексных мер в отличие от мононаправленного воздействия на профилактику детского ожирения [19], что объясняется самим этиопатогенезом ожирения, являющимся мультифакторным заболеванием.

В работе Marcus (Швеция) в течение 4 лет уделялось внимание непосредственному изменению нескольких звеньев в школьной среде: физической активности (увеличение продолжительности ежедневной физической активности на 30 минут, сокращение экранного времени до 30 минут в день), рациональному питанию (увеличение потребления разнообразных овощей, замена белого хлеба на цельнозерновой, сокращение содержания сахара в школьных обедах и полдниках за счет исключения из меню сладких напитков, соков, десертов, снижение содержания жира животного происхождения, в том числе в молочных продуктах), информированности и настороженности населения и работников школ по вопросам ожирения (дважды в год родители учащихся получали информационные бюллетени, проводились встречи с обученным школьным персоналом каждую четверть, школьные медсестры проходили обучение аспектам ожирения) [21]. Превентивная программа Sanigirski (Австралия) включала в себя не только комплексные школьные мероприятия, но и тесные взаимодействия с семьями учащихся [23]. В работе Taylor R.W. особое внимание уделялось внеклассной физической активности, наряду с изменением пищевого рациона [24].

Важности физической активности в вопросах профилактики ожирения у детей уделяется особое внимание. Так, согласно результатам Кокрейновского метаанализа 2019 г., именно физическая активность позволила снизить риск развития ожирения в возрастной группе детей от 6 до 12 лет [11]. Эти результаты подтверждаются и данными других работ, показывающих ведущую роль физической активности в борьбе с ожирением у детей [33, 34]. В исследованиях с отсутствием статистически значимого эффекта вмешательств [18, 19] оптимизация физической нагрузки также была включена в превентивную программу, но в работе Caballero она являлась единственной стратегией (продолжительность не более 150 мин в неделю), а в исследовании Donnelly [19] характеризовалась небольшой длительностью (не более 90 мин в неделю) и отсутствием поддержания внеклассной физической активности (занятия физкультурой были включены только в школьные уроки). В исследовании Marcus C. [21], показавшем свою эффективность в снижении детского ожирения, ежедневная продолжительность физических нагрузок в школе была увеличена дополнительно на 30 минут, а длительность компьютерных игр ограничена до 30 минут в день. В работах с положительным эффектом от вмешательств Taylor [24] и Sanigorski [23], помимо занятий физкультурой в школе, поощрялась и была увеличена внеклассная двигательная активность, в том числе в игровой форме. Компонент удовольствия в физической активности может играть важную роль в успешности мер в профилактике ожирения, что хорошо показано в работе Liu Z. и созвучно с результатами других исследований, показывающих, что сниженная мотивация и удовольствие от физической активности являются барьером для занятий физкультурой [34].

У настоящего метаанализа существует ряд методологических ограничений, вследствие которых его результаты необходимо интерпретировать с осторожностью:

- использование вторичных источников информации для поиска оригинальных публикаций;
- отсутствие исследований высокого методологического качества;
- несогласованность результатов отдельных исследований, наличие статистической гетерогенности;
- использование средних при невозможности убедиться в нормальности распределения данных (в оригинальных публикациях данные о том, что признаки распределены нормально, не представлены);
- включение в один анализ исследований с различными вмешательствами и периодами наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика избыточного веса и ожирения путем рекомендаций модификации образа жизни эффективна (разница в снижении ИМТ $-0,19$, 95% ДИ $[-0,35; -0,03]$ по сравнению с отсутствием вмешательства) у детей 7–8 лет в случае их применения в течение 2–4 лет, но не в течение одного года и менее, однако эти результаты получены в исследованиях с высоким и средним риском систематических смещений. Эффект немедикаментозных вмешательств у детей с избыточным весом или ожирением не выявлен. Несмотря на ограничения

нашего исследования, можно заключить, что применение комплексных превентивных мер длительностью не менее 2 лет у детей препубертатного возраста (7–8 лет) показывает свою эффективность в снижении распространенности детского ожирения, в отличие от лечебных мероприятий. Эта информация может быть полезна для научных, образовательных, государственных организаций, семей, гражданского общества. Проблема детского ожирения с каждым годом все больше приобретает характер эпидемии, остановить которую можно только начав с ранней профилактики. Сложность проблемы ожирения требует комплексного подхода с привлечением всех сфер общества.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. В.К. Федяева – получение и анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Е.А. Богова – интерпретация результатов, редактирование статьи; В.А. Петеркова – разработка концепции исследования, редактирование статьи; О.Ю. Реброва – разработка дизайна исследования, редактирование статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32129-3)
2. World Health Organization Europe. The challenge of obesity in the WHO European Region. Fact Sheet EURO/13/05. Copenhagen, Bucharest, 2005 September 12.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., и др. Ожирение у подростков в России // Ожирение и метаболизм. — 2006. — Т. 3. — №4. — С. 30-34. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA, et al. Ozhirenie u podrostkov v Rossii. *Obesity and metabolism*. 2006;3(4):30-34. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5141>
4. Тутельян В.А., Батурин А.К., Конь И.Я., и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2014. — Т. 93. — №5. — С. 28-31. [Tutel'yan VA, Baturin AK, Kon' IY, et al. Rasprostranennost' ozhireniya i izbytochnoy massy tela sredi detskogo naseleniya RF: mul'titsentrovoye issledovanie. *Pediatrrii*. 2014;93(5):28-31. (In Russ.)]
5. Ахмедова Р.М., Софронова Л.В., Трефилов Р.Н. Распространенность и гендерные особенности ожирения у подростков Перми // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т. 13. — №5. — С. 37-41. [Ahmedova RM, Sofronova LV, Trefilov RN. Prevalence and gender characteristics of obesity in adolescents in the city of Perm. *Current pediatrics*. 2014;13(5):37-41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i5.1148>
6. Соболева Н.П., Руднев С.Г., Николаев Д.В., и др. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения // РМЖ. — 2014. — Т. 20. — №4. — С. 4-13. [Soboleva NP, Rudnev SG, Nikolayev DV, et al. The bio-impedance screening of population in health centers: prevalence of surplus body mass and obesity. *RMZh*. 2014;20(4):4-13. (In Russ.)]
7. Павловская Е.В. Коморбидная патология при ожирении у детей: клинко-метаболическая характеристика, оценка эффективности диетотерапии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М.; 2020. [Pavlovskaya EV. Komorbidnaya patologiya pri ozhireнии u detey: kliniko-metabolicheskaya kharakteristika, otsenka effektivnosti dietoterapii. [dissertation] Moscow; 2020. (In Russ.)]
8. MacLean PS, Higgins JA, Giles ED, et al. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obes Rev*. 2015;16 Suppl 1:45-54. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12255>
9. Стародубова А.В. Факторы риска, особенности формирования и течения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ожирением разных возрастных групп и возможности их коррекции: Дис. ... д-ра мед. наук. — М.; 2015. [Starodubova AV. Faktory riska, osobennosti formirovaniya i techeniya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy u zhenshin s ozhireniem raznykh vozzrastnykh grupp i vozmozhnosti ikh korrektsii. [dissertation] Moscow; 2015. (In Russ.)]
10. Камалова А.А. Современные подходы к профилактике ожирения у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2016. — Т. 61. — №6. — С. 43-48. [Kamalova AA. Current approaches to preventing childhood obesity. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(6):43-48. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-43-48>
11. Weihrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann JH. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism*. 2019;92:147-152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.001>
12. Kim J, Must A, Fitzmaurice GM, et al. Incidence and remission rates of overweight among children aged 5 to 13 years in a district-wide school surveillance system. *Am J Public Health*. 2005;95(9):1588-1594. doi: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.054015>
13. Waters E, de Silva-Sanigorski A, Hall BJ, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):CD001871. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001871.pub3>
14. Mead E, Brown T, Rees K, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD012651. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012651>
15. Martin A, Booth JN, Laird Y, et al. Physical activity, diet and other behavioural interventions for improving cognition and school achievement in children and adolescents with obesity or overweight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD009728. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009728.pub4>
16. Brown T, Moore TH, Hooper L, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD001871. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001871.pub4>
17. Baranowski T, Baranowski JC, Cullen KW, et al. The fun, food, and fitness project (FFFP): the Baylor GEMS pilot study. *Ethn Dis*. 2003;13(1 Suppl 1):S30-39.
18. Caballero B, Clay T, Davis SM, et al. Pathways: a school-based, randomized controlled trial for the prevention of obesity in American Indian schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(5):1030-1038. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.5.1030>
19. Donnelly JE, Greene JL, Gibson CA, et al. Physical Activity Across the Curriculum (PAAC): a randomized controlled trial to promote physical activity and diminish overweight and obesity in elementary school children. *Prev Med*. 2009;49(4):336-341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymed.2009.07.022>
20. James J, Thomas P, Cavan D, et al. Preventing childhood obesity by reducing consumption of carbonated drinks: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2004;328(7450):1237. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38077.458438.EE>
21. Marcus C, Nyberg G, Nordenfelt A, et al. A 4-year, cluster-randomized, controlled childhood obesity prevention study: STOPP. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(4):408-417. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.38>
22. Paineau DL, Beaufils F, Boulieu A, et al. Family dietary coaching to improve nutritional intakes and body weight control: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(1):34-43. doi: <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2007.2>
23. Sanigorski AM, Bell AC, Kremer PJ, et al. Reducing unhealthy weight gain in children through community capacity-building: results of a quasi-experimental intervention program, Be Active Eat Well. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(7):1060-1067. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.79>

24. Taylor RW, McAuley KA, Barbezat W, et al. Two-year follow-up of an obesity prevention initiative in children: the APPLE project. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(5):1371-1377. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2007.25749>
25. Kalavainen MP, Korppi MO, Nuutinen OM. Clinical efficacy of group-based treatment for childhood obesity compared with routinely given individual counseling. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(10):1500-1508. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jco.0803628>
26. Johnston CA, Moreno JP, El-Mubasher A, et al. Impact of a school-based pediatric obesity prevention program facilitated by health professionals. *J Sch Health*. 2013;83(3):171-181. doi: <https://doi.org/10.1111/josh.12013>
27. Brandstetter S, Klenk J, Berg S, et al. Overweight prevention implemented by primary school teachers: a randomised controlled trial. *Obes Facts*. 2012;5(1):1-11. doi: <https://doi.org/10.1159/000336255>
28. Magnusson KT, Hrafnkelsson H, Sigurgeirsson I, et al. Limited effects of a 2-year school-based physical activity intervention on body composition and cardiorespiratory fitness in 7-year-old children. *Health Educ Res*. 2012;27(3):484-494. doi: <https://doi.org/10.1093/her/cys049>
29. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2015. — Т. 19. — №1. — С. 9-17. [Rebrova OY, Fedyaeva VK, Khachatryan GR. Adaptation and Validation of the Cochrane Questionnaire to Assess Risks of Bias in Randomized Controlled Trials. *Medical technologies*. 2015;19(1):9-17. (In Russ.)]
30. Training.cochrane.org [Internet]. Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, et al. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [cited 2020 Aug 10]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>.
31. Витебская А.В., Писарева Е.А., Попович А.В. Образ жизни детей и подростков с ожирением. Результаты анкетирования пациентов и их родителей // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13. — №2. — С. 33-40. [Vitebskaya AV, Pisareva EA, Popovich AV. Lifestyle in children and adolescents with obesity: results of the survey of patients and their parents. *Obesity and metabolism*. 2015;13(2):33-40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016233-40>
32. McGovern L, Johnson JN, Paulo R, et al. Treatment of Pediatric Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4600-4605. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2409>
33. Ануфриева Е.В. Основные закономерности формирования, прогнозирования здоровья детей школьного возраста и совершенствование системы медицинского обеспечения в образовательных организациях: Дис. ... д-ра мед. наук. – Екатеринбург; 2019. [Anufrieva EV. Osnovnye zakonomernosti formirovaniya, prognozirovaniya zdorov'ya detey shkol'nogo vozrasta i sovershenstvovanie sistemy meditsinskogo obespecheniya v obrazovatel'nykh organizatsiyakh. [dissertation] Ekaterinburg; 2019. (In Russ.)]
34. Liu Z, Xu HM, Wen LM, et al. A systematic review and meta-analysis of the overall effects of school-based obesity prevention interventions and effect differences by intervention components. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019;16(1):95. doi: <https://doi.org/10.1186/s12966-019-0848-8>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Реброва Ольга Юрьевна**, д.м.н. [Olga Yu. Rebrova, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; eLibrary SPIN: 7360-3254; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Федяева Влада Константиновна [Vlada K. Fediaeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7730-1237>; eLibrary SPIN: 7202-4371; e-mail: vlada.fediaeva@gmail.com

Богова Елена Ахсарбековна, к.м.н. [Elena A. Bogova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7445-4871>; eLibrary SPIN: 2273-4237; e-mail: eabogova@gmail.com

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; email: peterkovava@hotmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Федяева В.К., Богова Е.А., Петеркова В.А., Реброва О.Ю. Метаанализ эффективности вмешательств для профилактики и коррекции избыточного веса и ожирения у детей 7–8 лет // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 115-124. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12120>

TO CITE THIS ARTICLE:

Fediaeva VK, Bogova EA, Peterkova VA, Rebrova OY. Efficacy of interventions for prevention and correction of overweight and obesity in children 7–8 years old: a meta-analysis. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):115-124. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12120>

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР ХРОМОСОМ КАК КРИТЕРИЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ В БАРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© Ф.К. Бекмурзинова^{1*}, О.Б. Оспанов^{2,3}, А.Р. Акильжанова⁴, У.А. Кожамкулов⁴, С.Е. Рахимова⁴

¹Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

²Корпоративный фонд «University Medical Center», Нур-Султан, Казахстан

³Медицинский университет Астана, Нур-Султан, Казахстан

⁴Лаборатория геномной и персонализированной медицины «Национальная Лаборатория Астана» Назарбаев Университета, Нур-Султан, Казахстан

В последние десятилетия неуклонно растет распространенность ожирения в большинстве стран мира. Избыточная масса тела является фактором риска широкого спектра эндокринных, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, метаболических, неопластических и мышечно-скелетных нарушений и заболеваний. Как известно, ожирение – это состояние хронического воспаления и сильного окислительного стресса, что непременно оказывает влияние на длину теломер хромосом. Динамика изменений длины теломер играет решающую роль в регуляции клеточных процессов и клеточных изменений. Повреждение теломер, структур хроматина, помогающих поддерживать стабильность генома, приводит к гибели клеток или к их старению. Однако сведения о том, как изменяется длина теломер после снижения массы тела посредством бариатрических операций, остаются до настоящего времени ограниченными. Существует несколько видов бариатрических операций, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Исходя из этого, возможно, восстановление длины теломер будет отличаться в зависимости от использованной методики. В данном обзоре литературы описываются механизмы укорочения длины теломер лейкоцитов и то, как на это могут повлиять бариатрические операции. Обзор также включает в себя анализ доказательств, связывающих ожирение и ускоренные процессы старения, поскольку они регулируются теломерами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: длина теломер; старение; бариатрическая хирургия; ожирение; метаболический синдром.

THE EVALUATION OF CHROMOSOME TELOMERE LENGTH CHANGE AS A CRITERION OF LIFE EXPECTANCY IN BARIATRIC PRACTICE

© Farida K. Bekmurzinova^{1*}, Oral B. Ospanov^{2,3}, Ainur R. Akilzhanova⁴, Ulan A. Kozhamkulov⁴, Saule E. Rakhimova⁴

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²University Medical Center, Nur-Sultan, Kazakhstan

³Astana Medical University, Nur-Sultan, Kazakhstan

⁴Laboratory of Genomic and Personalized Medicine «National Laboratory Astana» Nazarbayev University, Nur-Sultan, Kazakhstan

In recent decades, the prevalence of obesity has been steadily increasing in most countries of the world. Overweight is a risk factor for a wide range of endocrine, cardiovascular, gastrointestinal, metabolic, neoplastic and musculoskeletal disorders and diseases. As you know, obesity is a state of chronic inflammation and severe oxidative stress, which will certainly affect the length of the chromosome telomeres. The dynamics of telomere length changes plays a decisive role in the regulation of cellular processes and cellular changes. Damage to telomeres, chromatin structures that help maintain the stability of the genome, leads to cell death or aging. However, information on how telomere length changes after weight loss through bariatric surgery remains limited to date. There are several types of bariatric surgery, each of which has its advantages and disadvantages. Based on this, it is possible that the restoration of the telomere length will differ depending on the technique used. This review describes the mechanisms for shortening leukocyte telomeres, and how bariatric surgery can affect this. The review also includes an analysis of evidence linking obesity and accelerated aging processes, as they are regulated by telomeres.

KEYWORDS: telomere length; aging; bariatric surgery; obesity; metabolic syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о продолжительности жизни пациентов с метаболическим синдромом в последние десятилетия является весьма актуальным, поскольку один из главных компонентов данного синдрома, ожирение, значится в списке главных причин преждевременной смертности населения. По данным Всемирной организации здра-

воохранения (ВОЗ), опубликованным в 2016 г., более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточный вес. Из них свыше 650 млн страдали ожирением. Ежегодно в мире от коморбидных ожирению заболеваний умирают около 2,8 млн человек. Темпы увеличения числа больных, страдающих ожирением, настолько велики, что данное заболевание приобретает характер неинфекционной эпидемии. Ожирение является условием, при

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



котором происходит чрезмерное накопление жировой ткани, что может оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье и приводить к уменьшению ожидаемой продолжительности жизни. В соответствии с данными ВОЗ, ожирением обусловлено 44% случаев развития сахарного диабета 2 типа (СД2), 23% ишемической болезни сердца (ИБС) и 7–41% определенных видов рака [1]. Эти расстройства рассматриваются как следствие повышенного окислительного стресса и воспаления в организме.

Увеличение окислительного стресса и воспаления влияет на длину теломер и может ускорить старение, поэтому теломеры являются ключевыми маркерами биологического старения [2]. Они представляют собой специализированные ДНК-белковые структуры, обнаруженные на концах эукариотических хромосом. Длина теломер играет важную роль в регуляции клеточных процессов и клеточной гибели, по состоянию теломер определяют не только продолжительность жизни одной клетки, но и состояние органов, систем и организма в целом.

Целью данного обзора литературы является критическая оценка и обобщение научных знаний о том, как изменяется продолжительность жизни пациентов с метаболическим синдромом после снижения массы тела.

При подготовке литературного обзора нами проведен анализ публикаций за последние 10 лет. Для поиска источников использовали базу данных PubMed, а также сайты издательств Springer и Elsevier для доступа к полнотекстовым версиям статей. Поиск публикаций осуществляли по соответствующим ключевым словам. Для PubMed: telomere length; aging; bariatric surgery; obesity; metabolic syndrome.

ГОМЕОСТАЗ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР

Теломеры представляют собой структуры ДНК, состоящие из тандемных повторов последовательности TTAGGG и ассоциированных белков на концах хромосом человека. ДНК теломер поддерживается высокорегулируемым действием клеточного фермента теломеразы. Посредством этого механизма хромосомная ДНК и гены защищены от повреждений во время процесса деления клетки [3]. Фермент теломеразы – это специфический рибонуклеопротеин клетки, который в конечном счете работает как обратная транскриптаза и принимает участие в синтезе активных центров для связывания теломерной ДНК с теломерными защитными белками.

Удлинение теломер происходит в эмбриональном периоде, когда активен фермент теломеразы и далее остается активным постнатально в клетках зародышевого пути и в некоторых стволовых клетках [4]. Этот процесс может быть активирован в тканях, которые требуют дальнейшего расширения количества клеток, например, в гемопоэтической системе [4]. В исследовании Gadalla et al. [5] наблюдается увеличение выживаемости реципиентов с трансплантацией костного мозга по поводу лечения апластической анемии, когда донорские ткани обладали более длинными теломерами. Это увеличение выживаемости связано с усилением теломерной способности, которая помогла восстановить гемопоэтическую систему.

Как известно, в S-фазу клеточного цикла происходит репликация ДНК, в результате чего каждый раз проис-

ходит недорепликация короткого концевой участка хроматиды. Для того чтобы каждый период репликации не сопровождался потерей значимых последовательностей ДНК, на концах хромосом возникли незначимые последовательности ДНК – теломеры [6]. Укорочение теломер – это механизм, который происходит вследствие нормального деления клеток и репликационного механизма. Данный механизм демонстрируется на опухлевых клетках [7], которые были модифицированы – имели длинные теломеры и высокую активность теломеразы; в лейкоцитах, которые были стимулированы митогеном [8], и в стволовых клетках человека [9]. Таким образом, в норме фермент теломеразы активен только в эмбриональном периоде, далее в постэмбриональном периоде происходит только сокращение длины теломер в процессе репликации.

МЕХАНИЗМЫ УКОРОЧЕНИЯ ТЕЛОМЕР

Теломерная ДНК чувствительна к естественной термальной эрозии за счет различных процессов, включая механизм репликации линейной хромосомной ДНК, которая приводит к уменьшению длины теломер с каждым делением клеток [10], а также процессов, связанных с действием нуклеазы, репликации, рекомбинации ДНК и действием окислительного стресса. Несмотря на то что фермент теломеразы способен противодействовать укорочению длины теломер, активность его обычно отсутствует в нормальных клетках взрослого человека. Когда длина теломер уменьшается до критического значения, это приводит к репликативному старению и гибели клеток [11, 12]. Генетическая предрасположенность к более длинным теломерам связана с повышенным риском развития рака [13–15].

В нескольких независимых исследованиях было показано, что уменьшение длины теломерной ДНК человека связано с широким спектром различных заболеваний и для нескольких возрастных групп больных, где можно прогнозировать будущие риски и исходы, включая смертность.

У пожилых людей происходит укорочение теломер во всех клетках крови, но скорость укорочения у всех разная. Изменение длины теломер с возрастом – нестабильный процесс, так, например, наиболее резкое уменьшение длины в лимфоцитах происходит в течение первого года жизни, затем этот процесс замедляется и приблизительно после 30 лет имеет постоянный уровень [16].

При некоторых генетических заболеваниях человека, таких как синдром Дауна, синдром Ди Джорджи, а также при врожденном дискератозе происходит раннее сокращение длины теломер, и это обусловлено несколькими мутациями в гене субъединицы hTERT теломеразы, которая стабилизирует длину теломер [17, 18].

Имеются данные, где показана роль воздействия стресса и его влияние на быстрое укорочение теломер в клетках, и этот эффект зависел от продолжительности и интенсивности воздействия стресса [19]. Повреждается хромосома, ДНК теломеры, а также уменьшается длина теломеры при оксидативном стрессе, независимо от причин, вызвавших стресс. Стаж курения напрямую влияет на степень укорочения теломер, так, чем стаж

курения больше, тем сильнее происходит сокращение длины теломер в лимфоцитах [20].

Можно сказать, что изменение длины теломер связано с развитием сердечно-сосудистых (ССЗ) и инфекционных заболеваний [21, 22]. Риск смертности от ССЗ у больных с более короткими теломерами в лейкоцитах крови увеличен в 3 раза, а от инфекционных – в 8 раз [23–25]. Такие же риски смертности отмечены при сахарном диабете 2 типа, что также связано с окислительным стрессом, который, в свою очередь, влияет на длину теломер клеток крови [26].

Бесспорно, ожирение влияет на длину теломер и может ускорить процесс старения. Имеется четкая связь между индексом массы тела (ИМТ) и длиной теломер лейкоцитов, которая варьируется в зависимости от возраста. Ожирение рассматривается как основной детерминант в регуляции старения жировой ткани наряду с метаболическими изменениями, такими как повышение провоспалительных цитокинов, развитие инсулинорезистентности, сахарный диабет 2 типа и ССЗ. По результатам исследования [27] становится ясно, что ИМТ имеет значительную корреляцию с длиной теломер у пациентов моложе 60 лет.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ И ДЛИНА ТЕЛОМЕР

Распространенность ожирения связана с возрастающей урбанизацией, снижением физической активности и легкой доступностью высококалорийных продуктов. В связи с этим возникает необходимость поиска эффективных способов снижения массы тела.

Традиционно основным методом лечения ожирения был консервативный, однако данный вид терапии носит непродолжительный характер и малоэффективен. С середины XX в. стали разрабатываться хирургические методы коррекции избыточной массы тела. Бариатрическая хирургия сформировалась как отдельная область знаний. Хирургия ожирения широко признана и является наиболее эффективным видом лечения. Это единственный известный метод, который приводит к значительной потере веса и предотвращает его восстановление. В мировой практике используют десятки различных бариатрических операций. Ежегодно проводится более 500 000 хирургических вмешательств по поводу снижения избыточной массы тела. Из них продольная резекция желудка составляет 49%, гастрощунтирование по Ру – 43% всех выполняемых бариатрических операций [28–30].

Основываясь на исследовании [31], авторы утверждают, что после операции гастрощунтирования по Ру пациенты показали значительное снижение ИМТ, и наблюдалось увеличение длины теломер, а также снижение в них окислительного стресса. Следовательно, данная методика операции улучшает фенотип преждевременного старения.

Caetano de Queiroz и соавт. [32] провели исследование, основанное на наблюдении за 120 пациентами через 2 года после гастрощунтирования по Ру, по результатам которого были доказаны эффективность и безопасность операции в борьбе с ожирением и связанными с ним состояниями. Смертность была равна нулю. Среднее значение потери лишнего веса EWL (Excess Weight Loss) составило 75%. При этом в 4,2% случаях имелись осложнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

После хирургического лечения ожирения пациенты резко теряют массу тела в основном в первые 1–2 года [33]. В результате чего происходит снижение уровня провоспалительных цитокинов [34], что влияет в той или иной степени на длину теломер. В исследовании Formichi et al. выявили уменьшение длины через 1 год после хирургического лечения ожирения [35]. Однако Laimer et al., наоборот, отмечали увеличение длины теломер в течение 10 лет после бариатрической операции [36]. Также удлинение длины теломер через 3–5 лет после операции наблюдали другие авторы [37]. Следовательно, нами в результате анализа литературы были получены противоречивые данные по изменению длины теломер.

Вместе с тем важно отметить, что, по данным литературных источников, ключевой особенностью гастрощунтирования является то, что эта операция позволяет пациентам поддерживать значительное снижение массы тела в долгосрочной перспективе. Однако эффекты бариатрической хирургии не ограничиваются только потерей веса, также отмечается улучшение функции жировой ткани и изменение чувствительности к инсулину [38]. По данным ряда авторов [31], выявляется значительное снижение провоспалительных маркеров, таких как интерлейкин-6 и С-реактивный белок у пациентов через 2 года после операции. Это способствует уменьшению окислительного стресса, что предотвращает преждевременное старение и гибель клеток.

Насколько нам известно, в данный момент в мире нет исследований по изучению изменению длины теломер лейкоцитов после бесстеплерных типов гастрощунтирования, которые могут быть наиболее доступными и вместе с тем не менее эффективными, чем бариатрические и метаболические операции по степлерной технологии [39–40]. Но вместе с тем известно, что такие исследования планируется провести в ближайшие годы [41].

Таким образом, результаты представленного литературного обзора указывают на то, что в настоящее время в мире отмечается глобальная тенденция к росту ожирения, ведется множество исследований по лечению и профилактике осложнений данной патологии.

Проанализировав результаты вышеуказанных исследований, стоит сказать о том, что в настоящий момент имеется недостаточное количество знаний в этой области. В доступной литературе было найдено всего 5 публикаций о том, как изменяется длина теломер лейкоцитов, а следовательно, продолжительность жизни после снижения массы тела посредством бариатрических операций, по итогам которых были получены противоречивые данные. Одни авторы утверждают, что длина теломер не увеличивается, а наоборот, уменьшается вследствие катаболического состояния после снижения массы тела [35]. А немало других авторов, которые считают, что происходит значительное восстановление длины теломер, которое связано с уменьшением окислительного процесса в клетках после бариатрической хирургии [31, 36, 37].

Следовательно, данный аспект диктует необходимость продолжения исследования в этом направлении

с целью выявления изменения длины хромосомных теломер при ожирении в зависимости от степени снижения массы тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе обзора литературы была выявлена патогенетическая значимость длины теломер лейкоцитов в продолжительности жизни пациентов с метаболическим синдромом после бариатрических операций. Также было установлено, что после значительного снижения массы тела наблюдается чаще всего удлинение теломер лейкоцитов. Однако требуются дополнительные исследования, которые могли бы установить влияние снижения массы тела при ожирении на продолжительность жизни и, возможно, раскрыть важные механизмы, лежащие в основе долголетия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Бекмурзинова Ф.К. – сбор, обработка и анализ публикаций, написание основного текста статьи; Оспанов О.Б. – критический пересмотр содержания статьи, написание текста в разделе «Оперативное лечение ожирения и длина теломер», а также раздела «Обсуждение»; Акильжанова А.Р. – редактирование текста статьи в части вопросов, касающихся гомеостаза длины теломер; Кожамкулов У.А. – редактирование текста статьи в части механизмов укорочения длины теломер; Рахимова С.Е. – составление резюме публикации. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014;383(9921):970-983. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61836-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61836-x)
2. Tzanetakou IP, Katsilambros NL, Benetos A, et al. «Is obesity linked to aging?»: adipose tissue and the role of telomeres. *Ageing Res Rev*. 2012;11(2):220-229. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.12.003>
3. Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *J Nutr Biochem*. 2011;22(10):895-901. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.12.001>
4. Reddel RR. Telomere maintenance mechanisms in cancer: clinical implications. *Curr Pharm Des*. 2014;20(41):6361-6374. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612820666140630101047>
5. Gadalla SM, Wang T, Haagenson M, et al. Association between donor leukocyte telomere length and survival after unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation for severe aplastic anemia. *JAMA*. 2015;313(6):594-602. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7>
6. Fasching CL. Telomere length measurement as a clinical biomarker of aging and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(7):443-465. doi: <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1504274>
7. Pickett HA, Cesare AJ, Johnston RL, et al. Control of telomere length by a trimming mechanism that involves generation of t-circles. *EMBO J*. 2009;28(7):799-809. doi: <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.42>
8. Pickett HA, Henson JD, Au AY, et al. Normal mammalian cells negatively regulate telomere length by telomere trimming. *Hum Mol Genet*. 2011;20(23):4684-4692. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr402>
9. Rivera T, Haggbloom C, Cosconati S, Karlseder J. A balance between elongation and trimming regulates telomere stability in stem cells. *Nat Struct Mol Biol*. 2017;24(1):30-39. doi: <https://doi.org/10.1038/nsmb.3335>
10. Blackburn EH. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. *FEBS Lett*. 2005;579(4):859-862. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.11.036>
11. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
12. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet*. 2012;13(10):693-704. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg3246>
13. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*. 2015;350(6265):1193-1198. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aab3389>
14. Bojesen SE, Pooley KA, Johnatty SE, et al. Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. *Nat Genet*. 2013;45(4):371-384, 384e371-372. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2566>
15. Walsh KM, Codd V, Smirnov IV, et al. Variants near TERT and TERC influencing telomere length are associated with high-grade glioma risk. *Nat Genet*. 2014;46(7):731-735. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3004>
16. Aviv A, Chen W, Gardner JP, et al. Leukocyte telomere dynamics: longitudinal findings among young adults in the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 2009;169(3):323-329. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwn338>
17. Nelson ND, Bertuch AA. Dyskeratosis congenita as a disorder of telomere maintenance. *Mutat Res*. 2012;730(1-2):43-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.06.008>
18. Albizua I, Rambo-Martin BL, Allen EG, et al. Association between telomere length and chromosome 21 nondisjunction in the oocyte. *Hum Genet*. 2015;134(11-12):1263-1270. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-015-1603-0>
19. Lin J, Epel E, Blackburn E. Telomeres and lifestyle factors: roles in cellular aging. *Mutat Res*. 2012;730(1-2):85-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.08.003>
20. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005;366(9486):662-664. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66630-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66630-5)
21. Raschenberger J, Kollerits B, Hammerer-Lercher A, et al. The association of relative telomere length with symptomatic peripheral arterial disease: results from the CAVASIC study. *Atherosclerosis*. 2013;229(2):469-474. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.027>
22. Mainous AG, 3rd, Codd V, Diaz VA, et al. Leukocyte telomere length and coronary artery calcification. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):262-267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.047>
23. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*. 2003;361(9355):393-395. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12384-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12384-7)
24. Zanet DL, Thorne A, Singer J, et al. Association between Short Leukocyte Telomere Length and HIV Infection in a Cohort Study: No Evidence of a Relationship With Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2014;58(9):1322-1332. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu051>
25. van de Berg PJ, Griffiths SJ, Yong SL, et al. Cytomegalovirus infection reduces telomere length of the circulating T cell pool. *J Immunol*. 2010;184(7):3417-3423. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903442>
26. Willeit P, Raschenberger J, Heydon EE, et al. Leukocyte telomere length and risk of type 2 diabetes mellitus: new prospective cohort study and literature-based meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):e112483. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112483>
27. Muezzinler A, Mons U, Dieffenbach AK, et al. Body mass index and leukocyte telomere length dynamics among older adults: Results from the ESTHER cohort. *Exp Gerontol*. 2016;74:1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.11.019>
28. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg*. 2015;25(10):1822-1832. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1657-z>
29. Khorgami Z, Andalib A, Corcelles R, et al. Recent National Trends In The Surgical Treatment of Obesity: Sleeve Gastrectomy Dominates. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(6):S6-S8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.10.012>

30. Nicoletti C, Cortes-Oliveira C, Pinhel M, Nonino C. Bariatric Surgery and Precision Nutrition. *Nutrients*. 2017;9(9):974. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9090974>
31. Hohensinner PJ, Kaun C, Ebenbauer B, et al. Reduction of Premature Aging Markers After Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg*. 2018;28(9):2804-2810. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3247-3>
32. Queiroz C, Sallet JA, PG DEBES, et al. Application of BAROS' questionnaire in obese patients undergoing bariatric surgery with 2 years of evolution. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(1):60-64. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.2017v54n1-12>
33. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-234. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12012>
34. Barazzoni R, Palmisano S, Gortan Cappellari G, et al. Gastric bypass-induced weight loss alters obesity-associated patterns of plasma pentraxin-3 and systemic inflammatory markers. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(1):23-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.04.013>
35. Formichi C, Cantara S, Ciulli C, et al. Weight loss associated with bariatric surgery does not restore short telomere length of severe obese patients after 1 year. *Obes Surg*. 2014;24(12):2089-2093. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1300-4>
36. Laimer M, Melmer A, Lamina C, et al. Telomere length increase after weight loss induced by bariatric surgery: results from a 10 year prospective study. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(5):773-778. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.238>
37. Dershem R, Chu X, Wood GC, et al. Changes in telomere length 3-5 years after gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(11):1718-1720. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.156>
38. Frikke-Schmidt H, O'Rourke RW, Lumeng CN, et al. Does bariatric surgery improve adipose tissue function? *Obes Rev*. 2016;17(9):795-809. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12429>
39. Ospanov O, Buchwald JN, Yeleuov G, Bekmurzinova F. Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass with Band-Separated Gastric Pouch (OAGB-BSGP): a Randomized Controlled Trial. *Obes Surg*. 2019;29(12):4131-4137. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04236-1>
40. Ospanov OB. Surgical technique of laparoscopic mini-gastric bypass with obstructive stapleless pouch creation: A case series. *Int J Surg*. 2019;67:70-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.05.011>
41. Ospanov O, Yeleuov G, Kadyrova I, Bekmurzinova F. The life expectancy of patients with metabolic syndrome after weight loss: study protocol for a randomized clinical trial (LIFEXPE-RT). *Trials*. 2019;20(1):202. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3304-9>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Бекмурзинова Фарида Кайратовна**, клинический ординатор [Farida K. Bekmurzinova, resident];
адрес: Россия, 644036, Омск, ул. Мельничная, д. 58В [address: 58V Melnichnaya street, 644036 Omsk, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6634-5728>; eLilbrary SPIN: 7214-9199; e-mail: farida.bariatric@gmail.com

Оспанов Орал Базарбаевич, д.м.н., профессор [Oral B. Ospanov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/000-0002-1840-114X>; eLilbrary SPIN: 9940-6026; e-mail: o_ospanov@mail.ru

Акильжанова Айнура Рахметуловна, д.м.н., профессор [Ainur R. Akilzhanova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>; eLilbrary SPIN: 8870-6389; e-mail: akilzhanova@nu.edu.kz

Кожамкулов Улан Анетович, к.м.н. [Ulan A. Kozhamkulov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9782-7631>;

eLilbrary SPIN: 5253-3270; e-mail: ulan.kozhamkulov@nu.edu.kz

Рахимова Сауле Есламовна, к.б.н. [Saule E. Rakhimova, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>;

eLilbrary SPIN: 3486-4510; e-mail: saule.rakhimova@nu.edu.kz

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бекмурзинова Ф.К., Оспанов О.Б., Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Рахимова С.Е. Оценка изменения длины теломер хромосом как критерий продолжительности жизни в бариатрической практике // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 125-129. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10331>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bekmurzinova FK, Ospanov OB, Akilzhanova AR, Kozhamkulov UA, Rakhimova SE. The evaluation of chromosome telomere length change as a criterion of life expectancy in bariatric practice. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):125-129. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10331>

ЖЕЛУДОЧНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ В СОВРЕМЕННОЙ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

© О.Б. Оспанов^{1,2*}, Г.А. Елеуов², Ф.К. Бекмурзинова²

¹Медицинский университет Астана, Нур-Султан, Казахстан

²Корпоративный фонд «University Medical Center», Нур-Султан, Казахстан

Желудочное шунтирование по методу Ру долгое время считалось золотым стандартом хирургического лечения ожирения и его осложнений. Но в настоящее время это положение оспаривается сторонниками одноанастомозного гастрешунтирования и продольной рукавной резекции желудка. Снижение доли гастрешунтирования в структуре бариатрических операций объясняется технической сложностью, хирургическими и мальабсорбтивными осложнениями. В представленном обзоре отражена основная роль гастрешунтирования как бариатрической операции в лечении ожирения и метаболического синдрома, раскрыты различные варианты технического проведения гастрешунтирования по Ру и альтернативного одноанастомозного желудочного шунтирования. Показаны преимущества и недостатки степлерного и бесстеплерного методов выполнения бариатрических операций. На наш взгляд, одной из перспективных альтернативных концепций хирургического лечения ожирения является бесстеплерное одноанастомозное направление в желудочном шунтировании, но известные бесстеплерные методы несовершенны и небезопасны. Таким образом, исходя из представленного обзора литературы, можно сделать вывод о несовершенстве не только степлерных методов гастрешунтирования, но и бесстеплерного метода. Поэтому необходим дальнейший поиск альтернативных оперативных методов, которые бы позволили снизить вероятность хирургических осложнений, уменьшить затратность бариатрических операций и повысить доступность хирургического лечения ожирения для населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; бариатрическая хирургия; желудочное шунтирование; гастрешунтирование по Ру; мини-гастрешунтирование/одноанастомозное гастрешунтирование.

GASTRIC BYPASS IN MODERN BARIATRIC SURGERY

© Oral B. Ospanov^{1,2*}, Galymzhan A. Yeleuov², Farida K. Bekmurzinova²

¹Astana Medical University, Nur-Sultan, Kazakhstan

²Corporate Foundation «University Medical Center», Nur-Sultan, Kazakhstan

The Roux-en-Y Gastric bypass surgery has long been considered as the «gold standard» method for the surgical treatment of obesity and its complications. But at present, this position is disputed by supporters of one-anastomotic gastric bypass and sleeve gastrectomy. The decrease in the share of gastric bypass in the structure of bariatric operations is explained by technical complexity, surgical and malabsorption complications. This review reflects the main role of gastric bypass as a bariatric surgery in the treatment of obesity and metabolic syndrome, and discloses various options for the technical implementation of gastric bypass surgery according to Roux-en-Y and alternative one-anastomotic gastric bypass surgery. The advantages and disadvantages of the stapler-use and stapleless method for performing bariatric operations are shown. In our opinion, one of the promising alternative concepts for the surgical treatment of obesity is stapleless one-anastomotic direction in gastric bypass surgery, but the known stapleless methods are imperfect and unsafe. Thus, based on the presented literature review, we can conclude that the imperfection of not only the stapler gastric bypass methods, but also the stapleless method. Therefore, a further research is needed for alternative surgical methods that would reduce the likelihood of surgical complications, reduce the cost of bariatric surgery and increase the accessibility of surgical treatment of obesity for the population.

KEYWORDS: obesity; bariatric surgery; gastric bypass; Roux-en-Y gastric bypass; mini gastric bypass - one anastomosis gastric bypass.

ПОИСК И КРИТЕРИИ ОТБОРА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Поиск источников литературы по теме исследования проведен в базах данных Medline (pubmed.org), the Cochrane Library и научной электронной библиотеке (elibrary.ru).

В рассмотрение включались следующие исследования:

- метаанализы, рандомизированные и нерандомизированные контролируемые исследования;
- ключевыми словами на русском языке в поиске являлись: ожирение, бариатрия, желудочное шунтирование, гастрешунтирование по Ру, мини-гастрешунтирование, бесстеплерное гастрешунтирование.
- ключевыми словами на английском языке являлись: obesity, gastric bypass, bariatric surgery, MGB/OAGB, stapleless gastric bypass.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Дополнительным условием отбора первоисточников являлось отражение важных принципиальных деталей проведения желудочного шунтирования, несмотря на длительный срок публикации, ввиду безальтернативности и важности первоисточника для рассматриваемой темы исследования.

МЕСТО ЖЕЛУДОЧНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

В России с 90-х годов прошлого столетия отмечен значительный интерес к хирургическому лечению ожирения. В работах Ю.И. Седлецкого и других авторов впервые была отмечена высокая эффективность и перспективность данного направления в медицине [1].

Большой вклад в развитие бариатрической и метаболической хирургии не только России, но и в других странах СНГ внес Ю.И. Яшков, который не только адаптировал с коллегами международные стандарты, но способствовал более широкому практическому применению нового хирургического направления [2].

В настоящее время бариатрическая и метаболическая хирургия признана на национальном уровне не только хирургами, но и эндокринологами как один из эффективных методов лечения морбидного ожирения и метаболического синдрома [3].

По мере развития бариатрии менялись взгляды и подходы не только к показаниям и противопоказаниям к хирургическому лечению ожирения, но и предпочтения к выбору хирургического метода [4].

Количество выполняемых операций желудочного шунтирования в мире постоянно увеличивалось до 2008 г., но в последующем их число стало сокращаться в основном в пользу продольной резекции желудка [5]. Вместе с тем в современной бариатрической и метаболической хирургии желудочное шунтирование остается основным типом бариатрических операции [6] и возглавляет список наиболее часто применяемых бариатрических хирургических методов лечения морбидного ожирения [7].

Гастрошунтирование отличается более высокой эффективностью по сравнению с ограниченным только рестриктивным воздействием на желудок других бариатрических вмешательств [8]. При этом следует особо отметить более мягкие негативные недостатки гастрошунтирования, связанные с мальабсорбцией, по сравнению с билиопанкреатическим шунтированием [9]. Поэтому до сегодняшнего дня лапароскопическое гастрошунтирование по методу Ру (Roux-en-Y) остается в разных видах исполнения одним из основных методов в бариатрической и метаболической хирургии [10]. Гастрошунтирование по сравнению с медикаментозным лечением более эффективно и долгосрочно нормализует уровень гликированного гемоглобина, снижает повышенный уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также нормализует уровень артериального давления [11].

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНИЧЕСКОГО ВЫПОЛНЕНИЯ ГАСТРОШУНТИРОВАНИЯ

После предложенных пионерами бариатрической и метаболической хирургии оригинальных операций по снижению массы тела работа исследователей шла над

совершенствованием хирургических подходов и выявлением зависимости результатов бариатрических операций от конкретного технического исполнения. Так, выявлено положительное влияние на результаты бариатрических операций уменьшения объема малого желудка [12] и размера гастроэнтероанастомоза, который, по мнению Mason и других известных хирургов, должен быть небольшим, в среднем 12 мм в диаметре. Все это, по мнению бариатрических хирургов, усиливает рестриктивный компонент, по сути своей, комбинированной (рестриктивно-мальабсорбтивной) бариатрической операции, каковой является шунтирование желудка. Целесообразность небольших размеров гастроэнтероанастомоза доказана при эндоскопическом уменьшении соустья после возврата потерянной избыточной массы тела после гастрощунтирования [13].

Усовершенствованная операция Mason с выполнением дополнительного межкишечного анастомоза, названная в 1977 г. гастрощунтированием по Ру, стала более часто выполняться, чем еюно-илеальное гастрощунтирование [14].

Различают две основные разновидности гастрощунтирования: проксимальное (стандартное) и дистальное [15]. При проксимальном желудочном шунтировании отмеряют длину тонкой кишки от связки Трейца, а при дистальном шунтировании – от илеоцекального угла.

По определению Buchwald, стандартным гастрощунтированием стали считать метод «проксимального» шунтирования по Ру с длиной «алиментарной петли» 75 см, «билиопанкреатической петли» (лимба) не менее 40 см. При этом алиментарная и билиопанкреатическая петли, соединяясь в области межкишечного анастомоза, продолжают до толстого кишечника как «общая петля», образуя Y-образную конфигурацию в проксимальной части тонкой кишки [16]. И в зависимости от проксимального или дистального типа шунтирования длина общей петли может быть от 100 см до 400 см и более. Меньшая длина общей петли приводит к выраженному мальабсорбтивному синдрому с тяжелыми нарушениями [17]. Дистальное гастрощунтирование, как правило, остается операцией резерва при возврате массы тела после проксимального шунтирования и называется дистализацией желудочного шунтирования [18, 19].

Существуют другие разновидности гастрощунтирования в зависимости от техники выполнения и отношения к анатомическим структурам. Например, по отношению алиментарной петли к поперечно-ободочной кишке гастрощунтирование может быть позадиободочным или впередиободочным [20–22]. Данные варианты имеют разную вероятность образования внутренних грыж.

Внутренняя грыжа является вторым наиболее фатальным осложнением желудочного шунтирования после несостоятельности швов и основной причиной кишечной непроходимости (в 42–61% случаев) с последующей спаечной болезнью и стенозом тощей кишки [23–25].

Впередиободочное положение применяется более часто ввиду технической простоты и снижения вероятности внутреннего ущемления органов желудочно-кишечного тракта из-за отсутствия окна в мезоколон. При позадиободочном проведении образуются три брыжеечных дефекта: 1) мезоколический дефект, при котором алиментарная петля проходит мезоколон к малой

части желудка, 2) дефект Петерсена между брыжейкой алиментарной петли и поперечноободочной кишкой и 3) образуется мезомезентериальный дефект в тощей кишке (тощей кишки между брыжейками желудочно-кишечного тракта и билиопанкреатической петли и общей петли). А при методе впередиободочного и впередижелудочного проведения образуются два брыжеечных дефекта: дефект Петерсена и мезомезентериальный дефект [26].

В последние годы выполнение гастрешунтирования по Ру в стандартном варианте выполняется все реже. Опытные бариатрические хирурги подходят индивидуально к технике выполнения гастрешунтирования, например к выбору длины каждой петли, и используют свой опыт для максимального достижения результата бариатрической операции в зависимости от проблем конкретного пациента [27]. Так, для усиления метаболического компонента гастрешунтирования при сахарном диабете 2-го типа важную роль играет увеличение длины билиопанкреатической петли более 70 см [28–31]. Есть разные мнения в отношении выбора длины общей петли: одни авторы считают, что ее длина после проксимального гастрешунтирования по Ру не влияет существенно на потерю веса [32]; другие хирурги применяют дистальное шунтирование, когда Y-образная конфигурация с межкишечным соустьем находится в дистальной части тонкой кишки, на расстоянии от 100 до 150 от илеоцекального угла [33]. Важно отметить, что более короткая общая петля приводит к существенному возрастанию случаев тяжелой мальабсорбции: гипопротеинемии, анемии и витаминной недостаточности [34]. И поэтому перевод из проксимального в дистальный тип гастрешунтирования показан в первую очередь при недостаточном бариатрическом результате при сверхожирении [35].

С учетом высокой вариабельности длины тонкой кишки от 4 до 9 м, представляется логичным измерять от илеоцекального отдела кишечника оставляемую длину общей петли [36].

Длина алиментарной петли обычно составляет не менее 60–80 см и требуется в основном для профилактики желчного рефлюкса [37]. В плане снижения массы тела короткая (до 40 см) и длинная (до 100 см) длина алиментарной петли по Ру при морбидном ожирении и сверхожирении существенно не влияет на снижение веса [38]. Но есть альтернативное мнение, что при сверхожирении удлинение алиментарной петли увеличивает эффективность бариатрической операции [39, 40].

Для уменьшения вероятности послеоперационной дилатации рекомендуется вертикальное выкраивание малого желудка за счет малой кривизны желудка с выходом на угол Гиса [41]. Замечено, что в связи с высокой и сильной перистальтической активностью пищевода и тонкого кишечника очень короткие размеры малого желудка, менее 5 см, не в состоянии затормозить прохождение пищи обусловленное физическими законами гидродинамики и поэтому снижают рестриктивный эффект гастрешунтирования по Ру [42]. В связи с этим некоторые авторы рекомендуют выполнять длину малой части желудка длиной не менее 8–10 см [43, 44].

С учетом двух физических законов Пуазейля и Лапласа, культю желудка для рестриктивного эффекта стали выполнять со стороны малой кривизны более узкой и длинной [45]. А для профилактики расширения малого

желудочка стали использовать свободно размещающееся силиконовое кольцо длиной 6,5 см по методу Fobi [46]. Это ограничивает расширение малой части желудка на не более 1,9 см внешнего диаметра без эрозии бандажа. При этом размещение кольца рекомендуется на расстоянии 1 см проксимально от гастроэнтероанастомоза [47].

Оригинальная идея Fobi бандажировать желудочное шунтирование с размещением силиконового кольца на малом желудочке для предупреждения его растяжения в будущем доказала эффективность комбинации принципов шунтирования и бандажирования [48]. Наряду с бандажированием при шунтировании для профилактики желудочно-желудочной фистулы Capella предложил еще подшивать к линии степлерной линии тонкую кишку [49]. Ранее предложенная идея Fobi использовать ограничительное кольцо создала новую конструкцию малого желудка, названную Fobi Pouch [50].

Для профилактики повторного набора массы тела и устранения неадекватной потери веса после выполненного гастрешунтирования применяют нерегулируемый бандаж [51] или используют серийно выпускаемый регулируемый желудочный бандаж [52, 53]. Таким образом, для устранения проблемы недостаточной потери массы тела после гастрешунтирования и повторного набора веса для ограничения дилатации малой части желудка также используют различные силиконовые ленты, сетки и кольцевые системы GaBP™ [54–56].

Несмотря на явную целесообразность использования силиконового кольца, большинство хирургов избегают применения бандажирования желудочного шунтирования из-за опасений миграции регулируемого или нерегулируемого бандажа, эрозии бандажа, его инфицирования и стенозирования места размещения кольцевидного инородного материала [57]. Эрозия бандажа при гастрешунтировании возникает в 1–2% случаев и в большинстве случаев может быть устранена эндоскопически [58]. Удаление бандажа из-за стеноза желудка необходимо с частотой до 7% случаев его применения [59].

Регулируемый желудочный бандаж использовался для формирования малого желудка. Так, первое использование регулируемого бандажа описано Himprins и соавт. в 2001 г. При этом к пережатой бандажом верхней части желудка пришивали желудочно-кишечный анастомоз и прошивали степлером приводящее колено с созданием межкишечного соустья в варианте гастрешунтирования по Ру [60]. Furbetta назвал данную методику функциональным желудочным шунтированием. Но уже в 2004 г. группа исследователей, занимавшихся данным направлением, оценив результаты такой технологии, пришли к выводу, что комбинация бандажирования и желудочного шунтирования в настоящее время не рекомендуется [61]. Причинами, обусловившими такой вывод, явились вышеперечисленные принципиальные недостатки бандажирования и в первую очередь нередкие осложнения в виде эрозий бандажа, его смещения. Данные осложнения были обусловлены в первую очередь высоким давлением внутри системы бандажа и ригидностью конструкции. Использование при бандажировании желудка устройств с широким профилем и низким давлением значительно снижает вероятность пролежня (эрозии) бандажом стенки желудка [62].

В 1993 г. американские хирурги Witgrove и Clark выполнили первую операцию лапароскопического шунтирования желудка. В Европе подобную операцию впервые выполнил шведский хирург Lonroth в 1996 г.

В последующем операция гастрощунтирования стала стандартно выполняться лапароскопически, другие усовершенствования были направлены на долгосрочность операции и профилактику возврата потерянного веса.

Таким образом, проблема снижения эффективности бариатрических операций решалась как за счет изменения размеров гастроэнтероанастомоза, длины алиментарной, билиопанкреатической, общей петли, так и за счет применения технических средств профилактики расширения желудочно-кишечного соустья и диаметра отводящей (алиментарной) петли за анастомозом. В ряде модификаций с бандажированием желудочного шунтирования применялся регулируемый бандаж, первоначально предназначенный для операции изолированно-го бандажирования желудка.

ОДНОАНАСТОМОЗНОЕ ГАСТРОШУНТИРОВАНИЕ КАК АЛЬТЕРНАТИВНАЯ МЕТОДИКА ЖЕЛУДОЧНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Как видно из вышеперечисленного, существует множество разновидностей технического исполнения бариатрических операций, в частности желудочного шунтирования.

Особое место в разновидностях гастрощунтирования занимает вариант одноанастомозного гастрощунтирования, или мини-гастрощунтирование.

В настоящее время принято называть данный вид операций как «мини-гастрощунтирование – одноанастомозное гастрощунтирование» (МГШ-ОАГШ), что в оригинальной аббревиатуре пишется как MGB-OAGB [63].

По доводам рабочей группы экспертов Международной федерации хирургии ожирения и метаболических нарушений (IFSO), специально созданной для оценки MGB-OAGB, первоначальное использование слова «мини» в словосочетании «мини-гастрощунтирование» отражало минимально инвазивный подход, используемый для данной операции по сравнению с лапаротомным вариантом. Но, по их мнению, существует риск того, что изолированный термин мини-гастрощунтирование будет неверно истолкован как означающий, что сама операция является минимально травматичной по сравнению с двуханастомозной по Ру – как с точки зрения хирургического риска, так и метаболической выгоды. Операция MGB-OAGB, по мнению экспертов IFSO, является признанной самостоятельной бариатрической/метаболической процедурой и не должна в дальнейшем рассматриваться как исследовательская.

Таким образом, группа экспертов IFSO согласилась с тем, что в стандартной номенклатуре должно быть мини-желудочное шунтирование – одноанастомозное шунтирование желудка (MGB-OAGB), и ответила на поставленный вопрос: является ли MGB-OAGB эффективной и безопасной операцией и следует ли ее рассматривать в качестве хирургического варианта лечения ожирения и болезней обмена веществ?

При этом, как отмечено в документе, названном «IFSO Statement...», такое заявление основано на современных

клинических знаниях, мнениях экспертов и опубликованных статьях в рецензируемых научных изданиях [64].

Большую роль в популяризации метода MGB-OAGB сыграл его разработчик Rutledge из США, который в 1997 г. представил операцию как модификацию операции Бильрот II [65].

В отличие от метода Mason, при мини-желудочном шунтировании создают длинную узкую трубчатую форму желудка вдоль его малой кривизны [66, 67]. Петлю тонкой кишки, отмеряемой от связки Трейца в зависимости от индекса массы тела, анастомозируют с созданной в виде трубки культей желудка в виде гастроэнтероанастомоза. У страдающих ожирением расстояние до связки Трейца должно быть примерно 250 см, у пожилых или вегетарианцев – 180–200 см, а у пациентов с сахарным диабетом II типа без значительного ожирения – 150 см [68].

Из-за многочисленных недостатков первоначального варианта гастрощунтирования по Mason долгое время мини-гастрощунтирование категорически отвергалось большинством хирургов, но благодаря упорству Rutledge и его последователей метод получил достаточно широкое распространение, и в настоящее время суммарный опыт выполнения одноанастомозного гастрощунтирования в мире насчитывает до сотни тысяч наблюдений [69]. В настоящее время только в Азии 15,4% бариатрических операций проводятся с помощью техники MGB/OAGB [70, 71].

В чем секрет успеха? MGB/OAGB, предложенное в качестве альтернативы методу по Ру, благодаря технической простоте становится все популярнее из года в год из-за низкого риска осложнений, более выраженного метаболического воздействия и устойчивой долгосрочной потери веса [72].

При МГШ снижается вероятность образования внутренних грыж, исключаются проблемы, связанные с межкишечным соустьем, и чаще всего, не требуется рутинное пересечение большого сальника [73].

Для борьбы с «ахилесовой пятой» MGB-OAGB в виде желчного энтерогастрального рефлюкса Carbajo предложил антирефлюксную модификацию операции Rutledge с формированием со стороны большой кривизны «шпоры» [74]. Кроме того, для этой же цели Carbajo предложил делать малый желудок как можно дистальнее «вороньей лапки» с определением выкраиваемой длины малого желудка по принципу “as long as possible” (как можно длиннее).

Rutledge позиционирует мини-гастрощунтирование как мальабсорбтивную операцию, поэтому он рекомендует большую ширину гастроэнтероанастомоза, достигающую диаметра 5–6 см, а длину билиопанкреатического лимба – от 200 до 300 см [66].

Напротив, Carbajo рекомендует использовать размер анастомоза диаметром 2–2,5 см и измерять всю длину тонкой кишки, чтобы длина остающейся (общей) петли была 250–300 см [75].

Наибольшей критике подвергается мини-гастрощунтирование из-за повышенной вероятности желчного энтерогастрального рефлюкса, который может стать большой проблемой для пациента и в случае упорного рефлюкса в пищевод, как правило, требует перевода одноанастомозного гастрощунтирования в двуханастомозное с созданием межкишечного соустья и алиментарной петли [76]. Mahawar и соавт. утверждают, что попадание желчи в трубчатую культю желудка, где внутренняя

оболочка представлена эпителием антрального отдела, приспособленного к нередко возникающему в обычном физиологическом состоянии желчному дуодено-гастральному рефлюксу, не увеличивает вероятность язвообразования или ракового перерождения, чем при стандартной резекции желудка по Б2 [77].

И вместе с тем до настоящего время остается множество оппонентов данного одноанастомозного направления гастрощунтирования, не разделяющих преимущества одноанастомозного гастрощунтирования в виде упрощения техники и лучшего метаболического эффекта. Но благодаря положительному метаболическому опыту мини-гастрощунтирования и при гастрощунтировании по Ру стали все чаще выполнять билиопанкреатический лимб (петлю) более длинным с целью усиления метаболического воздействия операции [78]. Кроме того, преимущество мини-гастрощунтирования в виде длинного (не менее 15 см) и узкого малого желудка (пауча), выполненного на желудочном зонде 36Fr, обеспечивающего в целом упрощение операции и уменьшение натяжения тканей в условиях выраженного абдоминального ожирения, используются и при двуханастомозном гастрощунтировании [79].

По-видимому, дискуссия между сторонниками и противниками широкого применения мини-гастрощунтирования еще продолжится. Требуется дальнейшее накопление опыта применения метода MGB-OAGB и тщательный беспристрастный анализ результатов рандомизированных исследований и экспериментальной оценки данного метода.

БЕССТЕПЛЕРНОЕ ГАСТРОШУНТИРОВАНИЕ

Первое бесстеплерное гастрощунтирование с использованием устройства LigaSure проведено Himprins, хирургом из Бельгии, который стал выполнять бесстеплерное гастрощунтирование по Ру. В 2004 г. на конгрессе IFSO в Японии он показал видео с демонстрацией бесстеплерного пересечения желудка и тонкой кишки [80]. Использование устройства Лига Шу позволяло временно создавать герметичность по линии пересечения желудка и кишки, достаточное для поддержания чистоты операционного поля до его прошивания шовным материалом. Таким способом Himprins получилось выполнить серию из 10 лапароскопических операций, в том числе два билиопанкреатических шунтирования, две продольных (слив) резекции желудка и шесть гастрощунтирований по Ру [81].

Бразильский хирург Ramos, также в 2004 г., стал выполнять бесстеплерные гастрощунтирования по Ру по аналогичному методу. Среднее время операции составило 150 минут (100–240) [82].

Выявленные недостатки: 1) этот метод требует новой кривой обучения и доступен только опытным хирургам; 2) сложность юридической защиты хирурга при возникновении осложнения, связанного с несостоятельностью шва, выполненного без использования степлера; 3) электрокоагуляция может вызвать термические и электрические травмы. Преимущества метода: 1) снижается вероятность кровотечений, несостоятельств и свищей, связанных со степлерным (механическим скобочным) швом; 2) снижение стоимости процедуры. Для Бразилии экономия, с учетом использования одноразового устройства аналогичного LigaSure, составляет не менее трех тысяч долла-

ров США [83]. К сожалению, данный бесстеплерный метод не нашел широкого практического применения.

В настоящее время разработана альтернативная концепция бесстеплерного одноанастомозного направления в желудочном шунтировании. Так, предложено лапароскопическое банд-разделенное гастрощунтирование, где малый желудок создают без пересечения стенки полого органа путем пережатия с использованием регулируемого желудочного бандажа, а гастроэнтероанастомоз создают только ручным швом [84]. Кроме того, малый желудок для мини-гастрощунтирования может быть создан с использованием обструктивной гастропластики со стороны большой кривизны желудка без использования степлерного шва и регулируемого или нерегулируемого желудочного бандажа [85–86].

Таким образом, благодаря усовершенствованному гастрощунтированию с превосходными результатами на смену периоду мальабсорбтивных бариатрических вмешательств с «тонкокишечным шунтированием 50-х годов 20-го столетия» пришло время комбинированных мальабсорбтивно-рестриктивных вмешательств, начиная с «открытого желудочного шунтирования 60-х годов данного столетия» до «эры лапароскопического гастрощунтирования» в 90-е годы. Гастрощунтирование было признано в дальнейшем золотым стандартом бариатрической операции.

В отличие от США, где ежегодно стало выполняться до 200 тыс. гастрощунтирований в год, в Европе, более осторожной в плане инвазивности в бариатрии, широко применялось бандажирование желудка, место которого все активнее занимает продольная рукавная резекция желудка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на увеличение в последние годы доли продольной резекции желудка в структуре бариатрических операций, желудочное шунтирование по Ру все еще остается золотым стандартом в хирургии снижения веса.

Количество MGB-OAGB уверенно растет не только в странах Юго-Восточной Азии, но и в Европе и на других континентах.

Новые исследования и разработки в бариатрической хирургии, а так же более превосходные результаты гастрощунтирования по сравнению с «чисто» рестриктивными бариатрическими операциями, по-видимому, приведут в ближайшие годы к увеличению числа желудочных шунтирований в странах СНГ для лечения морбидного ожирения. В данных странах из-за доступности перспективным направлением может стать одноанастомозный бесстеплерный тип гастрощунтирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование, подготовка и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Седлецкий Ю.И., Мирчук К.К. Хирургическое лечение ожирения. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 1996. — Т. 155. — №6. — С. 100-104. [Sedletskiy YI, Mirchuk KK. Khirurgicheskoe lechenie ozhireniya. *Vestn Khir Im I Grek*. 1996;155(6):100-104. (In Russ.)]
2. Яшков Ю.И. Стандарты в бариатрической и метаболической хирургии (по материалам международных согласительных конференций). // Ожирение и метаболизм. — 2008. — Т. 5. — №3. — С. 17-21. [Yashkov YI. Standarty v bariatricheskoj i metabolicheskoy khirurgii (po materialam mezhdunarodnykh soglasitel'nykh konferentsiy). *Obesity and metabolism*. 2008;5(3):17-21. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5332>
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15. — №1. — С. 53-70. [Dedov II, Mel'nicenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)]
4. Неймарк А.Е., Седлецкий Ю.И., Анисимова К.А. Метаболические эффекты бариатрических операций. // Вестник хирургии имени ИИ Грекова. — 2013. — Т. 172. — №6. — С. 104-107. [Neimark AE, Sedletskii YI, Anisimova KA. Metabolicheskie efekty bariatricheskikh operatsii. *Vestn Khir Im I Grek*. 2013;172(6):104-107. (In Russ.)]
5. Яшков Ю.И., Луцевич О.Э., Бордан Н.С., Ивлева О.В. Продольная резекция желудка при ожирении-результаты 5-летних наблюдений. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. — 2016. — Т. 4. — №1. — С. 27-37. [Yashkov YI, Lutsevich OE, Bordan NS, Ivleva OV. Sleeve gastrectomy for morbid obesity - results of 5-year observation. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo*. 2016;4(1):27-37. (In Russ.)]
6. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obes Surg*. 2009;19(12):1605-1611. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-009-0014-5>
7. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, Endoluminal, and Revisional Procedures. *Obes Surg*. 2018;28(12):3783-3794. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3450-2>
8. Феденко В.В., Евдошенко В.В., Курганов И.А., и др. Сравнительный анализ эффективности лапароскопической рукавной резекции желудка и лапароскопического желудочного шунтирования у больных с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе. // Эндоскопическая хирургия. — 2016. — Т. 22. — №2. — С. 21-31. [Fedenko VV, Evdoshenko VV, Kurganov IA, et al. Comparative analysis of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2016;22(2):21-31. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/endoskop20162221-31>
9. Sudan R, Jacobs DO. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surg Clin North Am*. 2011;91(6):1281-1293, ix. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2011.08.015>
10. Цветков Б.Ю., Степанов Д.Ю., Мешков С.В., Соколов А.Б., и др. Сравнение различных модификаций лапароскопического гастрошунтирования при лечении патологического ожирения // Московский хирургический журнал. — 2008. — №4. — С. 27-28. [Tsvetkov BY, Stepanov DY, Meshkov SV, Sokolov AB, et al. Sravnenie razlichnykh modifikatsiy laparoskopicheskogo gastroshuntirovaniya pri lechenii patologicheskogo ozhireniya. *Moskovskiy khirurgicheskij zhurnal*. 2008;(4):27-28. (In Russ.)]
11. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(21):2240-2249. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.5835>
12. Mason EE, Printen KJ, Hartford CE, Boyd WC. Optimizing results of gastric bypass. *Ann Surg*. 1975;182(4):405-414. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-197510000-00006>
13. Jirapinyo P, Dayyeh BK, Thompson CC. Gastrojejunal anastomotic reduction for weight regain in roux-en-y gastric bypass patients: physiological, behavioral, and anatomical effects of endoscopic suturing and sclerotherapy. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(10):1810-1816. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.09.036>
14. Griffen WO, Jr, Young VL, Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. *Ann Surg*. 1977;186(4):500-509. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-197710000-00012>
15. Svanevik M, Risstad H, Hofso D, et al. Perioperative Outcomes of Proximal and Distal Gastric Bypass in Patients with BMI Ranged 50-60 kg/m(2)—A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Obes Surg*. 2015;25(10):1788-1795. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1621-y>
16. Buchwald H. Buchwald's Atlas of Metabolic and Bariatric Surgical Techniques and Procedures. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012.
17. Stefanidis D, Kuwada TS, Gersin KS. The importance of the length of the limbs for gastric bypass patients—an evidence-based review. *Obes Surg*. 2011;21(1):119-124. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-010-0239-3>
18. Яшков Ю.И., Седлецкий Ю.И., Василевский Д.И., и др. Повторные вмешательства в бариатрической хирургии. // Педтатр. — 2019. — Т. 10. — №3. — С. 81-91. [Yashkov YI, Sedletskiy YI, Vasilevskiy DI, et al. Revision procedures in bariatric surgery. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(3):81-91. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/ped10381-91>
19. Sugerman H. Conversion of proximal to distal gastric bypass for failed gastric bypass for superobesity. *J Gastrointest Surg*. 1997;1(6):517-524. doi: [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(97\)80067-4](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(97)80067-4)
20. Escalona A, Devaud N, Perez G, et al. Antecolic versus retrocolic alimentary limb in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a comparative study. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3(4):423-427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2007.04.005>
21. Фишман М.Б. Модифицированный метод операции лапароскопического желудочного шунтирования. // Вестник хирургии имени ИИ Грекова. — 2017. — Т. 176. — №2. — С. 100-106. [Fishman MB. Modified method of laparoscopic gastric bypass surgery. *Vestn Khir Im I Grek*. 2017;176(2):100-106. (In Russ.)]
22. Фишман М.Б., Седов В.М., Куприн П.Е., и др. Хирургические технологии в лечении больных с метаболическим синдромом. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2011. — Т. 4. — №2. — С. 247-251. [Fishman MB, Sedov VM, Kuprin PE, et al. Surgical technologies in treatment of patients with a metabolic syndrome. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2011;4(2):247-251. (In Russ.)]
23. Nguyen NT, Huerta S, Gelfand D, et al. Bowel obstruction after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2004;14(2):190-196. doi: <https://doi.org/10.1381/096089204322857546>
24. Husain S, Ahmed AR, Johnson J, et al. Small-bowel obstruction after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: etiology, diagnosis, and management. *Arch Surg*. 2007;142(10):988-993. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.142.10.988>
25. Koppman JS, Li C, Gandsas A. Small bowel obstruction after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a review of 9,527 patients. *J Am Coll Surg*. 2008;206(3):571-584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.10.008>
26. Rondelli F, Bugiantella W, Desio M, et al. Antecolic or Retrocolic Alimentary Limb in Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass? A Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2016;26(1):182-195. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1918-x>
27. Nergaard BJ, Leifsson BG, Hedenbro J, Gislason H. Gastric bypass with long alimentary limb or long pancreato-biliary limb—long-term results on weight loss, resolution of co-morbidities and metabolic parameters. *Obes Surg*. 2014;24(10):1595-1602. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1245-7>
28. Юдин В.А., Мельников А.А., Мельникова И.А. Сравнение результатов хирургического лечения больных морбидным ожирением. // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. — 2015. — №4. — С. 68-76. [Yudin VA, Melnikov AA, Melnikova IA. Comparison of results 2 of surgical treatment of patients with morbid obesity. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii*. 2015;(4):68-76. (In Russ.)]
29. Berends F, Boerboom A, Aarts E, et al. A Longer Biliopancreatic Limb in Roux-en-Y Gastric Bypass Improves Weight Loss in the First Years After Surgery: Results of a Randomized Controlled Trial. *Obes Surg*. 2018;28(12):3744-3755. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3421-7>

30. Choban PS, Flancbaum L. The effect of Roux limb lengths on outcome after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized clinical trial. *Obes Surg.* 2002;12(4):540-545. doi: <https://doi.org/10.1381/096089202762252316>
31. Pinheiro JS, Schiavon CA, Pereira PB, et al. Long-long limb Roux-en-Y gastric bypass is more efficacious in treatment of type 2 diabetes and lipid disorders in super-obese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(4):521-525; discussion 526-527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2007.12.016>
32. Navez B, Thomopoulos T, Stefanescu I, Coubeau L. Common Limb Length Does Not Influence Weight Loss After Standard Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2016;26(8):1705-1709. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1992-0>
33. Christou NV, Look D, Maclean LD. Weight gain after short- and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg.* 2006;244(5):734-740. doi: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000217592.04061.d5>
34. Fobi MA, Lee H, Igwe D, Jr, et al. Revision of failed gastric bypass to distal Roux-en-Y gastric bypass: a review of 65 cases. *Obes Surg.* 2001;11(2):190-195. doi: <https://doi.org/10.1381/096089201321577866>
35. Sugerman H. Conversion of proximal to distal gastric bypass for failed gastric bypass for superobesity. *J Gastrointest Surg.* 1997;1(6):517-524. doi: [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(97\)80067-4](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(97)80067-4)
36. Savassi-Rocha AL, Diniz MTC, Savassi-Rocha PR, et al. Influence of Jejunioileal and Common Limb Length on Weight Loss Following Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2008;18(11):1364-1368. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9475-1>
37. Swartz DE, Mobley E, Felix EL. Bile reflux after Roux-en-Y gastric bypass: an unrecognized cause of postoperative pain. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(1):27-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.10.009>
38. Christou NV, Look D, Maclean LD. Weight gain after short- and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg.* 2006;244(5):734-740. doi: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000217592.04061.d5>
39. Orci L, Chilcott M, Huber O. Short versus long Roux-limb length in Roux-en-Y gastric bypass surgery for the treatment of morbid and super obesity: a systematic review of the literature. *Obes Surg.* 2011;21(6):797-804. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0409-y>
40. Nelson WK, Fatima J, Houghton SG, et al. The malabsorptive very, very long limb Roux-en-Y gastric bypass for super obesity: results in 257 patients. *Surgery.* 2006;140(4):517-522, discussion 522-513. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.06.020>
41. Torres JC, Oca CF, Garrison RN. Gastric bypass: Roux-en-Y gastrojejunostomy from the lesser curvature. *South Med J.* 1983;76(10):1217-1221.
42. Stubbs RS, Sarvepalli R. What makes a gastric bypass a good gastric bypass? Opinion and hypothesis. *World J Surg Proced.* 2014;4(2):48-54.
43. Capella JF, Capella RF. An assessment of vertical banded gastroplasty-Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of morbid obesity. *Am J Surg.* 2002;183(2):117-123. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00871-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00871-6)
44. White S, Brooks E, Jurikova L, Stubbs RS. Long-term outcomes after gastric bypass. *Obes Surg.* 2005;15(2):155-163. doi: <https://doi.org/10.1381/0960892053268282>
45. Capella RF, Iannace VA, Capella JF. An analysis of gastric pouch anatomy in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2008;18(7):782-790. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9303-z>
46. Fobi M. Why the Operation I Prefer is Silastic Ring Vertical Gastric Bypass. *Obes Surg.* 1991;1(4):423-426. doi: <https://doi.org/10.1381/096089291765560854>
47. Stubbs RS, O'Brien I, Jurikova L. What ring size should be used in association with vertical gastric bypass? *Obes Surg.* 2006;16(10):1298-1303. doi: <https://doi.org/10.1381/096089206778663661>
48. Fobi M, Conference ABSC. Banded gastric bypass: combining two principles. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1(3):304-309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2005.03.002>
49. Capella RF, Capella JF, Mandec H, Nath P. Vertical Banded Gastroplasty-Gastric Bypass: preliminary report. *Obes Surg.* 1991;1(4):389-395. doi: <https://doi.org/10.1381/096089291765560782>
50. Fobi MA, Lee H. The surgical technique of the Fobi-Pouch operation for obesity (the transected silastic vertical gastric bypass). *Obes Surg.* 1998;8(3):283-288. doi: <https://doi.org/10.1381/09608929876554485>
51. Dapri G, Cadiere GB, Himpens J. Laparoscopic placement of non-adjustable silicone ring for weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2009;19(5):650-654. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9807-9>
52. Bessler M, Daud A, DiGiorgi MF, et al. Adjustable gastric banding as a revisional bariatric procedure after failed gastric bypass. *Obes Surg.* 2005;15(10):1443-1448. doi: <https://doi.org/10.1381/096089205774859173>
53. Dillemans B, Van Cauwenberge S, Agrawal S, et al. Laparoscopic adjustable banded roux-en-y gastric bypass as a primary procedure for the super-super-obese (body mass index > 60 kg/m(2)). *BMC Surg.* 2010;10:33. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2482-10-33>
54. Arceo-Olaiz R, Espana-Gomez MN, Montalvo-Hernandez J, et al. Maximal weight loss after banded and unbanded laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(4):507-511. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2007.11.006>
55. Gumbs AA, Margolis B, Bessler M. Laparoscopic banded-Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2006;2(3):408-409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2006.03.018>
56. Lemmens L, Karcz WK, Bukhari W, et al. Banded gastric bypass - four years follow up in a prospective multicenter analysis. *BMC Surg.* 2014;14:88. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2482-14-88>
57. Karcz WKBT, Marjanovic G, Kuesters S. To have or not to have the ring: early and late surgical complications after banded Roux-en-Y gastric bypass. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2008;3(2):53-65.
58. Fobi M, Lee H, Igwe D, et al. Band erosion: incidence, etiology, management and outcome after banded vertical gastric bypass. *Obes Surg.* 2001;11(6):699-707. doi: <https://doi.org/10.1381/09608920160558632>
59. White S, Brooks E, Jurikova L, Stubbs RS. Long-term outcomes after gastric bypass. *Obes Surg.* 2005;15(2):155-163. doi: <https://doi.org/10.1381/0960892053268282>
60. Himpens JM, Rogge F, Leman G, Sonnevile T. Laparoscopic inflatable band with Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2001;11(4):528-531. doi: <https://doi.org/10.1381/096089201321209477>
61. Greve JW, Furbetta F, Lesti G, et al. Combination of laparoscopic adjustable gastric banding and gastric bypass: current situation and future prospects -- routine use not advised. *Obes Surg.* 2004;14(5):683-689. doi: <https://doi.org/10.1381/096089204323093499>
62. Ceelen W, Walder J, Cardon A, et al. Surgical treatment of severe obesity with a low-pressure adjustable gastric band: experimental data and clinical results in 625 patients. *Ann Surg.* 2003;237(1):10-16. doi: <https://doi.org/10.1097/00000658-200301000-00002>
63. Musella M, Milone M. Still «controversies» about the mini gastric bypass? *Obes Surg.* 2014;24(4):643-644. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1193-2>
64. De Luca M, Tie T, Ooi G, et al. Mini Gastric Bypass-One Anastomosis Gastric Bypass (MGB-OAGB)-IFSO Position Statement. *Obes Surg.* 2018;28(5):1188-1206. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3182-3>
65. Rutledge R. The mini-gastric bypass: experience with the first 1,274 cases. *Obes Surg.* 2001;11(3):276-280. doi: <https://doi.org/10.1381/096089201321336584>
66. Rutledge R, Kular K, Manchanda N. The Mini-Gastric Bypass original technique. *Int J Surg.* 2019;61:38-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.10.042>
67. Rutledge R, Walsh TR. Continued excellent results with the mini-gastric bypass: six-year study in 2,410 patients. *Obes Surg.* 2005;15(9):1304-1308. doi: <https://doi.org/10.1381/096089205774512663>
68. Rutledge R. The mini-gastric bypass: experience with the first 1,274 cases. *Obes Surg.* 2001;11(3):276-280. doi: <https://doi.org/10.1381/096089201321336584>
69. Deitel M, Hargroder D and Peraglie C. Mini-Gastric Bypass for Bariatric Surgery Increasing Worldwide. *Austin J Surg.* 2016;3(3):1092. doi: <https://doi.org/10.26420/austinsurg.2016.1092>
70. Kular KS, Manchanda N, Rutledge R. A 6-year experience with 1,054 mini-gastric bypasses-first study from Indian subcontinent. *Obes Surg.* 2014;24(9):1430-1435. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1220-3>
71. Lee WJ, Ser KH, Lee YC, et al. Laparoscopic Roux-en-Y vs. mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a 10-year experience. *Obes Surg.* 2012;22(12):1827-1834. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0726-9>
72. Rutledge R, Kular KS, Deitel M. Laparoscopic Mini-Gastric (One-Anastomosis) Bypass Surgery. In: Agrawal S, editor. Obesity, Bariatric and Metabolic Surgery. Cham: Springer; 2016. p. 415-423. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-04343-2_43

73. Carbajo MA, Luque-de-Leon E, Jimenez JM, et al. Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass: Technique, Results, and Long-Term Follow-Up in 1200 Patients. *Obes Surg.* 2017;27(5):1153-1167. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2428-1>
74. Carbajo M, Garcia-Caballero M, Toledano M, et al. One-anastomosis gastric bypass by laparoscopy: results of the first 209 patients. *Obes Surg.* 2005;15(3):398-404. doi: <https://doi.org/10.1381/0960892053576677>
75. Carbajo MA, Luque-de-Leon E, Jimenez JM, et al. Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass: Technique, Results, and Long-Term Follow-Up in 1200 Patients. *Obes Surg.* 2017;27(5):1153-1167. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2428-1>
76. Fisher BL, Buchwald H, Clark W, et al. Mini-gastric bypass controversy. *Obes Surg.* 2001;11(6):773-777. doi: <https://doi.org/10.1381/09608920160558777>
77. Mahawar KK, Kumar P, Carr WR, et al. Current status of mini-gastric bypass. *J Minim Access Surg.* 2016;12(4):305-310. doi: <https://doi.org/10.4103/0972-9941.181352>
78. Pinheiro JS, Schiavon CA, Pereira PB, et al. Long-long limb Roux-en-Y gastric bypass is more efficacious in treatment of type 2 diabetes and lipid disorders in super-obese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(4):521-525; discussion 526-527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2007.12.016>
79. Iannelli A, Kassir R, Gugenheim J. The long and narrow gastric pouch for laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2014;24(10):1744-1745. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1378-8>
80. Himpens J, Leman G, Sonnevile T. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass performed without staples. *Surg Endosc.* 2004;19(7):1003. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-004-2142-2>
81. Himpens J, Leman G, Sonnevile T. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass performed without staples. *Surg Endosc.* 2005;19(7):1003. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-004-2142-2>
82. Ramos AC, Galvão M, Carlo A, et al. Staplerless lap gastric bypass. *Obes Surg.* 2005;15:1001(abst 271).
83. Ettinger JE, Ramos AC, Azaro E, et al. Staplerless laparoscopic gastric bypass: a new option in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2006;16(5):638-645. doi: <https://doi.org/10.1381/096089206776944896>
84. Ospanov O, Buchwald JN, Yeleuov G, Bekmurzinova F. Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass with Band-Separated Gastric Pouch (OAGB-BSGP): a Randomized Controlled Trial. *Obes Surg.* 2019;29(12):4131-4137. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04236-1>
85. Ospanov OB. Surgical technique of laparoscopic mini-gastric bypass with obstructive stapleless pouch creation: A case series. *Int J Surg.* 2019;67:70-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.05.011>
86. Ospanov O, Yeleuov G, Kadyrova I, Bekmurzinova F. The life expectancy of patients with metabolic syndrome after weight loss: study protocol for a randomized clinical trial (LIFEXPE-RT). *Trials.* 2019;20(1):202. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3304-9>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Оспанов Орал Базарбаевич**, д.м.н., профессор [**Oral B. Ospanov**, MD, PhD, Professor]; адрес: Казахстан, 010000, Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, д. 49а [address: 49a Beybitshilik street, 010000 Nur-Sultan, Kazakhstan];
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-1840-114X>; eLibrary SPIN: 9940-6026; e-mail: o_ospanov@mail.ru

Елеуов Галымжан Алмасбекович, к.м.н. [Galymzhan A. Yeleuov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5916-2897>; e-mail: g.eleuov@mail.ru

Бекмурзинова Фарида Кайратовна, клинический ординатор [Farida K. Bekmurzinova, resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6634-5728>; eLibrary SPIN: 7214-9199; e-mail: farida.bariatric@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Оспанов О.Б., Елеуов Г.А., Бекмурзинова Ф.К. Желудочное шунтирование в современной бариатрической хирургии // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 130-137. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10161>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ospanov OB, Yeleuov GA, Bekmurzinova FK. Gastric bypass in modern bariatric surgery. *Obesity and metabolism.* 2020;17(2):130-137. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10161>

ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ НА ПУРИНОВЫЙ ОБМЕН И ПОДАГРУ

© Т.С. Паневин^{1,2,3*}, М.С. Елисеев¹, М.В. Шестакова²

¹Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Консультативно-диагностический центр Генерального штаба Вооруженных сил Российской Федерации, Москва, Россия

Подагра является системным аутовоспалительным тофусным заболеванием и характеризуется отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) с последующим развитием воспаления у лиц с гиперурикемией (ГУ). Помимо генетических, факторами риска развития ГУ и подагры являются многие модифицируемые факторы, среди которых метаболический синдром и ожирение, а их коррекция – важная составляющая успешного контроля над заболеванием. Ожирение может изменять клиническую картину подагры, характеризующуюся более ранним началом и большим числом пораженных суставов. Потеря веса способствует снижению уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки. Бариатрическая/метаболическая хирургия значительно сокращает частоту развития коморбидных ожирению состояний и смертность и на сегодняшний день является наиболее эффективным методом борьбы с ожирением. Помимо улучшения состояния здоровья, важная цель бариатрической хирургии – повысить качество жизни. Бариатрические операции могут предотвращать развитие ГУ у субъектов с исходно нормальным уровнем сывороточной МК до оперативного вмешательства. Динамика концентрации МК в сыворотке крови может быть предиктором успешного проведенного бариатрического лечения и помочь в прогнозировании выраженности послеоперационной потери веса. Снижение массы тела после проведения бариатрических операций приводит к уменьшению МК в отдаленном периоде, однако наблюдается высокая частота острых приступов подагры в раннем послеоперационном периоде. Таким образом, бариатрическая хирургия оказывает значимое влияние на ГУ и подагру и может быть эффективным методом лечения данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; подагра; гиперурикемия; мочевая кислота; сахарный диабет 2 типа; бариатрическая хирургия.

THE EFFECT OF BARIATRIC SURGERY ON PURINE METABOLISM AND GOUT

© Taras S. Panevin^{1,2,3*}, Maxim S. Eliseev¹, Marina V. Shestakova²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Advisory and Diagnostic center of the General Staff of the Armed Forces of the Russian Federation, Moscow, Russia

Gout is an auto-inflammatory tophaceous disease characterized by the deposition of crystals of monosodium urate and developing in connection with this inflammation in people with hyperuricemia (HU). Except to genetic factors, risk factors for the development of HU and gout are many modifiable factors, including metabolic syndrome and obesity, and their correction is the most important component of successful disease control. Obesity can change the clinical picture of gout, characterized by an earlier onset, a large number of affected joints. Weight loss helps reduce uric acid (UA) serum levels. Bariatric / metabolic surgery significantly reduces the incidence of comorbid obesity and mortality, and is by far the most effective way to combat obesity. In addition to improving health, an important goal of bariatric surgery is to improve the quality of life. Bariatric surgery can prevent the development of HU in subjects with an initially normal level of serum UA before surgery. The dynamics of the concentration of UA in serum can be a predictor of successful bariatric surgery and help in predicting the severity of postoperative weight loss. The decrease in body weight after bariatric surgery leads to a decrease in UA in the long-term postoperative period, however, there is a high frequency of acute gout attacks in the early postoperative period. Thus, bariatric surgery has a significant effect on HU and gout and can be an effective treatment for this disease.

KEYWORDS: obesity; gout; hyperuricemia; uric acid; type 2 diabetes; bariatric surgery.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Подагра – системное аутовоспалительное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1, 2]. Подагра является одним из самых древних и известных ныне заболеваний, реальное описание которого насчитывает несколько тысячелетий. В основе развития подагры лежит накопление кристаллов МУН [3, 4], которое происходит, когда уровень сывороточной мочевой кислоты превышает «порог насыщения», составляющий более 404 мкмоль/л (>6,8 мг/дл) при физиологической температуре [5].

Формирование кристаллов *in vivo* возможно и при меньшем сывороточном уровне МК (>360 мкмоль/л (>6,0 мг/дл)), поэтому именно данный показатель следует считать соответствующим ГУ [6]. В большинстве случаев ГУ протекает асимптоматически, однако примерно в 20% случаев она приводит к подагре, являясь единственным доказанным на сегодняшний день патогенетическим фактором риска ее возникновения [7, 8]. Зависимость между уровнем МК сыворотки и риском развития подагры прямая, но не линейная, и даже при максимально высоких значениях уровня МК (>10 мг/дл) 15-летний риск не превышает 50% [9]. Тем не менее даже в случае бессимптомного течения (при отсутствии клинических проявлений отложения кристаллов МУН) ГУ часто ассоциируется с наличием кристаллов МУН [4]. Кроме того, как подагра, так и ГУ ассоциированы с развитием артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваний, развитием цереброваскулярных заболеваний и снижением почечной функции, ожирением и метаболическим синдромом. Повышение уровня МК на каждый 1 мг/дл приводит к возрастанию риска общей смерти на 9% и риска развития ССЗ на 20% [10–12].

С течением времени, при накоплении кристаллов МУН возможно развитие острого подагрического воспаления, которое может протекать в виде артрита, а также бурсита и тендинита. Согласно современным представлениям, выделяют доклиническую и клиническую стадию подагры. Для доклинической стадии характерна бессимптомная ГУ, которая сменяется ГУ с отложением кристаллов МУН. Возможно также отложение кристаллов МУН в отсутствие ГУ. Клиническая стадия включает острый и хронический подагрический артрит, тофусную подагру, а также подагру с наличием костных эрозий [13].

Диагноз подагры устанавливается на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (ACR, EULAR) 2015 г., в которых учитывается клиническая картина (характеристика приступов артрита, наличие тофусов), уровень МК крови, наличие симптомов подагры по данным инструментальных исследований (УЗИ, рентгенография, двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ)). Золотым стандартом подтверждения клинического диагноза является обнаружение кристаллов МУН в синовиальной жидкости или тофусных массах при помощи поляризационной микроскопии [14].

Распространенность подагры в развитых странах в последние десятилетия увеличивается, достигая,

например, в США, 4% среди взрослого населения, что обусловлено ростом распространенности ожирения и изменением рациона питания [15, 16]. Учитывая эпидемическую тенденцию избыточного веса и ожирения в развитых странах, распространенность подагры в целом, вероятно, также продолжит расти [17]. Эпидемиология подагры варьирует в зависимости от возраста, расы и пола: наиболее часто заболевают мужчины старше 40 лет, в пожилом и старческом возрасте половые различия в распространенности заболевания практически нивелируются [18]. Большое значение в генезе ГУ и подагры имеет генетическая предрасположенность, обусловленная прежде всего недостаточной экскрецией почками МК, преимущественно за счет увеличения ее реабсорбции. Обнаружено несколько белков-транспортеров, ответственных за реабсорбцию и экскрецию МК в почках: URAT1, OAT4, OAT10, GLUT9 и ABCG2 [19].

В меньшей степени МК накапливается вследствие снижения ее экскреции через кишечник. В желудочно-кишечном тракте МК поступает из кровотока, желчи, слюны и пептических секретов и обычно полностью реабсорбируется транспортерами кишечника. Мутации гена уратного транспортера ABCG2, который представлен как в почках, так и в желудочно-кишечном тракте, связаны с повышением МК в сыворотке крови [20, 21]. Помимо генетических, факторами риска развития ГУ и подагры являются многие модифицируемые факторы, среди которых основные – АГ, метаболический синдром (МС), хроническая болезнь почек, прием диуретиков и аспирина, ожирение, злоупотребление алкоголем, менопауза, и именно их коррекция – важнейшая составляющая успешного контроля над заболеванием [22–24].

Одним из наиболее эффективных методов достижения устойчивого снижения массы тела является бариатрическая хирургия, однако ее влияние на пуриновый обмен изучено в меньшей степени. При подготовке данного обзора поиск статей осуществлялся в базе данных Medline (PubMed) по ключевым словам: «Gout», «Hyperuricemia», «Uric acid», «Bariatric surgery», «Obesity», «Type 2 diabetes». Для повышения специфичности и ограничения чувствительности поиска использовался оператор «AND». Поиск проводился также по спискам литературы анализируемых статей. Из 186 найденных статей были выбраны 18 работ, соответствующих задачам нашего обзора.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОДАГРЫ

У пациентов с ожирением метаболизм пуринов может быть нарушен пищевыми привычками, основанными на переизбытке, преобладании в рационе жирной и богатой пуринами пищи, употреблении алкоголя и фруктозосодержащих напитков. Так, метаболизм фруктозы осуществляется посредством ферментативного каскада, начинающегося с форфорилирования, при котором потребность в фосфатах восполняется путем деградации аденозинтрифосфата до аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата и далее – до инозина, гипоксантина и, наконец, мочевой кислоты [25]. Алкоголь угнетает почечную экскрецию урата путем увеличения выработки лактата, а также за счет собственного высокого содержания

пуринов в некоторых алкогольных напитках, особенно в пиве [26]. Несмотря на тот факт, что избыточное потребление пуринов значительно повышает риск развития ГУ, взаимосвязь между ожирением и ГУ не ограничивается пищевыми привычками, т.к. избыточный вес часто ассоциирован с инсулинорезистентностью (ИР) и повышением продукции лептина, снижающего выведение МК. Сопряженная с ИР гиперинсулинемия уменьшает почечную экскрецию МК, приводя к ГУ [27]. Гипертриглицеридемия, являющаяся компонентом МС, может способствовать усилению синтеза пуринов *de novo*, увеличивая продукцию МК [28, 29].

Напротив, потеря веса приводит к снижению уровня МК сыворотки, главным образом – за счет увеличения выведения ее почками и частично – за счет снижения выработки урата. Показано, что фракционная экскреция МК была значительно ниже среди людей с ожирением по сравнению с контрольной группой с нормальным индексом массы тела (ИМТ) (4–5% против 11–12% соответственно) [30], а снижение веса с помощью диеты и физических упражнений приводило к нормализации фракционного выведения почками мочевой кислоты.

S. Neto и коллеги изучили распространенность ГУ у 420 пациентов с морбидным ожирением. Общая распространенность ГУ составила 34,28%. Мужчины с ГУ чаще страдали сахарным диабетом 2 типа (СД2) и имели более высокий уровень глюкозы в плазме натощак [31]. Третье национальное исследование состояния здоровья и питания (NHANES) подтверждает, что распространенность различных компонентов МС – гипертонии, абдоминального ожирения, дислипидемии (особенно гипертриглицеридемии) и СД2 выше при подагре, чем у пациентов без нее [32]. Распространенность МС достаточно высока и составляет 14–24%. Лидируют по распространенности МС США, относительно часто синдром встречается в северных европейских странах. По результатам исследования, проведенного в Финляндии и Швеции, МС при отсутствии нарушений углеводного обмена имеют 10% женщин и 15% мужчин, при повышенной гликемии натощак и/или нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) – 42 и 64% соответственно, а при СД2 – 78 и 84% [33]. По данным отечественных исследований, распространенность МС в Российской Федерации составляет около 40% [34].

Висцеральное ожирение представляет собой специфический маркер риска подагры у пациентов с МС [35]. Жировая ткань фактически влияет на различные метаболические пути через эндокринную регуляцию, что способствует развитию СД2, сердечно-сосудистых, а также аутоиммунных заболеваний и поражений костно-мышечной системы. Вероятно, морбидное ожирение увеличивает внутрисуставные концентрации протеолитических ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы (ММР), и нарушает метаболизм костной и хрящевой тканей, увеличивая склонность к остеоартриту [36].

Кроме того, жировая ткань реализует свою эндокринную функцию, в том числе путем продукции таких веществ, как лептин, резистин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО α), адипонектин. Постоянное высвобождение ИЛ-6 и ФНО α из жировой ткани и последующее провоспалительное состояние связаны с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью (ИР),

которые, вероятно, влияют на почечный метаболизм МК за счет увеличения ее реабсорбции [37]. ИР также может способствовать повышенной реабсорбции натрия в почках, активации симпатической нервной системы и ремоделированию сосудов, провоцируя развитие АГ, которая, в свою очередь, может способствовать развитию ГУ через нарушение почечной гемодинамики [38].

Ожирение может изменять клиническую картину подагры, что проявляется более ранним началом, большим числом пораженных суставов [39–41]. Необходимость коррекции ожирения и модификации образа жизни постулируется всеми наиболее значимыми рекомендациями по лечению подагры, но, тем не менее, возможность достижения целевого уровня МК только путем соблюдения низкопуриновой диеты невелика.

P. Desein и коллеги исследовали влияние низкопуриновой диеты на улучшение чувствительности к инсулину у 13 человек с плохо контролируемой подагрой и средним ИМТ 30,5 кг/м². Участники достигли средней потери веса на 7,7 кг, кроме того, наблюдалось достоверное снижение частоты острых приступов артрита, а также уровня МК сыворотки с 0,57 ммоль/л до 0,47 ммоль/л. Тем не менее ни одному из участников с исходным уровнем МК сыворотки выше целевого (>0,36 ммоль/л) не удалось достичь нормального значения [28]. По данным крупного 7-летнего ретроспективного исследования, ни один из 18 пациентов с подагрой, длительно соблюдавших низкопуриновую диету без сопутствующего приема уратснижающих препаратов, не достиг целевого уровня МК сыворотки, хотя это и снижало риск приступов артрита, образования тофусов, сопутствующих заболеваний [42]. По данным H. Ellmann и соавт., коррекция образа жизни, включавшая соблюдение диеты 24 пациентами с нетяжелой подагрой на протяжении 18 месяцев, приводила к незначительному снижению сыровоточного уровня МК (с $7,2 \pm 1,7$ мг/дл до $6,7 \pm 1,7$ мг/дл (т.е. на $0,5 \pm 2,0$ мг/дл, или 30 ммоль/л)), но в 58% даже этого было достаточно для полного растворения имеющихся отложений МУН в суставах стоп по результатам двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) [43]. Однако результаты анализа ключевых работ, посвященных влиянию снижения массы тела на сыровоточный уровень МК, показали, что только в 6 из 10 рассматриваемых исследований снижение уровня было достоверным, но и в этом случае данные изменения можно отчасти объяснить плеiotропными эффектами принимаемых пациентами препаратов (например, метформина), используемых в ряде работ [44]. Кроме того, назначение диеты сопряжено с множеством сложностей, предопределяющих невозможность и нежелание ее длительного соблюдения и потому редко реализуется [45]. Медикаментозные методы лечения ожирения зачастую не способны помочь достичь стойкого желаемого эффекта в отношении как собственно массы тела, так и метаболических нарушений, ему сопутствующих [46]. В таких случаях, при невозможности адекватной коррекции массы тела при назначении диеты и приеме лекарственных препаратов, одним из методов лечения у пациентов с морбидным ожирением рассматривается бариатрическая хирургия, приводящая к более стабильной потере веса, улучшению коморбидных состояний и повышению качества жизни [47].

БАРИАТРИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ И ПОДАГРА

Бариатрическая (метаболическая) хирургия значительно сокращает частоту развития коморбидных ожирению состояний и смертность и на сегодняшний день является наиболее эффективным методом борьбы с ожирением [48, 49]. Необходимость в ней возникает при отсутствии достижения целевых показателей массы тела путем модификации образа жизни, а также при неэффективности медикаментозного лечения ожирения или наличия к нему противопоказаний [50]. Основные показания включают ИМТ более 40 кг/м² либо ИМТ 35–40 кг/м² при наличии коморбидных состояний, коррекция которых возможна при снижении массы тела (СД2, заболевания сердечно-сосудистой системы, поражение суставов, синдром обструктивного апноэ сна) [51].

Первым рандомизированным контролируемым исследованием стала работа Р. О'Brien с соавт. [52], где 80 пациентам была назначена либо комбинация низкокалорийной диеты, лекарственной терапии (орлистат) и изменения образа жизни в течение 24 месяцев (нехирургическая группа), либо лапароскопическое установление регулируемого желудочного бандажа (LAP-BAND System, INAMED Health, Santa Barbara, California) (хирургическая группа). Помимо снижения массы тела к концу исследования на 21,6% от исходной, что было почти в 4 раза больше, чем в группе сравнения (5,5%), хирургическое лечение отождествлялось с лучшей коррекцией нарушений липидного обмена, обмена глюкозы, снижением показателей АД. Динамика показателей, отражающих качество жизни, измеренная при помощи опросника SF-36, в случае хирургического лечения для параметров как физического, так и ментального здоровья также была лучшей. И хотя сывороточный уровень МК в данном исследовании не оценивался, изменение ряда параметров могло иметь ключевое значение для коррекции урикемии и профилактики развития подагры.

Уменьшение уровня МК наблюдается при стабильной потере веса, снижении АД, улучшении почечной функции [29], снижении ИР [53], нормализации уровня триглицеридов в сыворотке крови [54] и, возможно, качественных изменениях рациона питания. Помимо этого, большое значение может иметь угнетение выраженности хронического воспаления, достигаемого после потери веса [55]. Так, N. Dalbeth и соавт. показали достоверное уменьшение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ИЛ-6 в крови после бариатрических операций, имеющих ключевое значение для развития микрокристаллического воспаления [56]. Таким образом, бариатрическое оперативное вмешательство, вероятно, приводит к ослаблению реактивности на кристаллы МУН, что способствует снижению частоты приступов подагры. По данным крупного исследования CANTOS, длительное ингибирование выработки ИЛ-1 β приводило к уменьшению как частоты приступов артрита у пациентов с подагрой, так и вероятности дебюта подагры в случае асимптоматической ГУ, причем вне зависимости от исходного уровня МК сыворотки [57]. Однако поскольку ГУ является основным фактором риска развития подагры [7], снижение МК, скорее всего, является главным фактором, объясняющим связь между бариатрической операцией и уменьшением риска развития подагры у лиц с ожирением.

Одним из наиболее крупных исследований по бариатрической хирургии является Шведское исследование ожирения – Swedish Obese Subjects study (SOS), где наблюдалось 4047 пациентов: 2010 человек, подвергнутых различным бариатрическим вмешательствам, и 2037 пациентов – контрольной группы (с 1987 по 2001 гг.). Продemonстрировано значимое снижение сопутствующих заболеваний у пациентов с ожирением, включая ГУ [47]. Авторы обнаружили, что проведение бариатрического вмешательства связано со снижением на 78% и 51% вероятности развития ГУ в сравнении с модификацией образа жизни через 2 и 10 лет после операции соответственно. После проведения бариатрического вмешательства уровень МК стал меньше на 14% через 2 года (n=1845) и на 8% через 10 лет (n=641) по сравнению с контрольными группами.

С. Maglio и коллеги, основываясь на результатах шведского исследования, показали, что бариатрические операции предотвращают развитие ГУ у субъектов с исходно нормальным уровнем сывороточной МК до оперативного вмешательства. В исследование были включены 1982 пациентов, которым было проведено бариатрическое вмешательство, и контрольная группа из 1999 пациентов. Ни у одного из данной выборки пациентов не было подагры на момент начала SOS-исследования. Появление новых случаев подагры отмечалось согласно данным медицинской документации и национального регистра пациентов – National Patient Register, а также регистра назначаемых препаратов – Prescribed Drug Register (где учитывались установка диагноза подагры согласно международной классификации болезней, а также назначение аллопуринола и колхицина). Критерием ГУ был определен уровень МК более 6,8 мг/дл (>408 мкмоль/л). В хирургической группе 372 субъекта перенесли регулируемое бандажирование желудка, 1347 – продольную резекцию желудка и 263 – желудочное шунтирование. Всего было зафиксировано 339 случаев дебюта подагры (из которых 279 согласно регистру препаратов). Из них 128 пришлось на бариатрическую группу и 201 – на группу контроля. Все три вида бариатрических операций были ассоциированы с более низкой частотой развития подагры в сравнении с контрольной группой [58]. Используя кривую Kaplan-Meier, разница абсолютного риска развития подагры между бариатрической и контрольной группами составила 3 процентных пункта за 15 лет, а абсолютный риск развития ГУ у лиц, ранее не имевших ее, составил 12% за 15 лет.

Тем не менее исследование имело некоторые ограничения, поскольку данные из центров первичной медицинской помощи, куда также могут обращаться пациенты с подагрой, ввиду отсутствия доступа к ним, не были включены. Кроме того, данные регистра лекарственных препаратов могли упускать иные причины назначения аллопуринола и колхицина (синдром распада опухоли, периодические лихорадки, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, болезнь Бехчета), которые, однако, встречаются значительно реже, чем подагра. Кроме того, вероятно, в рамках данного регистра невозможно было учесть факт возможного назначения пациентам с острым подагрическим артритом глюкокортикоидов и НПВП. Другим существенным ограничением являлось то, что исследование кристаллов МУН редко

использовалось в клинической практике, и в большинстве случаев диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных данных [59]. Следует также отметить, что около 70% участников исследования SOS – женщины. Однако все ограничения данного исследования в равной степени распространялись как на бариатрическую, так и на контрольную группу.

N. Dalbeth и соавт. сравнивали влияние нехирургической потери веса и бариатрической хирургии на уровень МК у пациентов с морбидным ожирением и диабетом. В исследование вошли 60 человек с СД2 и индексом массы тела ≥ 35 кг/м². Из всех пациентов 12 имели подагру. Средний вес участников до начала исследования составлял 135,3 кг. Примерно 40% получали диуретики. После 6 месяцев лечения ожирения путем модификации образа жизни (гипокалорийная диета, расширение физических нагрузок) у всех участников была проведена лапароскопическая рукавная резекция желудка с последующим 1 годом наблюдения. Участники в среднем потеряли 5,5 ($\pm 4,1$) кг веса за 6 месяцев модификации образа жизни до операции и 34,3 ($\pm 11,1$) кг после операции.

Концентрация МК сыворотки к концу наблюдения не изменилась после нехирургической потери веса ($0,38 \pm 0,09$ ммоль/л в начале исследования и $0,38 \pm 0,10$ ммоль/л в последующем), увеличилась до $0,44$ ($\pm 0,15$) ммоль/л в ближайшем послеоперационном периоде, но уменьшилась до $0,30$ ($\pm 0,08$) ммоль/л через 1 год после операции. Из 48 участников без подагры с МК сыворотки выше уровня насыщения ($\geq 0,41$ ммоль/л) было у 19 (40%) в начале исследования и у 1 (2%) через 1 год после операции. У участников исследования с подагрой уровень МК выше терапевтических целевых уровней ($\geq 0,36$ ммоль/л) отмечался в 10 из 12 (83%) случаев в начале исследования до оперативного вмешательства и в 4 из 12 случаев (33%) через 1 год после операции. Потребность в уратснижающей терапии снизилась при этом с 75% (9 из 12 пациентов) до 33% (4 из 12 пациентов). Несмотря на сравнительно небольшой размер выборки, данная работа имеет важное значение для поиска возможных путей достижения ремиссии подагры без использования уратснижающих препаратов [29].

Важно отметить, что в исследовании N. Dalbeth выборка пациентов была лимитирована наличием СД2. Это примечательно, потому что влияние потери веса на уровень МК сыворотки может варьироваться в зависимости от наличия диабета, так как гипергликемия связана с более низкими показателями МК сыворотки, чем у лиц без диабета, вероятно из-за урикозурического эффекта гипергликемии [60]. Большое проспективное когортное исследование (n=10 000) показало, что по сравнению с пациентами без СД2 распространенность ГУ была на 63% ниже у мужчин с СД2 [61]. Эти данные также могут объяснить более высокий исходный уровень МК у пациентов без СД2 ($0,57$ ммоль/л) в исследовании P. Dessen [28] в сравнении со средним уровнем МК у пациентов, имеющих СД2 и подагру ($0,41$ ммоль/л) в исследовании N. Dalbeth [29], даже несмотря на более высокие исходные уровни ИМТ в последнем (30,5 и 48,5 кг/м² соответственно).

Кроме того, данный механизм может также объяснить разную выраженность эффекта модификации образа жизни в данных двух исследованиях. Из 12 больных по-

дагрой и СД2 бариатрическая операция привела к снижению МК на $0,08$ ммоль/л от исходного значения. Это может говорить о том, что большая потеря веса в 34 кг после бариатрической операции преодолела предполагаемый порог урикозурических эффектов гипергликемии. Примечательно, что количественное снижение уровня МК при потере 34 кг после бариатрической хирургии среди данных пациентов аналогично (а возможно, и меньше) снижению МК при потере 7,7 кг путем модификации образа жизни у пациентов без диабета. Однако исследование N. Dalbeth было ограничено высокой этнической принадлежностью к маори и тихоокеанцам, без значительной сопутствующей патологии [62].

P. Richette и коллеги исследовали влияние потери веса на уровень МК крови и активность ксантиноксидазы среди 154 пациентов со средним индексом массы тела $47,9$ кг/м², 81% из которых – женщины, большей части пациентов проведено гастрешунтирование. У всех пациентов с потерей веса отмечалось снижение активности ксантиноксидазы, но отсутствовала прямая корреляция со снижением МК [54].

Е. Menenakos и коллеги исследовали взаимосвязь концентрации МК со снижением массы тела после желудочного шунтирования у 55 пациентов. Уровень МК сыворотки и ИМТ измерялись до операции и в первый послеоперационный месяц и через год. Концентрация МК в предоперационном периоде имела значимую положительную корреляцию с процентом общей потери веса в первый послеоперационный месяц и год. Авторы предположили, что уровень МК в сыворотке крови может быть предиктором успешно проведенного желудочного шунтирования и помочь в прогнозировании выраженности послеоперационной потери веса, в отличие от значения предоперационного ИМТ [63]. То есть наличие ГУ предполагает лучший результат желудочного шунтирования. Среди предполагаемых причин авторы статьи называют исходно различные уровни грелина, пептида, именуемого «гормоном голода» и синтезируемого клетками желудка, концентрация которого обратно коррелирует с уровнем МК сыворотки в популяции. При ожирении уровень данного гормона ниже, а пациенты с предоперационным повышенным уровнем МК и, следовательно, более низкими уровнями грелина имеют большую потерю веса. Среди других возможных причин упоминается предположение, что пациенты с ожирением, страдающие МС, в большей степени способны регулировать свой вес за счет более быстрых изменений скорости метаболизма. Наиболее простым объяснением считается ожидаемое изменение рациона питания после операции, которое исходно может быть более «нездоровым» у пациентов с ГУ. Это может быть важно и для понимания причин хороших результатов оперативного лечения ожирения в отношении динамики сывороточного уровня МК у пациентов с подагрой.

Влияние бариатрических операций на развитие новых приступов артрита

Любое оперативное вмешательство является фактором риска развития острого приступа подагры. Ранний послеоперационный период, оперативное лечение онкологического заболевания, дегидратация, катаболическое состояние с поражением мышц,

высокие предоперационные уровни МК и прекращение уратснижающей терапии представляют собой наиболее важные факторы риска острых приступов [1, 2]. Клинические исследования показали, что бариатрическая хирургия не является исключением, но при этом риск развития приступов снижается с течением времени после операции [64].

P. Antozzi и коллеги ретроспективно оценили 1240 пациентов, которые перенесли лапароскопическое шунтирование желудка, показав, что у пяти пациентов (0,4%) до операции имел место диагноз подагры и у двух из них развился острый приступ после операции в ближайшем послеоперационном периоде [65].

J. Friedman и колл. изучили 411 пациентов, перенесших лапароскопическое желудочное шунтирование. Предоперационная заболеваемость подагрой составила 5,1%. Из этих пациентов у 33,3% развился острый приступ после операции. Однако ни у кого из исследуемых без диагноза подагры до операции не развивался острый подагрический артрит после оперативного лечения [66].

H. Romero-Talamás и колл. сравнивали 99 больных ожирением и подагрой, которым была выполнена бариатрическая операция, с 56 пациентами, страдающими подагрой и ожирением, которым проводили небариатрические хирургические абдоминальные вмешательства. Авторы обнаружили, что частота приступов подагры в первый месяц после операции была статистически значимо выше в бариатрической группе (17,5% против 1,8%). При этом общая частота приступов в бариатрической группе снизилась с 23,8% до 8% через 1 год после операции. В контрольной группе разницы в количестве приступов подагры не наблюдалось [67].

У одного из пациентов ранее упомянутого исследования N. Dalbeth наблюдался приступ острого подагрического артрита в контексте тяжелой гиперурикемии [29].

G. Katsogridaki и колл. исследовали 85 пациентов, которым была выполнена продольная резекция желудка. Всем участникам проводилось определение уровня МК, а также биоимпедансометрия для исследования содержания уровня воды в организме. В группе исследуемых субъектов распространенность ГУ до операции составляла 30,6% (26 человек). Общая распространенность послеоперационной ГУ – 18,8% (16 человек), из которых 12 человек – с ГУ на дооперационном этапе и 4 человека без ранее зарегистрированной ГУ. Из указанных 12 человек приступ подагры в послеоперационном периоде развился у 3 пациентов (25%); в то же время у 3 пациентов без ГУ в послеоперационном периоде впервые зарегистрирован острый подагрический артрит. Таким образом, общая распространенность послеоперационного приступа подагры составила 7,06%. Кроме того, пациенты, у которых развился артрит, по данным биоимпедансометрии имели более низкое общее содержание воды по сравнению с остальными [68].

Развитие приступа артрита у пациентов с подагрой в раннем послеоперационном периоде может быть обусловлено длительным голоданием, ускоренным катаболизмом после оперативного вмешательства, дегидратацией. Данные состояния могут приводить к повышению уровня МК сыворотки [64]. Отчасти в случае бариатрических операций повышение МК возможно как следствие массивного разрушения ткани желудка. Первые недели

после операции представляют период, в котором происходят наибольшая потеря веса и значительная вариабельность уровня МК, аналогично процессам, которые происходят при инициации уратснижающей терапии, также способствующей увеличению риска острого приступа артрита в первые месяцы от начала лечения [69]. Кроме того, бариатрическая хирургия может оказывать выраженное влияние на почечную (и, возможно, экстра-ренальную) экскрецию мочевой кислоты.

Диета, используемая в периоперационном периоде у пациентов с ожирением, которая обычно основана на малом количестве углеводов и высоком содержании белка (обычно 1,2–1,5 г на кг идеального веса), в течение по крайней мере 2 недель до и после хирургического вмешательства также, вероятно, может провоцировать острый приступ артрита [70]. Низкоуглеводная диета вызывает мобилизацию жирных кислот из печени, что связано с повышенным сопутствующим кетогенным состоянием с образованием β -гидроксибутирата и ацетата, которые ингибируют почечную экскрецию МК [71]. Наконец, ошибочная отмена аллопуринола или препаратов для профилактики приступов подагры, одновременный прием диуретиков перед операцией также могут увеличить риск обострений подагры.

Недавно было опубликовано описание клинического случая развития подагры после бариатрического вмешательства [72]. Заболевание развилось через два года после перенесенного лапароскопического регулируемого бандажирования желудка пациенту в возрасте 35 лет с морбидным ожирением, неконтролируемой артериальной гипертензией и наличием ГУ. Послеоперационная потеря массы тела на 30 кг за 8 месяцев и общее снижение ИМТ до 27,0 кг/м² сопровождалось стойким повышением уровня МК, с максимальным значением за весь период наблюдения 825 мкмоль/л. Развитие подагры характеризовалась как стремительное, с рецидивирующими артритами и быстрым нарастанием тофусных масс. Функция почек при этом оставалась сохранной. В последующем, еще через 2 года, пациент был госпитализирован в связи с формированием бандаж-индуцированной перфорации желудка и перитонита, потребовавшего хирургического лечения, а также развитием острого почечного повреждения. После лечения, удаления бандажа отмечалась выраженная прибавка массы тела и дальнейшее прогрессирование подагры. Среди возможных факторов риска развития подагры – ускоренная потеря массы тела, высокобелковая диета, артериальная гипертензия и неалкогольная жировая болезнь печени. Учитывая результаты Шведского исследования [58], выбор данного вида операции, вероятно, не был определяющим фактором развития подагры, но его осложнения и необходимость оперативной коррекции привели к обострению. Можно предположить, что именно ускоренный распад белка, аденозинтрифосфата и нарастание ГУ при резкой потере массы тела привели к развитию подагры. Кроме того, любое оперативное вмешательство увеличивает вероятность развития подагрического приступа. При наличии противопоказаний к применению или неэффективности традиционных препаратов для купирования подагрического приступа возможно применение высокоэффективного ингибитора ИЛ-1 – канакинумаба [24].

В целом, вероятно, является целесообразным в рамках периоперационной подготовки бариатрических пациентов с подагрой производить достижение индивидуальных целевых показателей мочевой кислоты, при необходимости прием НПВП или колхицина для профилактики новых приступов артрита. Также желательно обеспечить адекватную гидратацию и отмену диуретиков (в отсутствие жизненных показаний). Важно отметить необходимость скорректированной диеты для бариатрических пациентов с учетом необходимости ограничения избыточного поступления пуринов, адекватного поступления углеводов и употребления продуктов, снижающих уровень МК. Ранняя реабилитация позволяет избежать длительной иммобилизации и связанных с ней последствий, таких как инфекции, респираторные осложнения, тромбоз глубоких вен и острые приступы подагры [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бариатрическая хирургия представляет собой эффективный метод лечения пациентов с морбидным ожирением, одним из важных отдаленных эффектов которой является уменьшение потребности или даже полная

отмена уратснижающей терапии у пациентов с подагрой. Фактически на сегодняшний день – это наиболее эффективный немедикаментозный метод, при котором возможна ремиссия как СД2, так и подагры. Тем не менее особенности послеоперационного периода у этих больных, включающие высокий риск острых приступов артрита, предполагают необходимость назначения симптоматической противовоспалительной терапии, сохранения (возможно временного) приема уратснижающей терапии, а также адекватной гидратации. Учитывая актуальность проблемы, ограниченное количество исследований, имеется необходимость проведения дальнейших исследований по данному вопросу.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. // Научно-практическая ревматология. — 2004. — Т. 42. — №1. — С. 5-7. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout – is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5-7. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2004-1374>
2. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — №1. — С. 60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-60-77>
3. McQueen FM, Chhana A, Dalbeth N. Mechanisms of joint damage in gout: evidence from cellular and imaging studies. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(3):173-181. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.207>
4. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv Ther*. 2015;32(1):31-41. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0175-z>
5. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum*. 1972;15(2):189-192. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780150209>
6. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):186-191. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000028>
7. Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med*. 1987;82(3):421-426. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90441-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90441-4)
8. Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, et al. Serum Uric Acid and the Risk of Incident and Recurrent Gout: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2017;44(3):388-396. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.160452>
9. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1048-1052. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212288>
10. Zuo T, Liu X, Jiang L, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Dis*. 2016;16(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0379-z>
11. White J, Sofat R, Hemani G, et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(4):327-336. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00386-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00386-1)
12. Елисеева М.Е., Елисеев М.С. Значение гиперурикемии в развитии заболеваний человека и методы ее коррекции. // Доктор.Ру. — 2019. — №2. — С. 47-54. [Eliseeva ME, Eliseev MS. The Role of Hyperuricemia in Human Morbidity, and Treatment Options. *Doctor.Ru*. 2019;(2):47-54. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-157-2-47-54>
13. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1592-1600. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215933>
14. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, et al. 2015 Gout Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2557-2568. doi: <https://doi.org/10.1002/art.39254>
15. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of Gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(2):155-175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.01.001>
16. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136-3141. doi: <https://doi.org/10.1002/art.30520>
17. Kuo CF, Grainger MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-662. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>
18. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):267-272. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2004.024091>
19. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate Handling in the Human Body. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(6):34. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0587-7>
20. Dalbeth N, House ME, Gamble GD, et al. Influence of the ABCG2 gout risk 141 K allele on urate metabolism during a fructose challenge. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R34. doi: <https://doi.org/10.1186/ar4463>
21. Chhana A, Lee G, Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:296. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0762-4>

22. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):31-38. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215315>
23. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1431-1446. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.21772>
24. Елисеев МС. Подагра. В кн.: *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. / Под ред. Насонова Е.Л. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. — С. 253-264. [Eliseev MS. Podagra. In: Nasovnov EL, editor. *Revmatologiya. Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. p. 253-264. (In Russ.)]
25. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336(7639):309-312. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39449.819271.BE>
26. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонова В.А., Насонов Е.Л. Алкоголь и клиническая картина у больных подагрой. // Современная ревматология. — 2007. — Т. 1. — №1. — С. 37-42. [Barskova VG, Yeliseyev MS, Nasonova VA, Nasonov YL. Alcohol and the clinical picture of gout. *Sovremennaya revmatologiya*. 2007;1(1):37-42. (In Russ.)]
27. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):210-216. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835d951e>
28. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(7):539-543. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.59.7.539>
29. Dalbeth N, Chen P, White M, et al. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):797-802. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203970>
30. Yamashita S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, et al. Studies on the impaired metabolism of uric acid in obese subjects: marked reduction of renal urate excretion and its improvement by a low-calorie diet. *Int J Obes*. 1986;10(4):255-264.
31. Serpa Neto A, Rossi FM, Valle LG, et al. Relation of uric acid with components of metabolic syndrome before and after Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese subjects. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(1):38-45. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302011000100005>
32. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1):109-115. doi: <https://doi.org/10.1002/art.22466>
33. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-689. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.683>
34. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. // Российский кардиологический журнал. — 2012. — Т. 17. — №2. — С. 55-62. [Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17(2):55-62. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-82-89>
35. Kim TH, Lee SS, Yoo JH, et al. The relationship between the regional abdominal adipose tissue distribution and the serum uric acid levels in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-3>
36. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin - a link between obesity and osteoarthritis. applications for prevention and treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):103-108. doi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12160>
37. Quinones Galvan A, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol*. 1995;268(1 Pt 1):E1-E5. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1995.268.1.E1>
38. Huang J, Sun Y, Niu K, et al. Does elevated serum uric acid level predict the hypertension incidence? A Chinese prospective cohort study. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(6):498-504. doi: <https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1013121>
39. Ma LD, Sun RX, Xin Y, et al. Clinical characteristics in gout patients with different body mass index. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(5):353-357. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.05.010>
40. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Зилов А.В., Насонов Е.Л. Влияние гипергликемии и гиперинсулинемии на уровень мочевой кислоты и течение артрита у больных подагрой с сахарным диабетом 2 типа. // Ожирение и метаболизм. — 2007. — Т. 4. — №1. — С. 19-23. [Barskova VG, Eliseev MS, Zilov AV, Nasonov EL. Vliyaniye giperglikemii i giperinsulinemii na uroven' mochevoy kisloty i techeniye artrita u bol'nykh podagroy s sakharnym diabetom 2 tipa. *Obesity and metabolism*. 2007;4(1):19-23 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4908>
41. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонова В.А. Синдром инсулинорезистентности и подагра: исторический аспект и современное состояние проблемы. // Клиническая геронтология. — 2005. — Т. 11. — №4. — С. 30-41. [Eliseev MS, Barskova VG, Il'nykh EV. Sindrom insulinorezistentnosti i podagra: istoricheskiy aspekt i sovremennoe sostoyaniye problemy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(4):30-41. (In Russ.)]
42. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). // Терапевтический архив. — 2015. — Т. 87. — №5. — С. 10-15. [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Time course of changes in the clinical manifestations of gout in men: Data of a 7-year retrospective follow-up. *Ter Arkh*. 2015;87(5):10-15. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587510-15>
43. Ellmann H, Bayat S, Araujo E, et al. Effects of Conventional Uric Acid-Lowering Therapy on Monosodium Urate Crystal Deposits. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):150-156. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41063>
44. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, et al. OP0340 Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):191-196. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.2651>
45. Singh M. Mood, food, and obesity. *Front Psychol*. 2014;5. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00925>
46. Treatment of obesity: drugs and surgery. In: Powers PS. *Obesity: the regulation of weight*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1980. p. 325-389.
47. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *J Vasc Surg*. 2005;41(5):911. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.02.005>
48. Lenz M, Richter T, Mühlhauser I. The Morbidity and Mortality Associated With Overweight and Obesity in Adulthood. *Dtsch Arztebl Int*. 2009. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0641>
49. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric Surgery. *Jama*. 2004;292(14):1724. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>
50. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15. — №1. — С. 53-70. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2018153-70>
51. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts*. 2013;6(5):449-468. doi: <https://doi.org/10.1159/000355480>
52. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, et al. Treatment of Mild to Moderate Obesity with Laparoscopic Adjustable Gastric Banding or an Intensive Medical Program. *Ann Intern Med*. 2006;144(9):625. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-9-200605020-00005>
53. Facchini F. Relationship Between Resistance to Insulin-Mediated Glucose Uptake, Urinary Uric Acid Clearance, and Plasma Uric Acid Concentration. *Jama*. 1991;266(21):3008. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1991.03470210076036>
54. Richette P, Poitou C, Manivet P, et al. Weight Loss, Xanthine Oxidase, and Serum Urate Levels: A Prospective Longitudinal Study of Obese Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(7):1036-1042. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.22798>
55. Tana C, Busetto L, Di Vincenzo A, et al. Management of hyperuricemia and gout in obese patients undergoing bariatric surgery. *Postgrad Med*. 2018;130(6):523-535. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1485444>
56. Dalbeth N, Pool B, Yip S, et al. Effect of bariatric surgery on the inflammatory response to monosodium urate crystals: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1583-1584. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203545>

57. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012;126(23):2739-2748. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556>
58. Maglio C, Peltonen M, Neovius M, et al. Effects of bariatric surgery on gout incidence in the Swedish Obese Subjects study: a non-randomised, prospective, controlled intervention trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):688-693. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209958>
59. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1301-1311. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2006.055251>
60. Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. // Терапевтический архив. — 2020. — Т. 92. — №5. — С. 110-118. [Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV, Nasonov EL. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Ter Arkh*. 2020;92(5):110-118. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000633>
61. Herman J, Goldbourt U. Uric Acid and Diabetes: Observations in a Population Study. *Lancet*. 1982;320(8292):240-243. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)90324-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)90324-5)
62. Richette P, Poitou C, Garnero P, et al. 005 Benefits of Massive Weight Loss on Symptoms, Systemic Inflammation and Cartilage Turnover in Obese Patients with Knee Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:S11. doi: [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(10\)60032-5](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(10)60032-5)
63. Menenakos E, Doulami G, Tzanetakou IP, et al. The Use of Serum Uric Acid Concentration as an Indicator of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Success. *Int Surg*. 2015;100(1):173-179. doi: <https://doi.org/10.9738/intsurg-d-13-00186.1>
64. Craig MH, Poole GV, Hauser CJ. Postsurgical gout. *Am Surg*. 1995;61(1):56-59.
65. Antozzi P, Soto F, Arias F, et al. Development of Acute Gouty Attack in the Morbidly Obese Population after Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2005;15(3):405-407. doi: <https://doi.org/10.1381/0960892053576802>
66. Friedman JE, Dallal RM, Lord JL. Gouty attacks occur frequently in postoperative gastric bypass patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(1):11-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2007.09.012>
67. Romero-Talamas H, Daigle CR, Aminian A, et al. The effect of bariatric surgery on gout: a comparative study. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(6):1161-1165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.02.025>
68. Katsogridaki G, Tzovaras G, Sioka E, et al. Hyperuricemia and acute gout after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Clin Obes*. 2019;9(2):e12296. doi: <https://doi.org/10.1111/cob.12296>
69. Чикина М.Н. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. // Научно-практическая ревматология. — 2018. — Т. 56. — №6. — С. 760-766. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):760-766. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-760-766>
70. Busetto L, Marangon M, De Stefano F. High-protein low-carbohydrate diets: what is the rationale? *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(3):230-232. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.1171>
71. Busetto L, Dicker D, Azran C, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts*. 2017;10(6):597-632. doi: <https://doi.org/10.1159/000481825>
72. Кушнаренко Н.Н., Мишко М.Ю., Медведева Т.А., Кушнаренко К.Е. Случай развития хронической тофусной подагры у пациента с морбидным ожирением после лапароскопического регулируемого бандажирования желудка. // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №1. — С. 93-99. [Kushnarenko NN, Mishko MY, Medvedeva TA, Kushnarenko KE. A case of chronic tophi gout in morbidly obese patient after laparoscopic adjustable gastric banding. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):93-99. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9736>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Паневин Тарас Сергеевич [Taras S. Panevin, MD]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А [address: 34A Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; eLibrary SPIN-код: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н. [Maxim S. Eliseev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>; eLibrary SPIN: 2524-7320; e-mail: elicmax@rambler.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор [Marina V. Shestakova, MD, PhD. Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 3482-7651; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В. Влияние хирургического лечения ожирения на пуриновый обмен и подагру // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №2. — С. 138-146. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12109>

TO CITE THIS ARTICLE:

Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV. The effect of bariatric surgery on purine metabolism and gout. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):138-146. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12109>

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ И РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР)

© М.Н. Пешков^{1*}, Г.П. Пешкова², И.В. Решетов³

¹Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального Медико-биологического агентства, Москва, Россия

²Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Ожирение является критическим фактором риска развития рака предстательной железы (РПЖ). Жировая ткань играет важную роль в развитии опухоли, включая рост, инвазию и метастазирование. Диета и диетические компоненты влияют на прогрессирование РПЖ; однако механизмы, лежащие в основе этих ассоциаций, остаются неясными. Опухолевые клетки предстательной железы с экстрапростатическим распространением образуют новое микроокружение в перипростатической жировой ткани, которое изменяет характер этих взаимодействий и способствует прогрессированию опухоли.

Гиперинсулинемия приводит к повышению уровня свободного или биологически активного инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) из-за снижения выработки IGF-связывающих белков. Гипоандрогенизм способствует развитию более агрессивного типа опухоли РПЖ (более высокие показатели Глисона). Адипокины жировой ткани и цитокины (например, интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли (TNF-α)), ангиогенные факторы (например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), апелин (AGTRL1)) и другие факторы (например, лептин и адипонектин) оказывают множественное влияние на клетки рака предстательной железы. Опухолевые клетки напрямую или косвенно взаимодействуют с адипоцитами.

Желтый (недеятельный) костный мозг – это жировая ткань с отдельными островками ретикулярной ткани. Он находится в костномозговых каналах трубчатых костей и в частях ячеек губчатого вещества костей. Костная ткань является объектом наиболее частого метастазирования при раке простаты, и с возрастом содержание жировых клеток в ней увеличивается. Жировая ткань костного мозга взаимодействует с опухолевыми клетками, остеобластами и другими стромальными клетками и участвует в организации микроокружения опухоли. Адипокины являются ключевыми молекулами взаимодействия между опухолевыми клетками и жировой тканью, которое осуществляется при помощи разных механизмов. Более глубокое понимание роли жировой ткани в индукции и прогрессировании РПЖ позволит выработать эффективные терапевтические стратегии при данном заболевании.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; индекс массы тела (ИМТ); адипоциты; адипокины; инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1); тестостерон; рак предстательной железы.

THE RELATIONSHIP OF OBESITY AND PROSTATE CANCER (REVIEW)

© Maxim N. Peshkov^{1*}, Galina P. Peshkova², Igor V. Reshetov³

¹Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russia;

²I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Obesity is a critical risk factor for prostate cancer (PCa). Adipose tissue plays an important role in tumor development, including growth, invasion, and metastasis. Diet and dietary components affect the progression of prostate cancer; however, the mechanisms underlying these associations remain unclear. Extraprostatic prostate tumor cells form a new microenvironment in the periprostatic adipose tissue, which alters these interactions and promotes tumor progression.

Hyperinsulinemia leads to an increase in the level of free or biologically active insulin-like growth factor (IGF-1) due to a decrease in the production of IGF-binding proteins. Hypoandrogenism promotes the development of a more aggressive type of prostate cancer (higher Gleason scores). Adipokines of adipose tissue and cytokines (for example, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF-α), angiogenic factors (for example, vascular endothelial growth factor (VEGF), apelin (AGTRL1) and other factors (for example, leptin and adiponectin) have multiple effects on prostate cancer cells. Tumor cells interact directly or indirectly with adipocytes.

Yellow (inactive) bone marrow is adipose tissue with separate islands of reticular tissue. It is located in the medullary canals of the tubular bones and in parts of the cells of the cancellous bone. Bone tissue is the object of the most frequent metastasis in prostate cancer, and with age, the content of fat cells in it increases. Bone marrow adipose tissue interacts with tumor cells, osteoblasts and other stromal cells and participates in the organization of the tumor microenvironment. Adipokines are key molecules in the interaction between tumor cells and adipose tissue, which is carried out through various mechanisms. A better understanding of the role of adipose tissue in the induction and progression of prostate cancer will lead to effective therapeutic strategies for this disease.

KEYWORDS: obesity; body mass index (BMI); adipocytes; adipokines; insulin-like growth factor (IGF-1); testosterone; prostate cancer.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) продолжает оставаться одним из самых распространенных онкологических заболеваний мужчин во всем мире. В 2018 г. в России выявлено 36 725 новых случаев РПЖ, при этом на учете с данным диагнозом состояли 220 264 пациентов [1].

По данным Национального института рака (NCI), прогноз на 2020 г. указывает на 191 930 новых случаев рака простаты и 33 330 смертей от этой болезни [2], при этом 5-летняя выживаемость при локализованном РПЖ составляет 98%. РПЖ будет диагностирован почти у каждого пятого мужчины в США и примерно 3% мужчин, которые, как ожидается, умрут от этой болезни [3]. Заболеваемость раком простаты в азиатских странах, включая Японию, намного ниже, чем в западных странах. Тем не менее заболеваемость раком простаты в азиатских странах неуклонно растет в течение последних нескольких десятилетий [4].

Экстрапростатическое распространение опухоли определяется как T₃₋₄ в системе стадий опухоли (TNM), поражение лимфатических узлов, наличие метастазов при РПЖ, хорошо известно как связанное с неблагоприятным прогнозом. Стадирование опухолевого процесса является основополагающей функцией и должно быть точно определено для оптимального ведения пациента, в том числе и после проведения хирургического лечения – радикальной простатэктомии [5]. Простата окружена перипростатической жировой тканью. Включения опухолевых клеток в перипростатической жировой ткани являются наиболее распространенной находкой экстрапростатической инвазии [6].

Жировая ткань состоит в основном из адипоцитов, присутствуют дополнительные типы клеток, включая перитциты, моноциты, макрофаги, лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки сосудов и плюрипотентные стволовые клетки. Ранее считалось, что жировая ткань играет ограниченную физиологическую роль, главным образом в накоплении энергии и защите от низких температур. В настоящее время жировая ткань считается активным эндокринным органом, секретирующим факторы роста, хемокины или провоспалительные молекулы, называемые «адипокинами», которые влияют на обмен веществ и состояние иммунной системы. Физиологически адипокины регулируют аппетит, липидный обмен, гомеостаз глюкозы, чувствительность к инсулину, ангиогенез, кровяное давление и воспалительные процессы. Ожирение определяется увеличением жировой массы в результате энергетического дисбаланса. Гипертрофия адипоцитов при ожирении вызывает дисфункцию жировой ткани и воспаление путем увеличения секреции провоспалительных адипокинов из адипоцитов. Изменения биологии адипоцитов, связанные с гипертрофией адипоцитов, влияют на системные органы. Эпидемиологически ожирение связано с риском развития многих видов опухолей, включая рак пищевода, желудка, колоректальный, желчного пузыря, поджелудочной железы, эндометрия, яичников и почек [7, 8]. Кроме того, ожирение связано с прогрессированием многих видов рака, включая рак предстательной железы, молочной железы, эндометрия, почек, поджелудочной железы, пищевода и щитовидной железы [9]. Кроме того, взаимодействие между нор-

мальными адипоцитами и опухолевыми клетками может осуществляться в начале раковой инвазии в жировую ткань [10]. Таким образом, все больше данных свидетельствуют о значительной роли жировой ткани в развитии нескольких видов опухолей.

Поскольку ожирение и РПЖ затрагивают значительную часть мужского населения, связь между ними имеет большое значение для общественного здравоохранения. Авторами данной статьи основное внимание уделяется определению основных молекулярно-генетических механизмов, также рассматривается влияние ожирения на малигнизацию ткани предстательной железы.

Методология поиска первоисточников

Для основного поиска источников использовали интернет-ресурс PubMed, также использовали базу данных ELIBRARY. Сайты издательств Springer и Elsevier использовались для доступа к полному тексту статей. Этапы и ключевые слова поиска: 1-й этап: obesity, definition of obesity, prostate cancer, definition of prostate cancer; 2-й этап: obesity pathogenesis, obesity pathophysiology, prostate cancer pathogenesis; 3-й этап: obesity diagnostics, prostate cancer diagnostics; body mass index (BMI); 4-й этап: insulin-like growth factor (IGF)-1, leptin, interleukin-6 (IL-6), adiponectin; 5-й этап: microecology of adipose tissue.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ И РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В США 14% всех случаев смерти от рака среди мужчин и 20% всех случаев смерти от рака среди женщин связаны с таким фактором риска, как избыточный вес и ожирение [11]. Эпидемиологические исследования показывают, что связь между ожирением и заболеваемостью раком простаты не до конца изучена. Некоторые авторы сообщают об отсутствии связи между ожирением и РПЖ [12, 13]. Другая группа исследований демонстрирует сильную прямую связь ожирения со смертностью от рака предстательной железы [14, 15]. Кроме того, ожирение связано с повышенным риском биохимического рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии (РПЭ), независимо от возраста на момент постановки диагноза и патологических особенностей опухоли [12]. Некоторые исследования предполагают, что ожирение снижает риск локализованного неагрессивного РПЖ, при этом повышает риск агрессивного РПЖ [13]. Ожирение связано с наличием простатической интраэпителиальной неоплазии предстательной железы в доброкачественных образцах при негативной первичной биопсии и с высоким риском малигнизации ткани простаты при последующих биопсиях. Следовательно, ожирение следует рассматривать как фактор риска при активном динамическом клиническом наблюдении за данными пациентами после первичной негативной биопсии [14].

На сегодняшний день исследования [15, 16, 17] свидетельствуют о прямой положительной сильной связи между ожирением и риском развития РПЖ. Относительные риски (ОР) в этих исследованиях носят постоянный характер: от 1,01 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,00–1,02) на 1 кг/м² увеличения ИМТ [17] до 1,05 (95% ДИ 1,01–1,08) [16] и 1,03 (95% ДИ 1,00–1,07) [15]

на 5 кг/м² прироста ИМТ. Результаты отдельных исследований, определяющих вклад в итоговый результат этого метаанализа, имеют отличия: одни сообщают об отсутствии связи между ожирением и РПЖ [18], другие свидетельствуют, что ожирение является фактором риска развития опухоли [19, 20]. Эти отдельные исследования сильно различаются по мощности, таким образом, внося различный вклад в выводы метаанализа. В когортном исследовании Engeland A. и его коллег сообщается об относительном риске (ОР) 1,09 (95% ДИ 1,04–1,15) для мужчин с ожирением по сравнению с мужчинами с нормальным весом [18], вклад соответствует приблизительно 50% случаев РПЖ в двух из трех метаанализов [14, 15]. В третьем метаанализе [17] сообщается об ОР 1,4 (95% ДИ 1,09–1,81) для мужчин с ожирением при сравнении с мужчинами с нормальным весом. В данной работе более половины случаев РПЖ приходится на исследование, проведенное Andersson S.O. и его коллегами [20]. С этими двумя скандинавскими исследованиями, составляющими большинство случаев РПЖ, связывают основное прямое положительное влияние ожирения на развитие опухоли.

При изучении географии заболеваемости, позволяющей разделить исследования Северной Америки от работ европейских коллег, возникает отчетливая картина. Среди исследований из Северной Америки не наблюдается влияния ожирения на риск развития РПЖ (ОР 1,00; 95% ДИ 0,96–1,03), в то время как в европейских и австралийских исследованиях наблюдается прямая сильная положительная связь ожирения с риском развития РПЖ (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01–1,07) на 5 кг/м² прироста ИМТ [13]. Одно из возможных объяснений этих географических различий относится к различным показателям скрининга простатспецифического антигена (ПСА). В Европе, где скрининг на ПСА не так распространен, как в Соединенных Штатах, многие виды рака диагностируются на более поздних стадиях. В Соединенных Штатах оппортунистический скрининг ПСА широко распространен. Ранняя диагностика РПЖ возможна при выполнении биопсии простаты в раннем периоде у пациентов с повышенным уровнем ПСА. Это позволяет идентифицировать опухоль на ранней стадии и верифицировать ее с более низким прогностическим риском [21].

У пациентов с избыточной массой тела отмечается снижение уровня ПСА крови из-за гемодилюции [22]. Повышение уровня ПСА крови является показанием для проведения пункционной биопсии простаты. В странах с распространенным оппортунистическим скринингом ПСА, у пациентов с ожирением вероятность выполнения биопсии меньше, чем у мужчин с нормальным весом. Данное явление приводит к выявлению меньшего числа случаев рака на ранней стадии у людей с избыточным весом. Диагностическое «смещение» ослабляет силу прямой корреляционной связи между ожирением и риском РПЖ (т.е. ожирение «маскирует» появление опухоли в начале развития), это показывают многочисленные крупные проспективные когортные исследования в Соединенных Штатах с объемом выборки ~400 000 пациентов [19, 20, 23]. Можно предположить взаимосвязь ожирения с распространенными формами заболеваний, при условии, что ожирение биологически связано с агрессивной формой рака простаты. Результаты проспективных исследований, изучающих взаимосвязь между ИМТ и риском смерти

от РПЖ, неоднозначны. Так, в работах Wright M.E. и его коллег, а также в исследовании Burton A. с коллегами наблюдается нулевая связь с летальным исходом от РПЖ [24, 25]. В то же время в исследовании Okasha M. и его коллег наблюдается незначимая прямая связь [26].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Многочисленные факты свидетельствуют о сложности обнаружения РПЖ у пациентов с избыточной массой тела. Во-первых, мужчины с ожирением имеют более низкие значения ПСА, что приводит к снижению частоты биопсии предстательной железы [27].

У пациентов с РПЖ и избыточным весом (ИМТ 25–30 кг/м²) значение ПСА ниже на 7%, с ожирением (ИМТ 30–35 кг/м²) значение ПСА ниже на 14%, у пациентов с тяжелым ожирением (ИМТ >35 кг/м²) значение ПСА ниже на 18% по сравнению с пациентами с нормальным весом (ИМТ <25 кг/м²) [22].

Аналогичное снижение уровня ПСА зарегистрировано для мужчин с избыточным весом и без ожирения [27]. Предполагается, что это связано с большим объемом плазмы у мужчин с ожирением, разбавляющим фиксированное количество ПСА (эффект гемодилюции) [28].

Во-вторых, ожирение усложняет проведение пальцевого ректального исследования (ПРИ), что приводит к еще большему количеству «поздних» диагнозов [29].

В-третьих, у мужчин с РПЖ и страдающих избыточной массой тела, снижается вероятность обнаружения рака при биопсии [30]. Более низкие значения ПСА в сочетании с трудностями при проведении ПРИ приводят к снижению количества положительных биопсий среди пациентов с избыточной массой тела. Большой объем предстательной железы может привести к большему количеству пропущенных опухолей, что в совокупности приводит к увеличению количества недиагностированных случаев РПЖ у пациентов с ожирением (рис. 1). В исследовании Rodriguez C., и его коллег даже в период до эры ПСА, при ранней биопсии ожирение было связано с РПЖ (в частности, со смертностью от данного заболевания) [31], и, таким образом, диагностическое «смещение» при обследовании (большая распространенность РПЖ у пациентов с ожирением) не может полностью объяснить связь между ожирением и агрессивным РПЖ.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА КАНЦЕРСПЕЦИФИЧЕСКУЮ СМЕРТНОСТЬ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Многочисленные большие когортные исследования последовательно продемонстрировали положительную корреляционную связь между увеличением ИМТ и летальным исходом при РПЖ [11, 20]. Метаанализ проспективных когортных исследований, включающих почти 7000 смертей, специфичных для РПЖ, показал 15-процентное увеличение смертности от данного заболевания при увеличении на 5 кг/м² увеличения ИМТ (ОР 1,15; 95% ДИ 1,06–1,25) [32]. В метаанализе исследований типа «случай-контроль», включающих почти 1000 смертей, специфичных для РПЖ, сообщается о 20% увеличении смертности, канцер-специфической для РПЖ при увеличении ИМТ на 5 кг/м²

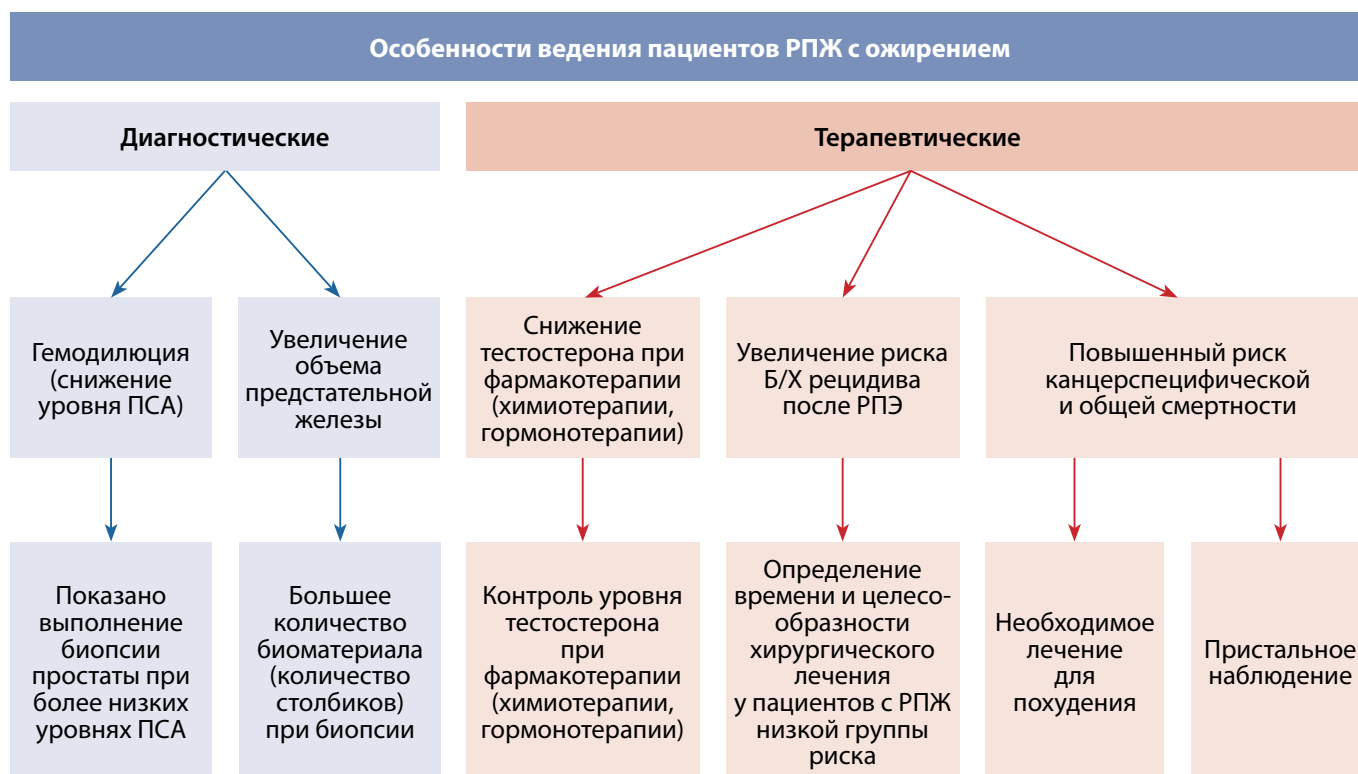


Рисунок 1. Диаграмма особенностей диагностики и терапии пациентов с раком предстательной железы с ожирением.

Примечание. АДТ – андроген-депривационная терапия; ПСА – простатспецифический антиген; РПЭ – радикальная простатэктомия; Б/Х – биохимический.

(ОР 1,20; 95% ДИ 0,99–1,46) [32]. Сопоставимая величина ОР, рассчитанная с применением большой популяционной выборки с различными схемами исследования, указывает на устойчивую связь между ожирением и смертностью от РПЖ. Данный эффект может быть частично обусловлен задержкой диагностики РПЖ у мужчин с ожирением по сравнению с мужчинами с нормальной массой тела. Ожирение связано со смертностью от РПЖ в период до применения ПСА-теста [20, 31], это свидетельствует, что данная связь не может быть объяснена одной лишь особенностью выявления и что основные биологические механизмы играют важную роль.

Хотя связь между ожирением и смертностью от РПЖ по демографическим данным представляется весьма устойчивой, следует отметить, что за последние 20 лет отмечается увеличение числа лиц, страдающих ожирением, а смертность от РПЖ снижается [33]. Большая часть данного снижения смертности объясняется введением скрининга ПСА и улучшением результатов лечения, но это далеко не полное объяснение снижения смертности. Fesinmeyer M.D. и его коллеги, применяя имитационные модели, предположили, что если бы показатели ожирения в Соединенных Штатах оставались стабильными с 1980 г., уровень смертности от рака простаты в 2002 г. в Соединенных Штатах (последний год, за который у них были данные) был бы на 23% ниже [34].

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ОЖИРЕНИЯ НА РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Для объяснения связи между ожирением и агрессивным РПЖ чаще всего предлагаются три механизма:

- 1 – инсулиноподобный фактор роста (IGF)-1 [35];
- 2 – половые гормоны;
- 3 – цитокины и адипокины жировой ткани [36].

Концентрируемся на этих факторах, хотя следует признать, что существует множество других эффектов ожирения (воспаление, вызванное жирными кислотами, окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулаума и гипоксия) для биологии РПЖ [37].

Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1)

Уровень циркулирующего инсулина положительно коррелирует с увеличением индекса массы тела, и пациенты, страдающие ожирением, обладают инсулинорезистентностью. Ожирение и длительная гиперинсулинемия связаны с повышением уровня свободного или биологически активного IGF-1 из-за снижения выработки IGF-связывающих белков, которые ингибируют его действие посредством взаимодействия с рецептором IGF. IGF активирует последующие сигнальные пути, которые влияют на рост опухолевых клеток путем стимулирования митогенных путей, индукции неоваскуляризации и ингибирования апоптоза. Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) обладает анаболическим, антиапоптотическим и митотическим эффектами [38].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что высокий уровень циркулирующего IGF-1 связан с повышенным риском развития РПЖ [39]. Передача сигналов IGF-1 повышена при РПЖ по сравнению с эпителием простаты и связана с прогрессированием опухоли [40]. В исследовании Hellawell G.O. и его коллег показана гиперэкспрессия рецептора IGF-1 при РПЖ [41].

Половые гормоны

Помимо изменений уровня инсулина, избыточная масса тела связана со снижением уровня андрогенов [42]. Суммарная андрогенная активность играет важную роль в росте и развитии железистого эпителия простаты, влияет на риск возникновения РПЖ.

Взаимосвязь между РПЖ и тестостероном впервые описана Хаггинсом более 70 лет назад [43] и носит противоречивый характер по мере накопления доказательств, демонстрирующих потенциально противоположное действие андрогенов на рак [44, 45, 46]. Тестостерон жизненно важен для нормального развития и роста ткани предстательной железы, и, наоборот, андрогенная депривационная терапия при метастатическом РПЖ значительно уменьшает симптомы и прогрессирование заболевания. На этом основании высокий уровень тестостерона увеличивает риск развития РПЖ. Однако эпидемиологические исследования не смогли продемонстрировать данную связь [47]. Моргенталер А. и соавт. [48], сообщили о высокой распространенности РПЖ среди бессимптомных форм у пациентов с низким уровнем общего и свободного тестостерона. Данное исследование является первым, показавшим, что низкий уровень тестостерона не обеспечивает защиту от развития РПЖ.

Также было обращено внимание на влияние тестостерона на гистологическую степень РПЖ. В ряде исследований было высказано предположение, что низкий уровень общего тестостерона в сыворотке крови может быть связан с заболеванием более высокой степени. Park et al. [49] ретроспективно оценили 681 пациента, перенесших биопсию простаты, и обнаружили независимую связь между лабораторным гипогонадизмом, определяемым как уровень общего тестостерона ниже 300 нг/дл, и высоким уровнем РПЖ при биопсии. Исследования, проведенные на пациентах с РПЖ с клинически локализованным заболеванием, получавшим радикальную простатэктомию (РП), также показали, что низкие уровни тестостерона в предоперационном периоде были связаны с более агрессивным заболеванием, обусловленным более высокой патологической стадией, положительными хирургическими краями и баллом по Глисон (GS) [50, 51]. Тем не менее независимая связь не была одинаково продемонстрирована во всех исследованиях [52, 53]. Большинство исследований были выполнены в популяциях Кавказа и Азии, но без указания влияния демографических характеристик на связь между уровнем тестостерона крови и РПЖ более высокого уровня. Возможные объяснения несоответствия между существующими исследованиями включают демографическую изменчивость, переменные ограничения для гипогонадизма и предвзятые выборки.

Таким образом, популяция пациентов с низким уровнем тестостерона и страдающих ожирением может быть одной из вероятных причин взаимосвязи между ожирением и агрессивным типом РПЖ, хотя точные механизмы остаются не до конца изученными [55].

Необходимо отметить, что тестостерон ароматизируется до эстрадиола в адипоцитах, клетках печени, предстательной железы, кожи и других органов [56]. Большая масса жировой ткани у пациентов с избыточным весом связана с активацией пути ароматизации, который приводит к повышению уровня эстрадиола

в сыворотке и внутриклеточной ткани [54]. Хотя современные эпидемиологические данные не подтверждают связь между сывороточным эстрадиолом и риском развития РПЖ [57], значительный объем литературы по доклиническим исследованиям предполагает, что эстрадиол может содействовать развитию и прогрессированию РПЖ [58]. Таким образом, значение повышенных уровней эстрадиола у мужчин с ожирением в отношении риска и прогрессирования РПЖ еще предстоит определить.

Цитокины и адипокины жировой ткани

При ожирении в жировую ткань проникает большое количество воспалительных клеток (например, макрофагов), это связано с системным воспалением и резистентностью к инсулину [59]. Воспаление вызывает генерацию активных форм кислорода, которые действуют в качестве промоторов опухоли при низких концентрациях [60]. Адипоциты, другие стромальные клетки и инфильтрирующие воспалительные клетки в жировой ткани выделяют несколько адипокинов и других цитокинов, которые играют ключевую роль в развитии рака, связанного с ожирением [36]. Адипокины определяются как гормоноподобные полипептиды, которые активно секретируются белой жировой тканью, и они включают цитокины (например, интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли (TNF-α)), ангиогенные факторы (например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), апелин (AGTRL1)) и другие факторы (например, лептин и адипонектин) [61]. Было обнаружено, что несколько адипокинов оказывают множественное влияние на клетки рака предстательной железы.

Лептин

Лептин, полипептидный гормон, который в основном вырабатывается адипоцитами, действует в качестве основного регулятора аппетита и энергетического гомеостаза, воздействуя на специфические рецепторы, экспрессирующиеся в гипоталамусе [62]. Уровень лептина в плазме коррелирует с процентным содержанием жира в организме [63]. Это наблюдение предполагает, что большинство людей с ожирением нечувствительны к выработке эндогенного лептина.

В ткани предстательной железы человека рецепторы лептина обнаружены в нормальном эпителии, при интраэпителиальной неоплазии высокой степени и при аденокарциноме методом иммуногистохимического исследования [64]. Культуры клеток РПЖ (DU-145 и PC-3) экспрессируют рецепторы лептина. Воздействие лептина приводит к митогенному и антиапоптотическому эффекту этих клеток, активации пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK). Более того, длительное воздействие лептина усиливало пролиферацию, инвазию и миграцию клеток РПЖ с повышенной экспрессией циклина D1 и сниженной экспрессией p21, что свидетельствует об участии лептина в прогрессировании клеточного цикла [65]. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в экзоне 4 гена рецептора лептина был достоверно связан со специфической смертностью от рака простаты [66].

Эпидемиологически связь между сывороточными уровнями лептина и риском развития рака простаты является спорной. Stattin P. и его коллеги сообщили, что

умеренное повышение концентрации лептина в плазме связано с более поздним развитием РПЖ [64]. Исследование Li H. и его коллег показало, что повышенные концентрации лептина в плазме связаны с повышенным риском возникновения рака простаты большого объема (опухоль объемом >0,5 см) или с гистологическими признаками экстрапростатической инвазии, но без признаков метастазирования [67].

IL-6

Циркулирующий сывороточный IL-6 приводит к развитию инсулинорезистентности при ожирении [68]. В жировой ткани основными источниками IL-6 являются инфильтрирующие макрофаги и стромальные клетки. Однако адипоциты также продуцируют IL-6 [69]. Уровни сывороточного IL-6 были значительно выше у пациентов с метастатическим или гормонорефрактерным раком простаты, чем у пациентов контрольной группы или у пациентов с локализованным заболеванием, и они были связаны с более коротким временем выживания у пациентов с гормонорефрактерным раком простаты [70]. Экзогенный IL-6 стимулировал рост в гормоночувствительных клетках РПЖ LNCaP, но не гормоночувствительных клеточных линиях DU145 и PC-3. На модели ксенотрансплантата опухоли, когда клетки LNCaP, постоянно обрабатываемые IL-6, вводили голым мышам, объемы опухоли были больше, чем в группе контроля – опухоли, культивированных без обработки IL-6 [71]. Повышенная экспрессия рецептора IL-6 наблюдалась в ткани РПЖ человека по сравнению с нормальной тканью предстательной железы, а высокие уровни экспрессии рецептора IL-6 при РПЖ были связаны с более высокими показателями пролиферации клеток при иммуногистохимии [72].

Адипонектин

Адипонектин представляет собой белок, проявляющий структурное сходство с коллагеном и TNF- α , который в основном секретируется адипоцитами [73] и регулирует метаболизм глюкозы и липидов, ремоделирование сосудов и гомеостаз костей. Кроме того, адипонектин оказывает защитное действие против воспаления и резистентности к инсулину [74]. У людей концентрация адипонектина в плазме значительно ниже при ожирении и резистентности к инсулину. Адипонектин может связываться с тремя рецепторами, AdipoR1, AdipoR2 и T-cadherin [75]. Благодаря взаимодействию с AdipoR1 и AdipoR2, адипонектин проявляет антидиабетический эффект [76].

Уровень экспрессии AdipoR2 в клетках РПЖ положительно связан с пролиферацией клеток, с экспрессией синтазы жирных кислот и ангиогенезом [77]. Эти результаты предполагают положительную связь между AdipoR2 и развитием РПЖ.

Эпидемиологические исследования показали, что уровни адипонектина в плазме были значительно ниже у пациентов с РПЖ, чем у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) или у здоровых людей контрольной группы [78]. Tan W. и его коллеги изучали иммуногистохимические проявления адипонектина в случаях ДГПЖ и РПЖ с низким баллом по Глисону (<7), баллом по шкале Глисона (~7) или с высоким баллом по Глисону (>7). Результаты показали, что

снижение экспрессии адипонектина связано с прогрессированием РПЖ [79].

КАНЦЕРОГЕННАЯ МИКРОЭКОЛОГИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Системные эффекты, обусловленные ожирением, влияют на развитие РПЖ. Необходимо учитывать влияние микросреды, которая является основной детерминантой, определяющей рост локализованного рака, инвазию и метастазирование [80, 81].

Клинические исследования, оценивающие прогностическую ценность перипростатической жировой ткани, сообщают об ее увеличении при ожирении; является фактором риска как для диагностики рака простаты, так и для идентификации группы высокого прогностического риска [82].

В опухолевом микроокружении – перипростатической жировой ткани адипокины играют ключевую роль, действуя паракринно, аутокринно и эндокринно [83].

В исследовании Fain J.N. и соавт. сообщили, что уровни VEGF и IL-6, высвобождаемые из висцеральной жировой ткани, были значительно выше, чем из подкожной жировой ткани [84].

Таким образом, в случаях экстрапростатического распространения опухолевые клетки подвергаются непосредственному воздействию огромного количества адипокинов, высвобождаемых из перипростатической жировой ткани. Кроме того, увеличение перипростатической жировой ткани из-за ожирения изменяет микроокружение опухоли и ускоряет прогрессирование. Фактически, увеличение толщины перипростатической жировой ткани, измеренной с помощью трансректальной ультрасонографии как расстояния между простатой и лобковой костью, ассоциируется с раком простаты высокого прогностического риска [82].

Другим важным выводом является то, что пролиферация, вызванная микросредой перипростатической жировой ткани, была значительно увеличена по сравнению с аналогичной средой из подкожной или висцеральной жировой ткани [85, 86], что указывает на то, что перипростатическая жировая ткань секретирует уникальную подгруппу молекул, которая способствует агрессивности опухоли. Состав данного секрета остается не до конца изученным. Данные работы показывают, что перипростатическая жировая ткань секретирует факторы, которые способны изменять микроокружение ткани предстательной железы, способствуя пролиферации, выживанию и подвижности опухолевых клеток, и что этот секретом является более онкогенным у пациентов с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинических исследований убедительно показывают влияние жировой ткани на малигнизацию ткани предстательной железы, включая индукцию опухолевого роста, инвазию и метастазирование. Опухолевые клетки предстательной железы при экстрапростатическом распространении образуют новое микроокружение в перипростатической жировой ткани. Считается, что опухолевые клетки напрямую и/или косвенно взаимодействуют с адипоцитами.

Молекулярно-генетические механизмы влияния ожирения на развитие и прогрессирование опухоли недостаточно изучены на современном этапе. Сложно определить, какая часть результата связана с ожирением, видом проводимой терапии или молекулярно-биологическим типом опухоли. Адипокины, по-видимому, являются ключевыми молекулами в отношениях между опухолевыми клетками и жировой тканью. При гиперплазии и гипертрофии жировой ткани выделяется ряд адипокинов, которые могут играть роль в развитии опухоли. Адипоциты, выделяя воспалительные цитокины, фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), вызывают хроническую воспалительную микросреду, которая также способствует прогрессированию опухолевого роста. Жировая ткань выделяет лептин и адипонектин, которые связаны с РПЖ. Таким образом, жировая ткань влияет на биологический фенотип опухоли, способствуя проявлению агрессивных свойств.

Более глубокое понимание роли жировой ткани в прогрессировании РПЖ приведет к более эффективным терапевтическим стратегиям и улучшит результаты лечения при данном заболевании.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Обзор является частью диссертационного исследования М.Н. Пешкова. Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Пешков М.Н. – сбор, анализ данных литературы, написание статьи; Пешкова Г.П. – редактирование статьи; Решетов И.В. – редактирование статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smernost')*. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. (In Russ.)]
2. Seer.cancer.gov [Internet]. National Cancer Institute [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://seer.cancer.gov>.
3. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. Bethesda: National Cancer Institute; 2010.
4. Kitagawa Y, Namiki M. Prostate-specific antigen-based population screening for prostate cancer: current status in Japan and future perspective in Asia. *Asian J Androl*. 2015;17(3):475–480. doi: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.143756>
5. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2005;174(3):903–907. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000169475.00949.78>
6. Sung MT, Eble JN, Cheng L. Invasion of fat justifies assignment of stage pT3a in prostatic adenocarcinoma. *Pathology*. 2006;38(4):309–311. doi: <https://doi.org/10.1080/00313020600820914>
7. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017;356:j477. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j477>
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15. — №1. — С. 53–70. [Dedov II, Mel'nicenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53–70. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>
9. Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med*. 2013;64:45–57. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-121211-091527>
10. Wang YY, Lehuède C, Laurent V, et al. Adipose tissue and breast epithelial cells: a dangerous dynamic duo in breast cancer. *Cancer Lett*. 2012;324(2):142–151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.05.019>
11. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625–1638. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021423>
12. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol*. 2013;63(5):800–809. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.013>
13. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(12):2936–2942. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0795>
14. Rundle A, Jankowski M, Kryvenko ON, et al. Obesity and future prostate cancer risk among men after an initial benign biopsy of the prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(5):898–904. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0965>
15. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569–578. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60269-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60269-x)
16. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control*. 2006;17(8):989–1003. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-006-0049-z>
17. Bergström A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2001;91(3):421–430. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(200002\)9999:9999<::aid-ijc1053>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::aid-ijc1053>3.0.co;2-t)
18. Baillargeon J, Platz EA, Rose DP, et al. Obesity, adipokines, and prostate cancer in a prospective population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(7):1331–1335. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0082>
19. Engeland A, Tretli S, Borge T. Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men. *Br J Cancer*. 2003;89(7):1237–1242. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601206>
20. Andersson SO, Wolk A, Bergström R, et al. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(5):385–389. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/89.5.385>
21. Bergström A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2001;91(3):421–430. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(200002\)9999:9999<::aid-ijc1053>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::aid-ijc1053>3.0.co;2-t)
22. Banez LL, Hamilton RJ, Partin AW, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA*. 2007;298(19):2275–2280. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.19.2275>
23. Gong Z, Neuhauser ML, Goodman PJ, et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(10):1977–1983. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0477>
24. Wright ME, Chang SC, Schatzkin A, et al. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer*. 2007;109(4):675–684. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.22443>
25. Burton A, Martin R, Galobardes B, et al. Young adulthood body mass index and risk of cancer in later adulthood: historical cohort study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(12):2069–2077. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9625-3>

26. Okasha M, McCarron P, McEwen J, Smith GD. Body mass index in young adulthood and cancer mortality: a retrospective cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56(10):780-784. doi: <https://doi.org/10.1136/jech.56.10.780>
27. Hekal IA, Ibrahim EI. Obesity-PSA relationship: a new formula. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13(2):186-190. doi: <https://doi.org/10.1038/pcan.2009.53>
28. Grubb RL, 3rd, Black A, Izmirlan G, et al. Serum prostate-specific antigen hemodilution among obese men undergoing screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):748-751. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0938>
29. Hu MB, Liu SH, Jiang HW, et al. Obesity affects the biopsy-mediated detection of prostate cancer, particularly high-grade prostate cancer: a dose-response meta-analysis of 29,464 patients. *PLoS One*. 2014;9(9):e106677. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106677>
30. Freedland SJ, Platz EA, Presti JC, et al. Obesity, Serum Prostate Specific Antigen and Prostate Size: Implications for Prostate Cancer Detection. *J Urol*. 2006;175(2):500-504. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)00162-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)00162-x)
31. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, et al. Body mass index, height, and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(4):345-353.
32. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(4):486-501. doi: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0229>
33. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975–2004: an ecological study. *Lancet Oncol*. 2008;9(5):445-452. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70104-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70104-9)
34. Fesinmeyer MD, Gulati R, Zeliadt S, et al. Effect of Population Trends in Body Mass Index on Prostate Cancer Incidence and Mortality in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):808-815. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-08-0784>
35. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(8):328-336. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.08.006>
36. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med*. 2010;61:301-316. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.080708.082713>
37. Sharad S, Srivastava A, Ravulapalli S, et al. Prostate cancer gene expression signature of patients with high body mass index. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011;14(1):22-29. doi: <https://doi.org/10.1038/pcan.2010.44>
38. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes*. 2013;2013:291546. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/291546>
39. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med*. 2008;149(7):461-471, W483-468. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-7-200810070-00006>
40. Krueck SL, Sikes RA, Edlund NM, et al. Increased insulin-like growth factor I receptor expression and signaling are components of androgen-independent progression in a lineage-derived prostate cancer progression model. *Cancer Res*. 2004;64(23):8620-8629. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2446>
41. Hellawell GO, Turner GD, Davies DR, et al. Expression of the type 1 insulin-like growth factor receptor is up-regulated in primary prostate cancer and commonly persists in metastatic disease. *Cancer Res*. 2002;62(10):2942-2950.
42. Williams G. Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER-alpha and GPER signalling. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351(2):269-278. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.12.017>
43. Huggins C. Studies on Prostatic Cancer. *Arch Surg*. 1941;43(2):209. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1941.01210140043004>
44. Morgentaler A. Testosterone replacement therapy and prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 2007;34(4):555-563, vii. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2007.08.002>
45. Roddam AW, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(3):170-183. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djm323>
46. Isbarn H, Pinthus JH, Marks LS, et al. Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms. *Eur Urol*. 2009;56(1):48-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.03.088>
47. Morgentaler A. Turning conventional wisdom upside-down: low serum testosterone and high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(17):3885-3888. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.25975>
48. Morgentaler A. Occult Prostate Cancer in Men With Low Serum Testosterone Levels. *JAMA*. 1996;276(23):1904. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540230054035>
49. Park J, Cho SY, Jeong S-h, et al. Low testosterone level is an independent risk factor for high-grade prostate cancer detection at biopsy. *BJU Int*. 2016;118(2):230-235. doi: <https://doi.org/10.1111/bju.13206>
50. Isom-Batz G, Bianco FJ, Jr., Kattan MW, et al. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2005;173(6):1935-1937. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000158040.33531.e7>
51. Imamoto T, Suzuki H, Fukasawa S, et al. Pretreatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2005;47(3):308-312. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.11.003>
52. Salonia A, Gallina A, Briganti A, et al. Preoperative hypogonadism is not an independent predictor of high-risk disease in patients undergoing radical prostatectomy. *Cancer*. 2011;117(17):3953-3962. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.25985>
53. Shin BS, Hwang EC, Im CM, et al. Is a decreased serum testosterone level a risk factor for prostate cancer? A cohort study of Korean men. *Korean J Urol*. 2010;51(12):819-823. doi: <https://doi.org/10.4111/kju.2010.51.12.819>
54. Theoret MR, Ning YM, Zhang JJ, et al. The risks and benefits of 5alpha-reductase inhibitors for prostate-cancer prevention. *N Engl J Med*. 2011;365(2):97-99. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1106783>
55. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018;32(17-18):1105-1140. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.315739.118>
56. Carruba G. Estrogen and prostate cancer: an eclipsed truth in an androgen-dominated scenario. *J Cell Biochem*. 2007;102(4):899-911. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.21529>
57. Yao S, Till C, Kristal AR, et al. Serum estrogen levels and prostate cancer risk in the prostate cancer prevention trial: a nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2011;22(8):1121-1131. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9787-7>
58. Bonkhoff H, Berges R. The Evolving Role of Oestrogens and Their Receptors in the Development and Progression of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2009;55(3):533-542. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.10.035>
59. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-1808. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI19246>
60. Ziech D, Franco R, Pappa A, Panayiotidis MI. Reactive oxygen species (ROS)-induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutat Res*. 2011;711(1-2):167-173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.02.015>
61. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-2556. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
62. Li MD. Leptin and beyond: an odyssey to the central control of body weight. *Yale J Biol Med*. 2011;84(1):1-7.
63. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292-295. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340503>
64. Stattin P, Soderberg S, Hallmans G, et al. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1341-1345. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7328>
65. Noda T, Kikugawa T, Tanji N, et al. Longterm exposure to leptin enhances the growth of prostate cancer cells. *Int J Oncol*. 2015;46(4):1535-1542. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2845>
66. Lin DW, FitzGerald LM, Fu R, et al. Genetic variants in the LEPR, CRY1, RNASEL, IL4, and ARVCF genes are prognostic markers of prostate cancer-specific mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(9):1928-1936. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0236>

67. Li H, Stampfer MJ, Mucci L, et al. A 25-year prospective study of plasma adiponectin and leptin concentrations and prostate cancer risk and survival. *Clin Chem*. 2010;56(1):34-43. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.133272>
68. Kern PA, Ranganathan S, Li C, et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(5):E745-751. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745>
69. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):847-850. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.3.4660>
70. George DJ, Halabi S, Shepard TF, et al. The prognostic significance of plasma interleukin-6 levels in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer: results from cancer and leukemia group B 9480. *Clin Cancer Res*. 2005;11(5):1815-1820. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1560>
71. Steiner H, Godoy-Tundidor S, Rogatsch H, et al. Accelerated in Vivo Growth of Prostate Tumors that Up-Regulate Interleukin-6 Is Associated with Reduced Retinoblastoma Protein Expression and Activation of the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway. *Am J Pathol*. 2003;162(2):655-663. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63859-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63859-x)
72. Giri D, Ozen M, Ittmann M. Interleukin-6 Is an Autocrine Growth Factor in Human Prostate Cancer. *Am J Pathol*. 2001;159(6):2159-2165. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63067-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63067-2)
73. Wang Y, Xu A, Knight C, et al. Hydroxylation and Glycosylation of the Four Conserved Lysine Residues in the Collagenous Domain of Adiponectin. *J Biol Chem*. 2002;277(22):19521-19529. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M200601200>
74. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-783. doi: <https://doi.org/10.1038/nri1937>
75. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev*. 2012;33(4):547-594. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2011-1015>
76. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1784-1792. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI29126>
77. Rider JR, Fiorentino M, Kelly R, et al. Tumor expression of adiponectin receptor 2 and lethal prostate cancer. *Carcinogenesis*. 2015;36(6):639-647. doi: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv048>
78. Michalakis K, Venihaki M, Mantzoros C, et al. In prostate cancer, low adiponectin levels are not associated with insulin resistance. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(6):572-578. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12445>
79. Tan W, Wang L, Ma Q, et al. Adiponectin as a potential tumor suppressor inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition but frequently silenced in prostate cancer by promoter methylation. *Prostate*. 2015;75(11):1197-1205. doi: <https://doi.org/10.1002/pros.23002>
80. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
81. Taylor RA, Risbridger GP. Prostatic tumor stroma: a key player in cancer progression. *Curr Cancer Drug Targets*. 2008;8(6):490-497. doi: <https://doi.org/10.2174/156800908785699351>
82. Bhindi B, Trottier G, Elharram M, et al. Measurement of periprostatic fat thickness using transrectal ultrasonography (TRUS): a new risk factor for prostate cancer. *BJU Int*. 2012;110(7):980-986. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.10957.x>
83. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;21(1):57-74. doi: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0037>
84. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004;145(5):2273-2282. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2003-1336>
85. Venkatasubramanian PN, Brendler CB, Plunkett BA, et al. Periprostatic adipose tissue from obese prostate cancer patients promotes tumor and endothelial cell proliferation: a functional and MR imaging pilot study. *Prostate*. 2014;74(3):326-335. doi: <https://doi.org/10.1002/pros.22756>
86. Ribeiro R, Monteiro C, Cunha V, et al. Human periprostatic adipose tissue promotes prostate cancer aggressiveness in vitro. *J Exp Clin Cancer Res*. 2012;31:32. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-9966-31-32>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Пешков Максим Николаевич**, к.м.н. [Maxim N. Peshkov, MD, PhD]; адрес: Россия, 125371, Москва, Волоколамское ш., д. 91 [address: 91, Volokolamskoye Highway street, 125371 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1497-8646>; eLibrary SPIN: 1691-1478; e-mail: drpeshkov@gmail.com

Пешкова Галина Петровна, к.м.н. [Galina P. Peshkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3336-4025>;
eLibrary SPIN: 6849-5407; e-mail: gppeshkova@gmail.com

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н. [Igor V. Reshetov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5739-3170>;
eLibrary SPIN: 3845-6604; e-mail: reshetoviv@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пешков М.Н., Пешкова Г.П., Решетов И.В. Взаимосвязь ожирения и рака предстательной железы (обзор) // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 147-155. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10301>

TO CITE THIS ARTICLE:

Peshkov MN, Peshkova GP, Reshetov IV. The relationship of obesity and prostate cancer (review). *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):147-155. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10301>

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ, ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОРМОНАЛЬНО-АДИПОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА У МУЖЧИН С ПОДКОЖНЫМ И АБДОМИНАЛЬНЫМ ТИПАМИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЖИРА

© И.Г. Мохова*, Б.Б. Пинхасов, Н.И. Шилина, С.В. Янковская, В.Г. Селятицкая

Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

Обоснование. Развитие ожирения и ассоциированных с ним нарушений здоровья прямо связано с нарушениями пищевого поведения и психоэмоционального состояния. Представляет значительный интерес оценка особенностей этих показателей у мужчин с подкожным и абдоминальным типами распределения жира, которые ассоциированы с различными гормональными и адипокиновыми механизмами, влияющими не только на параметры метаболизма, но и на пищевое поведение.

Цель. Изучить особенности психоэмоционального состояния, пищевого поведения и их связи с показателями гормонально-адипокинового статуса у мужчин с разной топографией распределения жировой ткани.

Методы. Проведено одноцентровое, поперечное выборочное обследование 99 мужчин в возрасте от 27 до 68 лет. Выполнено антропометрическое обследование, на основании которого были сформированы 4 группы мужчин. Группу 1 (сравнения) составили мужчины с нормальной массой тела. Группу 2 составили мужчины с избыточной массой тела, ожирением I степени и нижним подкожным типом распределения жира (ПТРЖ). Группу 3 составили мужчины с избыточной массой тела, ожирением I степени и центральным абдоминальным типом распределения жира (АТРЖ); группу 4 – мужчины с ожирением 2 и 3 степени с АТРЖ. С использованием опросника DEBQ определены типы пищевого поведения, с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии – выраженность тревожно-депрессивных нарушений; для оценки степени нарушения удовлетворенности образом тела использовали тест-опросник «Исследования образа тела». Проведено исследование сыворотки крови на содержание глюкозы, триглицеридов, инсулина, лептина и адипонектина.

Результаты. Показано, что для мужчин с АТРЖ по сравнению с мужчинами с ПТРЖ характерны выраженные нарушения показателей углеводно-жирового обмена и его регуляции: гипергликемия, гипертриглицеридемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, гиперлептинемия и гипoadипонектинемия. Мужчинам с АТРЖ свойственны экстернальный тип пищевого поведения, повышенный уровень депрессивных нарушений и недовольство образом собственного тела, в то время как мужчинам с ПТРЖ – эмоциогенный тип пищевого поведения и удовлетворение образом собственного тела. Сравнительный анализ величин показателей между мужчинами групп 3 и 4 с АТРЖ показал, что в группе 4 у мужчин на фоне большего количества массы жировой ткани усиливаются гиперлептинемия и инсулинорезистентность, при этом выраженность нарушений пищевого поведения, тревоги и депрессии не различаются между группами.

Заключение. Топография распределения жировой ткани ассоциирована с психофизиологическими, метаболическими и гормонально-адипокиновыми особенностями, лежащими в основе развития первичного ожирения у мужчин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; подкожный тип распределения жира; абдоминальный тип распределения жира; пищевое поведение; инсулин; лептин; адипонектин.

THE FEATURES OF PSYCHOLOGICAL STATE, EATING BEHAVIOR, HORMONAL AND ADIPOKINE REGULATION OF METABOLISM IN MEN WITH SUBCUTANEOUS AND ABDOMINAL FAT DISTRIBUTION

© Iraidia G. Mokhova*, Boris B. Pinkhasov, Nadejda I. Shilina, Svetlana V. Yankovskaya, Vera G. Selyatitskaya

Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: development of obesity and obesity related conditions are directly associated with eating disorders and psychological state. There is increasing focus on the assessment the characteristics of these indicators in men with subcutaneous and central fat distribution, which are associated with various hormonal and adipokine mechanisms that effect on parameters of metabolism and eating behavior.

AIMS: to study the characteristics of the psychological state, eating behavior and their relationship with hormonal and adipokine status in men with different fat distribution.

MATERIALS AND METHODS: a single-center, cross-sectional study of 99 men aged 27 to 68 years was performed. 4 groups of men were formed after anthropometric examination. Group 1 (comparison) consisted of men with normal body weight. Group 2 consisted of overweight men, class I obesity and lower subcutaneous fat distribution (SFD). Group 3 consisted of overweight men, men with class I obesity and abdominal fat distribution (AFD); group 4 - men with class II obesity and

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



class III obesity AFD. Eating behavior were determined with DEBQ questionnaire, severity of anxiety-depressive disorders were investigated with the Hospital Anxiety and Depression Scale; body image satisfaction was assessed with body image questionnaire. Serum glucose, triglycerides, insulin, leptin and adiponectin were estimated.

RESULTS: it was shown, that men with AFD had severe metabolic disorders: hyperglycemia, hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia and insulin resistance, hyperleptinemia and hypoadiponectinemia, than men with SFD. Men with AFD had an external type of eating behavior, with sever expressed depressive disorders and body image dissatisfaction. Men with SFD had an emotional type of eating behavior and higher body image satisfaction. A comparative analysis between men from 3 and 4 groups with AFD showed that in group 4 in men had higher hyperleptinemia and insulin resistance and there are no differences in severity of eating disorders, anxiety and depression between the groups.

CONCLUSIONS: adipose tissue topography is associated with the psychophysiological, metabolic, hormonal and adipokine characteristics that underlie the development of primary obesity in men.

KEYWORDS: obesity; subcutaneous fat; abdominal fat; eating behavior; insulin; leptin; adiponectin.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время ожирение является глобальной медико-социальной проблемой развитых и развивающихся стран и носит характер пандемии [1, 2]. Ожирение повышает риски развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных с ними клинических состояний [3]. Среди причин развития первичного ожирения важными являются изменение образа жизни; гиподинамия; нарушения питания, включая увеличение объема потребляемой пищи из-за привлекательности вкуса и запаха; реклама и потребление пищевых продуктов с высоким содержанием жиров, углеводов, и т.д. [4]. Все это формирует и закрепляет нарушения пищевого поведения, которые, с одной стороны, ассоциированы с психоэмоциональными реакциями, тревогой и вызывают развитие депрессии, а с другой – со стойкими гормонально-метаболическими нарушениями. Показано, что развитие ожирения и ассоциированных с ним нарушений здоровья прямо связано с изменениями пищевого поведения и психоэмоционального состояния [5, 6].

Первичное ожирение может сопровождаться преимущественным накоплением жировой ткани в подкожных депо или в висцеральных депо в абдоминальной области. Гетерогенность ожирения опосредована анатомической, морфологической и функциональной гетерогенностью жировой ткани [7]. В норме масса висцерального жира составляет 10–20% у мужчин и 5–8% у женщин от общего количества жира в организме, а основная часть жира – около 80% – представлена подкожным жиром, сосредоточенным в основном в абдоминальном и глутеоморальном депо [8]. Адипоциты подкожного жира, так же как и висцерального, выполняют важную физиологическую и регуляторную роль. Жировая клетчатка принимает участие в энергетическом обмене и терморегуляции, поддержании метаболического, иммунного, адаптивного и репродуктивного статусов организма [7]. В последние годы большим шагом к пониманию патофизиологических механизмов формирования ожирения стало выделение фенотипов ожирения: метаболически здорового и метаболически нездорового [9]. В основу выделения данных типов положено топографическое доминирование подкожной или висцеральной жировой ткани, которые существенно различаются по метаболической активности [10, 11] и спектру синтезируемых гормонов и адипокинов [7]. Так, один из ключевых адипокинов жировой ткани – адипонектин обладает противовоспалительным, антиатерогенным и кардиопротек-

тивным действием и в большей степени секретируется в висцеральной жировой ткани, однако его уровень при ожирении снижается [12]. Другой адипокин – лептин синтезируется преимущественно в подкожной жировой ткани и участвует в регуляции пищевого поведения [5, 13].

Накопление жира в абдоминальной области связано с развитием висцерального ожирения, которое, в свою очередь, выступает независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза и других состояний, ускоряющих процессы старения организма [14, 15]. Накопление подкожного жира в глутеоморальной области рассматривают преимущественно с позиций решения косметических проблем, поскольку на начальных стадиях накопления избыточной массы жировой ткани выраженных нарушений углеводно-жирового обмена нет и, соответственно, риск сердечно-сосудистых заболеваний минимален [16].

Если с позиций гормонально-метаболических нарушений разница между подкожным и абдоминальным типами распределения жира определена [7], то сведений об особенностях пищевого поведения и психоэмоциональных реакциях у лиц с этими разными типами распределения жира крайне мало. Особенно это касается лиц мужского пола, у которых в зрелом возрасте частота встречаемости подкожного типа распределения жира меньше, чем абдоминального, в силу чего его редко выделяют как отдельный тип распределения жира у зрелых мужчин.

ЦЕЛЬ

Изучить особенности психоэмоционального состояния и пищевого поведения в их взаимосвязи с показателями гормонально-адипокинового статуса у мужчин с разной топографией распределения жировой ткани.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое поперечное выборочное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: мужской пол, избыточная масса тела и/или первичное ожирение алиментарно-конституциональной природы.

Критерии исключения: вторичное ожирение.

Условия проведения

В исследовании приняли участие мужчины, проходившие обследование и лечение в терапевтической клинике Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск).

Продолжительность исследования

Набор материала продолжался с сентября 2018 по декабрь 2018 г. Образцы сывороток исследовали одномоментно после завершения сбора всего биологического материала.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, антропометрическое обследование, включающее измерение длины тела (ДТ), массы тела (МТ), окружностей талии (ОТ) и бедер (ОБ). Относительное (Жир, %) и абсолютное содержание жировой ткани в организме (Жир, кг) измеряли методом импедансометрии. В сыворотке крови, взятой в утреннее время натощак, определяли биохимические показатели углеводно-жирового обмена, гормоны и адипокины; с помощью опросников оценивали пищевое поведение, выраженность тревоги, депрессии и отношение к образу собственного тела.

Основной исход исследования

Определены и изучены антропометрические показатели, характеризующие количество и топографию распределения жировой ткани, необходимые для выделения степени и типа ожирения; гормонально-метаболические показатели, характеризующие состояние углеводно-жирового обмена; типы нарушений пищевого поведения и показатели, характеризующие психоэмоциональное состояние пациентов в исследуемых группах.

Анализ в подгруппах

Группу 1 (сравнения) составили мужчины с нормальной массой тела; группу 2 – мужчины с избыточной массой тела, ожирением и нижним подкожным типом распределения жира (ПТРЖ) группу 3 – мужчины с ожирением 1 степени и центральным абдоминальным типом распределения жира (АТРЖ); группу 4 – мужчины с ожирением 2 и 3 степеней и центральным АТРЖ.

Методы регистрации исходов

На основании отношения ОТ/ОБ выделяли тип ожирения. При величине отношения ОТ/ОБ $<0,95$ у.е. выделяли пациентов с подкожным типом распределения жира, при величине ОТ/ОБ $>0,95$ у.е., – пациентов с абдоминальным типом распределения жира. Импедансометрия выполнялась с применением прибора фирмы OMRON (Япония). Для определения типа пищевого поведения (ПП) и оценки его выраженности в баллах использовали опросник DEBQ, включающий четыре независимые анкеты. По числу баллов в анкете также выявляли клинически значимые случаи нарушения ПП. За граничные значения, превышение которых указывало на наличие клинически значимого нарушения ПП, принимали следующие величины в баллах: для эмоциогенного – 2,03; компульсивного – 2,60; экстернального – 2,68; ограничительного – 2,43 балла [17]. Выраженность тревожно-депрессивных нарушений выявляли с помощью «Госпитальной шкалы

тревоги и депрессии» (HADS). При интерпретации результатов учитывали суммарный показатель по каждой подшкале. Сумму баллов расценивали как: 0–7 – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии), 8–10 – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 и выше – клинически выраженная тревога/депрессия [18]. Тест-опросник «Исследование образа тела» (ИОТ) использовали для оценки степени нарушения удовлетворенности образом тела [19]. Результаты тестирования интерпретировали следующим образом: при сумме 10 баллов и меньше оценивали как позитивное отношение пациента к собственной внешности, которое не влияет негативно на его повседневную жизнь. Сумму баллов от 11 до 20 оценивали как удовлетворительное отношение пациента к собственной внешности большую часть времени, однако в определенных ситуациях образ тела, а следовательно, и уверенность в себе, могут колебаться, в результате существует риск появления чувства тревоги в отношении собственного тела, его размеров, формы и внешнего вида. Сумму баллов более 21 интерпретировали как дискомфорт, при котором воспринимаемый внешний облик испытуемого доставляет ему массу психологических проблем.

Биохимическое исследование включало определение содержания в сыворотке крови утром натощак глюкозы и триглицеридов с использованием коммерческих наборов фирмы BioCon (Германия). Иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов в сыворотке крови измеряли содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) (Monobind Inc., США; нормативные величины 0,7–9,0 мкЕд/мл), лептина (Diagnostic Biochem, Канада; нормативные величины 3,7–11,1 нг/мл), адипонектина (Assay Max Human Adiponectin Elisa Kit, Assaypro, США; нормативные величины 8,3–13,9 мкг/мл). Рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA-IR по формуле: ИРИ (мкЕд/мл) × глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (заключение № 13-1, от 25.06.2018). С пациентами проводили беседу, объясняющую цель и задачи исследования; от них было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: предварительно не рассчитывалась.

Методы статистического анализа данных: статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10 (StatSoft, США). Результаты в таблицах и тексте указывали как среднее арифметическое $\pm$ среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) или %. Для множественных сравнений использовали непараметрический критерий Крускала–Уоллиса и критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; для парных сравнений критерий Манна–Уитни; для характеристики зависимости параметров применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5% уровне значимости ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Анализ возрастной и антропометрических характеристик мужчин в выделенных группах представлен в таблице 1. Динамика увеличения возраста мужчин от группы 2 к группе 3 и далее к группе 4 согласуется с ранее полученными результатами [20], указывающими, что в ходе онтогенеза частота ПТРЖ снижается и в старших возрастных группах доминирует АТРЖ. Мужчины группы 2 с ПТРЖ по всем антропометрическим характеристикам, кроме величины ОТ/ОБ, отличались в большую сторону от мужчин группы 1 с нормальной массой тела. Отличия величин всех антропометрических показателей у мужчин групп 3 и 4 с АТРЖ от соответствующих значений у мужчин группы 1 были выражены в еще большей степени. Мужчины из группы 4 отличались от мужчин из группы 3 по всем антропометрическим показателям в сторону повышения их величин за исключением равной величины отношения ОТ/ОБ.

Мужчины групп 2 и 3 не различались по величинам антропометрических характеристик, кроме ОТ и, соответственно, величины отношения ОТ/ОБ, значение которого служило критерием выделения этих групп. Поскольку возраст, количество жировой ткани и выраженность ожирения у мужчин в группах 2 и 3 не различались, срав-

нительный анализ гормонально-метаболических и психоэмоциональных показателей позволил выявить особенности, характерные именно для ПТРЖ и АТРЖ.

Основные результаты исследования

Содержание триглицеридов в сыворотке крови обследованных мужчин повышалось в ряду от группы 1 к группе 4 (табл. 2), что, очевидно, связано с ростом относительного и абсолютного содержания жировой ткани в организме (см. табл. 1.). При этом разницы в содержании триглицеридов в сыворотке крови мужчин 2-й и 3-й групп, как и в содержании жировой ткани, обнаружено не было. В свою очередь, увеличение количества жировой ткани было ассоциировано с выраженным повышением содержания в сыворотке крови лептина – пептидного гормона жировой ткани, принимающего участие в регуляции аппетита и потреблении пищи, расходовании энергии и регуляции массы тела [21, 22]. У мужчин группы 2 уровень глюкозы крови не отличался от величины показателя у мужчин с нормальной массой тела, группы 3 – отмечена тенденция к повышению, а группы 4 – уровень глюкозы был достоверно выше. В ряду от группы 1 к группе 4 отмечено повышение уровня инсулина и величины индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (см. табл. 2). Содержание

Таблица 1. Характеристика антропометрических показателей в группах мужчин (M±SD)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p					
					1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
n	15	26	31	27						
Возраст, лет	48,4±11,5	44,7±10,9	48,4±8,2	52,1±9,6	–	–	–	–	0,018	–
ИМТ, кг/м ²	23,6±1,5	29,9±3,0	31,1±2,8	39,7±4,2	0,000	0,000	0,000	–	0,000	0,000
Жир, %	21,4±6,6	29,2±5,6	29,3±4,9	36,2±5,2	0,001	0,002	0,000	–	0,000	0,000
Жир, кг	16,4±6,3	27,1±7,2	28,5±6,5	43,2±10,9	0,000	0,000	0,000	–	0,000	0,000
ОТ, см	87,0±9,4	95,3±7,5	108,1±6,7	120,6±10,3	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ОБ, см	92,9±6,3	102,5±6,1	100,5±6,5	111,9±11,1	0,000	0,001	0,000	–	0,001	0,000
ОТ/ОБ, у.е.	0,94±0,07	0,93±0,05	1,08±0,04	1,08±0,05	–	0,000	0,000	0,000	0,000	–

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер. Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Статистически значимыми считались результаты при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 5% уровня значимости.

Таблица 2. Метаболические и гормонально-адипокиновые показатели сыворотки крови мужчин (M±SD)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p					
					1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
n	15	26	31	27						
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,5	1,8±0,9	2,1±0,9	2,8±1,8	–	0,008	0,001	–	0,009	–
Лептин, нг/мл	5,5±2,1	10,3±4,4	11,0±5,9	25,8±17,3	0,006	0,000	0,000	–	0,000	0,002
Глюкоза, ммоль/л	5,1±1,0	4,8±0,6	5,6±1,4	6,1±1,6	–	–	0,012	0,045	0,000	–
Инсулин, мкЕд/мл	5,3±4,1	8,3±4,6	12,7±9,5	18,2±13,0	–	0,002	0,003	0,002	0,001	–
НОМА-IR, у.е.	1,1±0,9	1,9±1,2	3,6±1,8	4,9±1,5	–	0,001	0,001	0,001	0,001	–
Адипонектин, мкг/мл	11,6±8,8	9,2±5,9	7,4±3,7	6,4±3,7	–	0,002	0,002	0,007	0,005	0,049
Лептин/Адипонектин, у.е.	0,6±0,3	1,2±0,7	1,9±1,6	4,7±3,9	0,001	0,000	0,000	0,043	0,000	0,000

Примечание. НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности. Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Статистически значимыми считались результаты при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 5% уровня значимости.

в сыворотке крови адипонектина, пептидного гормона с антиапоптолитическим, противовоспалительным и антифибротическим эффектами, повышающего чувствительность тканей к инсулину [23], понижалось у мужчин от группы 1 к группе 4. Следует отметить, что по величинам показателей углеводного обмена и его гормональной регуляции, а также адипонектина, мужчины группы 2 не отличались от мужчин группы 1, но статистически значимо отличались от мужчин группы 3.

Расчет отношения величин содержания в сыворотке крови лептина к адипонектину, которое рассматривается как биомаркер раннего обнаружения метаболических нарушений при ожирении, выраженности воспаления в жировой ткани и дисфункции жировой ткани [24], показал девятикратное повышение величины этого индекса от группы 1 к группе 4. Наименьшее повышение величины этого отношения относительно группы 1 отмечено в группе 2, а у мужчин группы 3 величина этого отношения была достоверно выше, чем у мужчин группы 2. При исследовании особенностей пищевого поведения (ПП) было показано, что выраженность проявления всех изученных типов ПП статистически значимо выше у мужчин групп 2, 3 и 4 с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с мужчинами из группы 1 с нормальной массой тела (табл. 3). У мужчин группы 2 с ПТРЖ в большей степени выражено эмоциогенное ПП. Количество клинически значимых нарушений эмоциогенного ПП в группах 1, 2, 3 и 4 составило 13,3%, 38,5%, 19,4% и 25,9% соответственно, однако достоверных различий между группами выявлено не было ($\chi^2=4,11$; $p=0,252$). У мужчин с АТРЖ как в группе 3, так и в группе 4 преобладало экстернальное ПП. Клинически значимые нарушения данного типа ПП встречались в группах 1, 2, 3 и 4 в 13,3%, 19,2%, 41,9% и 51,9% случаев ($\chi^2=10,03$; $p=0,021$). Частота клинически значимых нарушений ограничительного ПП в группах от 1 к 4 увеличивалась и составила 6,7%, 19,2%, 22,6%, 25,9% случаев ($\chi^2=2,38$; $p=0,511$) соответственно. Встречались и сочетанные нарушения ПП. Так, количество клинически значимых сочетаний нарушений ПП в группах 1, 2, 3 и 4 составило 0%, 19,2%, 22,6% и 37,0% ($\chi^2=7,85$; $p=0,505$) соответственно. Признаки тревоги были выражены у мужчин всех групп в одинаковой мере, но признаки депрессии были выражены в значительно большей степени у мужчин с избыточ-

ной массой тела и ожирением относительно мужчин с нормальной массой тела с достоверным повышением выраженности признаков депрессии у мужчин группы 4 относительно группы 2 (см. табл. 3).

Учитывая тот факт, что ПП и психоэмоциональное состояние у мужчин в группах 3 и 4 не различались между собой, анализ корреляционных связей проводили в объединенной группе мужчин с АТРЖ и отдельно в группе с ПТРЖ. Показано, что уровень тревоги у мужчин с ПТРЖ из группы 2 положительно коррелировал с выраженностью эмоциогенного ($r=0,44$, $p=0,038$) и компульсивного типов ПП ($r=0,42$, $p=0,042$), а у мужчин с АТРЖ уровень депрессии в большей степени коррелировал с выраженностью экстернального ПП ($r=0,30$, $p=0,029$). Психоэмоциональные нарушения у пациентов с ПТРЖ и АТРЖ отразились и на самооценке своей внешности, проведенной с использованием теста-опросника ИОТ. Пациенты, недовольные образом собственного тела: его размерами, формами и т.д., преобладали в группах 3 и 4. Процент таких мужчин в группах 1, 2, 3 и 4 составил 6,7%, 0,0%, 16,1% и 40,7% ($\chi^2=14,69$; $p=0,003$); в то же время процент лиц, у которых отношение к собственной внешности практически не влияло на их повседневную жизнь, составил 6,7%, 15,3%, 35,4% и 22,0% ($\chi^2=5,96$; $p=0,172$) соответственно. Процент лиц, которые в основном чувствовали себя комфортно по отношению к собственному телу в группах 1, 2, 3 и 4 составил 86,6%, 84,7%, 48,5% и 37,3% ($\chi^2=18,77$; $p<0,001$) соответственно. Полученные результаты демонстрируют, что мужчины с ПТРЖ практически не испытывают дискомфорта, связанного с накоплением жира, в то время как увеличение количества жировой ткани в абдоминальной области у мужчин с АТРЖ вызывает негативное отношение к образу собственного тела.

Корреляционный анализ взаимосвязей выраженности типов ПП с показателями гормональной и адипокиновой регуляции показал, что у мужчин с ПТРЖ выраженность эмоциогенного ПП была прямо связана с уровнем лептина ($r=0,41$; $p=0,041$), а у мужчин с АТРЖ экстернальный тип пищевого поведения был прямо связан с уровнем инсулина ($r=0,25$; $p=0,044$) и обратно – с уровнем адипонектина ($r=-0,22$; $p=0,080$).

Нежелательные явления

Отсутствовали.

Таблица 3. Оценка пищевого поведения и тревожно-депрессивных нарушений в баллах в группах мужчин (M±SD)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p					
					1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Эмоциогенное ПП, балл	0,4±0,2	1,8±0,7	1,4±0,4	1,4±0,4	0,000	0,000	0,000	0,010	0,015	–
Компульсивное ПП, балл	0,8±0,6	1,2±0,4	1,2±0,8	1,1±0,8	0,015	0,095	0,015	–	–	–
Экстернальное ПП, балл	1,7±0,4	2,0±0,5	2,4±0,6	2,5±0,6	0,015	0,000	0,000	0,045	0,020	–
Ограничительное ПП, балл	0,8±0,62	1,3±0,6	1,4±0,7	1,4±0,7	0,015	0,005	0,005	–	–	–
Тревога, балл	5,7±3,1	6,5±5,1	6,6±3,9	5,7±2,7	–	–	–	–	–	–
Депрессия, балл	2,7±1,9	4,4±2,3	5,4±3,1	5,9±3,1	0,020	0,003	0,001	–	0,050	–
Тест-опросник ИОТ, балл	5,6±4,2	5,9±4,8	11,8±10,9	18,6±11,4	–	0,040	0,000	0,010	0,000	0,025

Примечание. ПП – пищевое поведение, ИОТ – исследование образа тела. Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Статистически значимыми считались результаты при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 5% уровня значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Топография распределения жировой ткани у мужчин зрелого возраста ассоциирована не только с метаболическими и гормонально-адипокиновыми характеристиками организма, но и с лежащими в основе развития первичного ожирения нарушениями ПП и депрессией. Для мужчин с АТРЖ, наряду с гипергликемией, гипертриглицеридемией, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, гиперлептинемией и гипоадипонектинемией, характерны экстернальный тип ПП, повышенный уровень депрессивных нарушений и недовольство образом собственного тела. Для мужчин с ПТРЖ на фоне меньшей выраженности дислипидемии и гиперлептинемии характерны эмоциогенный тип ПП и удовлетворение образом собственного тела.

Обсуждение основного результата исследования

Тип распределения жировой ткани в организме определяется конституцией человека, возрастом и другими факторами [20]. Обсуждается гипотеза, что за общую эпидемию ожирения в мире отвечают условия окружающей среды, в то время как тип распределения жира в организме определяют генетические факторы [25]. В частности, показано, что различия в экспрессии двух генов *HOXC9* и *HOXC10* в жировой ткани вносят вклад в ее морфологические и метаболические свойства в разных жировых депо и могут определять индивидуальные различия в распределении жира, степень гипертрофии адипоцитов и увеличение жировых депо [26]. Авторы отмечают, что эти гены входят в число генов, контролирующих процесс развития, и могут определять тип индивидуального распределения жировой ткани у взрослых уже на эмбриональной стадии развития.

Известно, что метаболические нарушения, негативные сдвиги в гормональной и адипокиновой регуляции усиливаются при нарастании степени ожирения [21, 22, 23]. Поэтому для сравнительного изучения ассоциации психофизиологических характеристик организма, а также пищевого поведения, с типом распределения жира в организме были выделены группы мужчин с равной степенью ожирения по показателям ИМТ, абсолютного и относительного количества жира в организме, но разными типами распределения жира – нижний ПТРЖ (группа 2) и центральный АТРЖ (группа 3). Из общего числа обследованных мужчин с избыточной массой тела и ожирением частота лиц с ПТРЖ составила 31%, что совпадает с ранее полученными сведениями [27]. У всех обследованных мужчин с ожирением 2 и 3 степени по величине отношения ОТ/ОБ был выявлен АТРЖ (группа 4). Можно говорить о том, что при выраженном прогрессировании ожирения нижний тип распределения жира может не выявляться за счет чрезмерного накопления жировой ткани во всех жировых депо, на что указывает значительное увеличение величины не только ОТ, но и ОБ у мужчин группы 4 по сравнению с мужчинами групп 2 и 3.

Проведенное исследование выявило связь ожирения с нарушениями ПП и психоэмоционального состояния в виде тревожно-депрессивного синдрома. Аналогичные сведения получены и другими авторами [5, 19]. Однако для разных типов распределения жира в организме

оказались характерны различные варианты нарушений пищевого поведения и психологических особенностей личности. Так, мужчины с АТРЖ относительно мужчин с ПТРЖ чаще имели экстернальный тип нарушений пищевого поведения и более высокий уровень аффективных нарушений, в то время как по уровню тревоги мужчины с АТРЖ и ПТРЖ не различались. В то же время мужчины с ПТРЖ чаще имели эмоциогенный тип нарушений пищевого поведения, для которых потребление пищи выступает одним из инструментов управления эмоциональным состоянием. Результаты согласуются со сведениями из научной литературы, из которых следует, что самые высокие значения по шкалам «невротической триады», в первую очередь по шкале ипохондрии, были свойственны мужчинам с абдоминальным типом распределения жировой ткани [28].

Прием пищи приносит не только целую гамму положительных эмоций – расслабление, радость, спокойствие, но и лишние калории, которые, в свою очередь, приводят к набору массы тела и изменению фигуры [6]. У мужчин с избыточной массой тела, ожирением и АТРЖ изменение внешнего вида может вносить дополнительный вклад в психологические переживания, усугубляя состояние депрессии, в то время как мужчины с ПТРЖ более довольны своим внешним видом и в большей степени способны самостоятельно регулировать свое состояние [28]. Полученные результаты позволяют говорить, что у мужчин с ПТРЖ ожирение в большей степени ассоциировано с переизбытком, ассоциированным с высоким эмоциональным статусом и тревогой, а у мужчин с АТРЖ переизбыток носит гедонический характер, когда удовольствие от еды становится высшим благом и смыслом жизни.

Возникает вопрос, какие возможные механизмы лежат в основе ассоциации разных типов распределения жировой ткани с определенными типами нарушений пищевого поведения. Результаты исследований, касающихся вопросов возможной связи между уровнем ключевых медиаторов энергетического (инсулина, лептина) и особенностями пищевого поведения противоречивы. Тем не менее большинство авторов признают участие лептина и инсулина в регуляции пищевого поведения [5, 13]. В проведенном исследовании было показано, что у мужчин с АТРЖ по сравнению с мужчинами с ПТРЖ выше уровни инсулина и лептина в сыворотке крови. Лептин, анорексигенный гормон жировой ткани, участвует в регуляции веса тела и аппетита, ингибируя по механизму отрицательной обратной связи синтез гипоталамического нейропептида Y, что приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы и расходу энергии [13, 22]. Повышение уровня лептина при ожирении, особенно при АТРЖ, свидетельствует о формировании лептинорезистентности и нарушениях механизмов его влияния на энергетический обмен [21, 22]. При гиперинсулинемии гематоэнцефалический барьер становится проницаемым для триптофана, что ведет к усилению синтеза серотонина, участвующего в формировании насыщения, полноценного сна и созданию эмоционального комфорта [29]. Однако у мужчин с АТРЖ на фоне гиперинсулинемии в еще большей степени увеличивается инсулинорезистентность, а в этих условиях отсутствуют необходимые условия

для достаточного проникновения триптофана через гематоэнцефалический барьер и повышения синтеза серотонина, что влечет за собой отсутствие насыщения и усиливает экстермальную компоненту нарушений пищевого поведения.

Выявленное у обследованных мужчин от группы 1 к группе 4 последовательное повышение содержания в сыворотке крови лептина и понижение – адипонектина, гормона жировой ткани с антиапоптотическими, антифибротическими, противовоспалительными эффектами, повышающего чувствительность клеток к инсулину, привело к резкому повышению величины отношения содержания лептина к адипонектину – в 2,0, 3,2 и 7,8 раза в группах 2, 3 и 4 относительно группы 1. В настоящее время величина этого отношения рассматривается как маркер раннего выявления метаболических нарушений при ожирении, маркер воспаления в жировой ткани [23], атерогенный индекс при сосудистых заболеваниях [24], который коррелирует с инсулинорезистентностью лучше, чем лептин и адипонектин отдельно. Полученные в исследовании результаты свидетельствуют, что у мужчин с ПТРЖ указанные нарушения выражены в наименьшей степени относительно мужчин с АТРЖ.

Опираясь на полученные результаты, можно говорить о том, что конституциональные факторы и гормонально-адипокиновые механизмы определяют не только особенности топографии жировой ткани, но также психоэмоциональный статус и различные типы нарушений ПП, характерные для патогенетически разных вариантов ожирения: с ПТРЖ и АТРЖ. Особенности взаимоотношений психоэмоционального состояния и ПП с разными типами распределения жировой ткани у мужчин необходимо учитывать при разработке индивидуальных программ коррекции веса.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является малый объем выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ранее проведенных исследованиях было показано, что ожирение во многих случаях сопровождается дислипидемиями и гипергликемией, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, гиперлептинемией, гипoadипокинемией относительно лиц с нормальной массой тела, что определяет его роль как фактора риска развития неинфекционных заболеваний. В настоящее время особое внимание уделяют генетической и гормонально-метаболической гетерогенности ожирения, однако нерешенными остаются вопросы соотношения типов распределения жировой ткани и, соответственно, типов ожирения с гормонально-метаболическими, адипокиновыми и психофизиологическими характеристиками организма, особенно с учетом гендерных особенностей. В работе показано, что топография распределения жировой ткани у мужчин ассоциирована с психофизиологическими, метаболическими и гормонально-адипокиновыми особенностями, лежащими в основе развития первичного ожирения алиментарно-конституциональной природы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания учреждения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Мохова И.Г. – сбор материала, обработка материала, анализ полученных данных; Пинхасов Б.Б. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста; Шилина Н.И. – сбор материала, обработка материала; Янковская С.В. – сбор материала, обработка материала; Селятицкая В.Г. – разработка концепции исследования, критическая интерпретация результатов, написание текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Kelly T, Yang W, Chen C, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-1437. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102>
- Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, et al. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Endocrinol Metabolism Clin North Am*. 2008;37(3):663-684. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.06.004>
- Garvey WT. Clinical Definition of Overweight and Obesity. In: Gonzalez-Campoy J, Hurley D, Garvey WT, editors. *Bariatric Endocrinology*. Springer: Cham; 2019. p. 121-143. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-95655-8_7
- Волкова Г.Е., Романцова Т.И., Вознесенская Т.Г., Роик О.В. Пищевое поведение у пациентов с ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2007. — Т. 4. — № 2. — С. 17-21. [Volkova GE, Romantsova TI, Voznesenskaya TG, Roik OV. Pishchevoe povedenie u patsientov s ozhireniem. *Obesity and metabolism*. 2007;4(2):17-21. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5158>
- Исаченкова О.А. Пищевое поведение как важный фактор развития ожирения и коморбидных с ним заболеваний // Ожирение и метаболизм. — 2015. — Т. 12. — № 4. — С. 14-17. [Isachenkova OA. Eating behavior as an important factor in the development of obesity and comorbid diseases. *Obesity and metabolism*. 2015;12(4):14-17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet20151414-17>
- Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):1-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.001>
- Feijoo-Bandin S, Rodriguez-Penas D, Garcia-Rua V, et al. Adipokines at the cardiovascular system: role in health and disease. *SM J Endocrinol Metab*. 2016;2(1):1009-1016. doi: <https://doi.org/10.2478/immun-2013-0004>
- Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению // Российский кардиологический журнал. — 2016. — Т. 21. — № 4. — С. 7-13. [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russian journal of cardiology*. 2016;21(4):7-13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-7-13>
- Dobson R, Burgess MI, Sprung VS, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity: differential effects on myocardial function according to metabolic syndrome, rather than obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(1):153-161. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.151>
- Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барабаш О.Л. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т. 14. — № 2. — С. 3-8. [Borodkina DA, Gruzdeva OV, Kvitkova LV, Barbarash OL. Body fat distribution: the answer to the apparent paradox of obesity in cardiology? *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):3-8. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet201723-8>

12. Freedland ES. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr Metab (Lond)*. 2004;1:12. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-1-12>
13. Аметов А.С., Абдулкадирова Ф.Р., Покровская Р.А., и др. Ожирение: роль лептина // Лечение и профилактика. — 2014. — № 2. — С. 86-91. [Ametov AS, Abdulkadirova FR, Pokrovskaya RA, et al. The obesity: the role of leptin. *Disease treatment and prevention*. 2014;(2):86-91. (In Russ.)]
14. Han TS, Lean MEJ. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016;5:2048004016633371. doi: <https://doi.org/10.1177/2048004016633371>
15. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):364-373. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004>
16. Heitmann BL, Frederiksen P. Thigh circumference and risk of heart disease and premature death: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;339:b3292. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b3292>
17. van Strein T, Frijter JER, Bergere GPA, Defares PB. The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained emotional and external eating behavior. *Int J Eat Disord*. 1986;5(2):295-315. doi: [https://doi.org/10.1002/1098-108X\(198602\)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T)
18. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
19. Малкина-Пых И.Г. Терапия пищевого поведения. Справочник практического психолога. — М.: Эксмо; 2007. [Malkina-Pykh IG. Terapiya pishchevogo povedeniya. Spravochnik prakticheskogo psikhologa. Moscow: Eksmo, 2007. (In Russ.)]
20. Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Карапетян А.Р., Лутов Ю.П. Ассоциация возрастного ожирения с метаболическим синдромом у мужчин // Успехи геронтологии. — 2016. — Т. 29. — № 1. — С. 86-92. [Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Karapetyan AR, Lutov YP. Association of aging-related obesity and metabolic syndrome in men. *Adv Gerontol*. 2016;6(3):224-230. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1134/S2079057016030085>
21. Moehlecke M, Canani LH, Silva LOJE, et al. Determinants of body weight regulation in humans. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):152-162. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-399700000129>
22. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):338-351. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.222>
23. Larsen MA, Isaksen VT, Moen OS, et al. Leptin to adiponectin ratio – a surrogate biomarker for early detection of metabolic disturbances in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(11):1114-1121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.06.020>
24. Nisar MK, Afaq E, Afaq H, et al. Leptin to Adiponectin ratio as Atherogenic Index in Ischemic Heart Disease Patients. *Journal of Islamabad Medical & Dental College*. 2018;7(4):285-290. doi: <https://doi.org/10.35787/jimdc.v7i4.265>
25. Wang T, Ma X, Peng D, et al. Effects of obesity related genetic variations on visceral and subcutaneous fat distribution in a Chinese population. *Sci Rep*. 2016;6:20691. doi: <https://doi.org/10.1038/srep20691>
26. Brune JE, Kern M, Kunath A, et al. Fat depot-specific expression of HOXC9 and HOXC10 may contribute to adverse fat distribution and related metabolic traits. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(1):51-59. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21317>
27. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Karapetyan AR, Astrakhantseva EL. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution. *Health*. 2012;4(12A):1381-1389. doi: <https://doi.org/10.4236/health.2012.412A200>
28. Кодочигова А.И., Мартынова А.Г., Киричук В.Ф. Психологические особенности личности в зависимости от типа распределения жировой ткани у клинически здоровых лиц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — Т. 4. — № 2. — С. 84-89. [Kodochigova AI, Martynova AG, Kirichuk VF. Psychological personality traits in healthy people with various types of fat tissue distribution. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2005;4(2):84-89. (In Russ.)]
29. Wurtman RJ, Wurtman JJ. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obes Res*. 1995;3 Suppl 4:477S-480S. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00215.x>
30. Соболева Н.П., Руднев С.Г., Николаев Д.В., и др. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения // Российский медицинский журнал. — 2014. — Т. 20. — № 4. — С. 4-13. [Soboleva NP, Rudnev SG, Nikolayev DV, et al. The bio-impedance screening of population in health centers: prevalence of surplus body mass and obesity. *Russian medical journal*. 2014;20(4):4-13. (In Russ.)]
31. Герасимов А. Н. Медицинская статистика: учебное пособие. М. – Изд. Медицинское информационное агентство. – 2007. [Gerasimov AN. *Medical statistics: study guide*. M. Publ. Medical Information Agency. (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мохова Ираида Георгиевна**, аспирант [Iraida G. Mokhova, MD, postgraduate student], Россия, 630060, Новосибирск, улица Тимакова, д. 2 [address: 2 Timakova street, 630117 Novosibirsk, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6895-2751>; eLibrary SPIN: 1335-2786; e-mail: igmokhova@gmail.com

Пинхасов Борис Борисович, д.м.н. [Boris B. Pinkhasov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-425X>;
eLibrary SPIN: 4848-4370; e-mail: pin@centercem.ru

Шилина Надежда Игоревна, аспирант [Nadejda I. Shilina, postgraduate student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4288-4479>; eLibrary SPIN: 8868-9059; e-mail: n.kutuzova@ngs.ru

Янковская Светлана Валерьевна, аспирант [Svetlana V. Yankovskaya, postgraduate student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8486-3185>; eLibrary SPIN: 6478-6922; e-mail: 179324865@list.ru

Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., профессор [Vera G. Selyatitskaya, MD, PhD in biology, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>; eLibrary SPIN: 9992-0023; e-mail: ccem@centercem.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мохова И.Г., Пинхасов Б.Б., Шилина Н.И., Янковская С.В., Селятицкая В.Г. Особенности психоэмоционального состояния, пищевого поведения и показателей гормонально-адипокиновой регуляции метаболизма у мужчин с подкожным и абдоминальным типами распределения жира // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 156-163. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12100>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mokhova IG, Pinkhasov BB, Shilina NI, Yankovskaya SV, Selyatitskaya VG. The features of psychological state, eating behavior, hormonal and adipokine regulation of metabolism in men with subcutaneous and abdominal fat distribution. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):156-163. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12100>

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ

© Н.Н. Тятенкова*, Ю.Е. Уварова

Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль, Россия

Обоснование. Ожирение считается одной из самых распространенных неинфекционных болезней. Избыточная масса тела и ожирение негативно влияют на все сферы человеческой деятельности, приводя к развитию сопутствующих заболеваний и потере трудоспособности.

Цель. Оценить распространенность избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения Ярославской области в зависимости от пола и возраста.

Методы. Работа выполнена по результатам комплексных медицинских обследований 13 948 лиц обоего пола в возрасте от 20 до 79 лет, постоянно проживающих на территории Ярославской области. Антропометрическое обследование проводили по стандартным методикам с измерением массы тела и длины тела, с последующим расчетом индекса массы тела. Избыточной считали массу тела при индексе 25,0–29,9 кг/м², ожирение – ≥ 30 кг/м². Содержание жировой ткани определяли методом биоимпедансометрии.

Результаты. Распространенность избыточной массы тела среди взрослого населения Ярославской области составила 34,2%, ожирения – 31,6%. Предожирение в 1,5 раза чаще встречалось среди мужчин, ожирение в 1,3 раза чаще регистрировали у женщин. Распространенность ожирения I степени составила 20,9%, II и III степени – 7,9% и 2,8% соответственно. Доля людей с избыточной массой тела и ожирением увеличивалась с возрастом, достигая максимума к 50–59 годам для мужчин и 60–69 годам для женщин. Градиент возрастных изменений более выражен у женщин. У обследованных с нормальными значениями индекса массы тела встречаемость избыточного жира отложения составила 38%.

Заключение. Проведенное исследование показало высокую степень распространенности избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения Ярославской области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; избыточная масса тела; индекс массы тела; взрослое население; Ярославская область.

PREVALENCE OF OVERWEIGHT AND OBESITY AMONG THE ADULT POPULATION OF THE YAROSLAVL REGION

© Nataliya N. Tyatenkova*, Iuliya E. Uvarova

P.G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia

BACKGROUND: Obesity is one of the most common non-communicable diseases. Overweight and obesity negatively affect all spheres of human activity, leading to the development of related diseases and disability.

AIMS: to estimate the prevalence of overweight and obesity among the adult population of the Yaroslavl region according to sex and age.

MATERIALS AND METHODS: The research included results of comprehensive medical examinations of 13948 persons of both sexes aged from 20 to 79 permanently residing in the Yaroslavl region. Anthropometric examination was performed by standard methods with the measurement of body weight and body length and calculation of body mass index. Overweight was defined as having a BMI to 25.0–29.9 kg/m², obesity was defined as having BMI greater or equal to 30 kg/m². The fat compound of body mass was determined by bioimpedancemetry.

RESULTS: The prevalence of overweight among the adult population of the Yaroslavl region was 34.2%, obesity was 31.6%. Overweight in men of all ages was at least 1.5 times more prevalent than women, obesity in women was 1.3 times more prevalent than in men. The prevalence of first-degree obesity was 20.9%, grade II and III – 7.9% and 2.8%, respectively. The proportion of overweight and obesity increased with age, reaching a maximum of 50–59 years for men and 60–69 years for women. The gradient of age changes is more pronounced in women. Patients with normal body mass index had excessive fat deposition in 38% of cases.

CONCLUSIONS: The study showed a high prevalence of overweight and obesity among adults in the Yaroslavl region.

KEYWORDS: obesity; overweight; body mass index; body mass distribution; adult.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ОБОСНОВАНИЕ

В XXI веке ожирение считается одной из главных неинфекционных болезней, захлестнувшей всё человечество. Только за период с 1980 по 2013 гг. число взрослых людей с ожирением увеличилось на 27,5% [1]. По данным ВОЗ, на 2016 г. в мире насчитывалось более 1,9 млрд людей старше 18 лет, имеющих избыточную массу тела, из них у 650 млн диагностировали ожирение [2]. В России избыточная масса тела отмечается у 59,8% взрослого населения, ожирение – у 26,5% [3].

Избыточная масса тела и ожирение негативно влияют на все сферы человеческой деятельности, приводя к развитию сопутствующих заболеваний и потере трудоспособности. С избыточной массой тела и ожирением, в том числе и скрытым, ассоциированы такие заболевания, как сахарный диабет [4], метаболический синдром, артериальная гипертензия, нарушение репродуктивной функции [5]. Ведущими причинами ожирения считают нерациональное питание и низкую физическую активность.

ЦЕЛЬ

Оценить распространенность избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения Ярославской области в зависимости от пола и возраста.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное выборочное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: выборка формировалась из числа лиц в возрасте от 20 до 79 лет включительно, постоянно проживающих на территории Ярославской области.

Другие критерии включения и невключения не применялись.

Условия проведения

В исследовании приняли участие пациенты Ярославского регионального Центра здоровья на базе ГБУЗ ЯО «ЯОКГВВ-МЦ «Здоровое долголетие».

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с января 2010 по февраль 2018 гг.

Описание медицинского вмешательства

Проводилось антропометрическое обследование с измерением массы тела и длины тела по стандартным методикам и расчетом индекса массы тела (ИМТ). Для выявления случаев избыточного жиротложения при нормальных значениях индекса массы тела измеряли содержание жировой массы методом биоимпедансометрии.

Основной исход исследования

В качестве основного результата исследования использовали показатели распространенности избыточной массы тела и ожирения с учетом возраста и пола.

Анализ в подгруппах

Выборка была поделена по возрастным декадам с учетом половой принадлежности.

Методы регистрации исходов

Антропометрическое обследование проводили по стандартным методикам с измерением массы тела и длины тела. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{длина тела (м}^2\text{)}$. Массу тела оценивали в зависимости от величины ИМТ (табл. 1), используя классификацию ВОЗ [6].

Для выявления случаев избыточного жиротложения при нормальных значениях индекса массы тела измеряли и оценивали содержание жировой массы методом биоимпедансометрии с использованием анализатора состава тела ABC-01 «Медасс» (НТЦ «Медасс», Москва). Результаты заносились в электронную базу данных.

Этическая экспертиза

Исследование прошло этическую экспертизу и одобрено Локальным этическим комитетом на базе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова» (заключение от 15.12.2015 г.). Все пациенты, принявшие участие в обследовании, дали информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2010. Для изучаемых параметров рассчитывали среднее арифметическое (M), ошибку среднего (m), стандартное отклонение (σ). Для оценки статистической значимости межгрупповых различий использовали U-критерий Манна-Уитни при $p < 0,05$. Для описания качественных признаков применяли относительную частоту (%).

Таблица 1. Классификация категорий ИМТ по данным ВОЗ (2000)

Значения ИМТ, кг/м ²	Классификация категорий
18,50–24,99	Нормальная масса тела
25,00–29,99	Предожирение (Избыточная масса тела)
30,00–34,99	Ожирение I степени
35,00–39,99	Ожирение II степени
40,00 и более	Ожирение II степени

Таблица 2. Характеристика обследованного контингента

Пол	Количество обследованных, чел.					
	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	70–79 лет
М	590	535	590	649	578	201
Ж	1540	1383	1590	2458	2600	1234
Все	2130	1918	2180	3107	3178	1435

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Работа выполнена по результатам комплексных медицинских обследований 13 948 лиц обоего пола (табл. 2), из них 3143 мужчин (22,5% от общего числа обследованных) и 10805 женщин (77,5%).

Основные результаты исследования

В обследованной популяции среднее значение ИМТ без учета возраста и пола составило 27,6 кг/м², что в соответствии с критериями ВОЗ относится к избыточной массе тела (предожирению). Среди лиц, прошедших обследование, 2,6% и 31,6% имели недостаточную и нормальную массу тела соответственно. Распространенность избыточной массы среди взрослого населения Ярославской области составила 34,2%, ожирения – 31,6%.

Оценка по возрастным декадам показала, что у лиц 20–29 лет среднегрупповые значения ИМТ соответствовали нормальной массе тела, в группе 60-летних – ожирению I степени, в остальных возрастных группах – предожирению. Доля лиц с нормальной массой тела с возрастом уменьшилась в 4 раза: с 60,8% (20–29 лет) до 15,6% (60–69 лет) и незначительно увеличивалась до 17,6% в старшей возрастной группе (70–79 лет).

Анализ полученных результатов в половозрастных группах показал, что с возрастом наблюдалось достоверное увеличение ИМТ в обеих половых группах. В среднем ИМТ увеличился к 69 годам на 36% у женщин и на 16% у мужчин. ИМТ статистически значимо отличался между половыми группами во всех возрастах ($p < 0,01$). У мужчин 20–49 лет данный показатель выше по сравнению с женщинами, но после 50 лет ИМТ выше у женщин (табл. 3).

Распределение обследуемых по величине ИМТ представлено на рисунках 1 и 2. Наименьшая частота

Таблица 3. Значения ИМТ в половозрастных группах

Возраст, годы	Все		Мужчины		Женщины	
	M±m	σ	M±m	σ	M±m	σ
20–29	23,0±2,11	4,5	24,6±2,07	4,3	22,3±2,07*	4,4
30–39	25,6±2,28	5,2	27,1±2,06 ⁺	4,2	25,0±2,33**	5,4
40–49	27,1±2,26	5,1	28,1±2,07 ⁺	4,3	26,8±2,31**	5,4
50–59	29,3±2,34	5,5	28,6±2,13 ⁺	4,6	29,5±2,39**	5,7
60–69	30,0±2,30	5,3	28,6±2,10	4,4	30,4±2,32**	5,4
70–79	29,6±2,25	5,1	27,4±2,01 ⁺	4,1	29,9±2,27*	5,1

* – статистически значимые отличия между мужчинами и женщинами ($p < 0,01$)

⁺ – статистически значимые отличия по сравнению с предыдущей возрастной группой того же пола ($p < 0,05$)

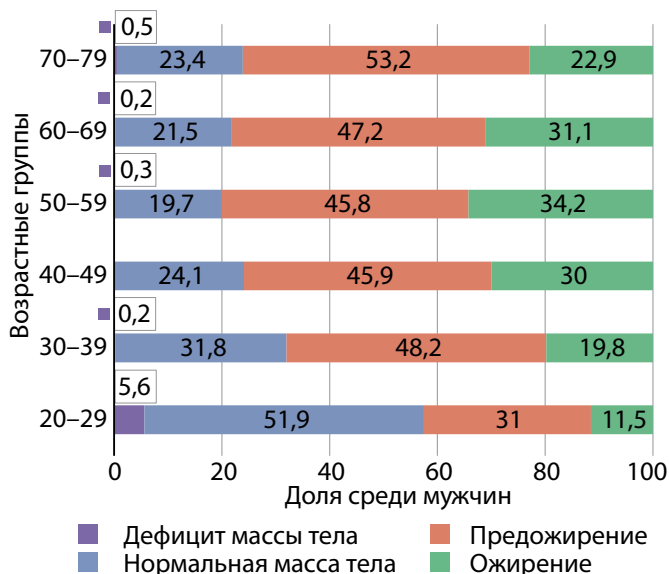


Рисунок 1. Распределение обследованных мужчин по величине индекса массы тела.

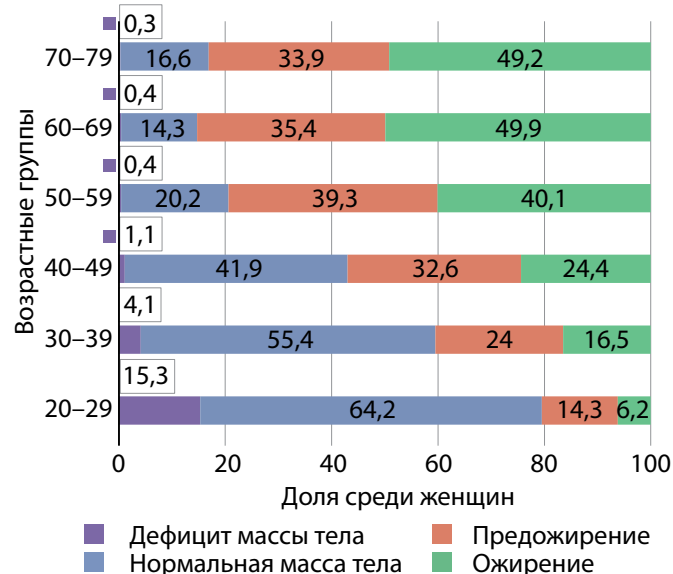


Рисунок 2. Распределение обследованных женщин по величине индекса массы тела.

встречаемости избыточной массы тела и ожирения наблюдалась в самой молодой возрастной группе, максимальная – в группе 60-летних. С возрастом частота встречаемости лиц с нормальной массой тела снизилась в 2,2 раза у мужчин и в 3,8 раза среди женщин.

Избыточная масса тела в среднем в полтора раза чаще встречалась у мужчин (45,2%) по сравнению с женщинами (29,9%). С возрастом доля лиц с повышенной массой тела среди мужчин увеличилась в 1,7 раза, достигая своего максимума (53,2%) в старшей возрастной группе (70–79 лет). У женщин частота встречаемости лиц с избыточной массой тела увеличилась в 2,3 раза, максимум наблюдался среди лиц 50–59 лет.

Частота встречаемости мужчин, страдающих ожирением, составила 24,9%, женщин – 31,1%. С возрастом их доля увеличилась в 6 раз, с 7,7% до 46,7%. Частота встречаемости мужчин с ожирением достигала своего максимума к 50 годам (34,2%) и к 70 годам снизилась до 22,9%. У женщин подобный максимум обнаружен у 60-летних и составил 49,9%. При этом чаще всего встречались лица с ожирением I степени (20,9%), на долю лиц с ожирением II и III степени приходилось 7,9% и 2,8% соот-

ветственно. Ожирение I степени до 60 лет чаще встречалось среди мужчин, после 60 лет – у женщин (рис. 3, 4). Ожирение II и III степеней в 2 раза чаще встречалось среди женщин (7,8% и 3%), у мужчин – 4,9% и 1,0% соответственно.

Среди женщин с нормальным весом доля испытуемых с высокой жировой массой составила в среднем 33,2%, с очень высокой – 9,9%. Среди мужчин 10,7% испытуемых с нормальным весом имели высокий уровень жира, 3,1% – очень высокий. С возрастом частота встречаемости скрытого ожирения существенно менялась (рис. 5, 6).

Средний возраст в группе лиц с нормальной массой тела составил $41,5 \pm 16,1$ года, среди имеющих избыточную массу тела – $52,6 \pm 14,5$ года, ожирение I степени – $56,8 \pm 13,3$ года, ожирение II степени – $57,6 \pm 11,9$ года, ожирение III степени – $56,6 \pm 11,8$ года (табл. 4). Большинство людей с ИМТ выше 25 кг/м^2 представлены возрастной группой от 50 лет. Мужчины и женщины с нормальной массой тела не отличались по возрасту, в группах с избыточной массой тела и ожирением женщины были достоверно старше мужчин.

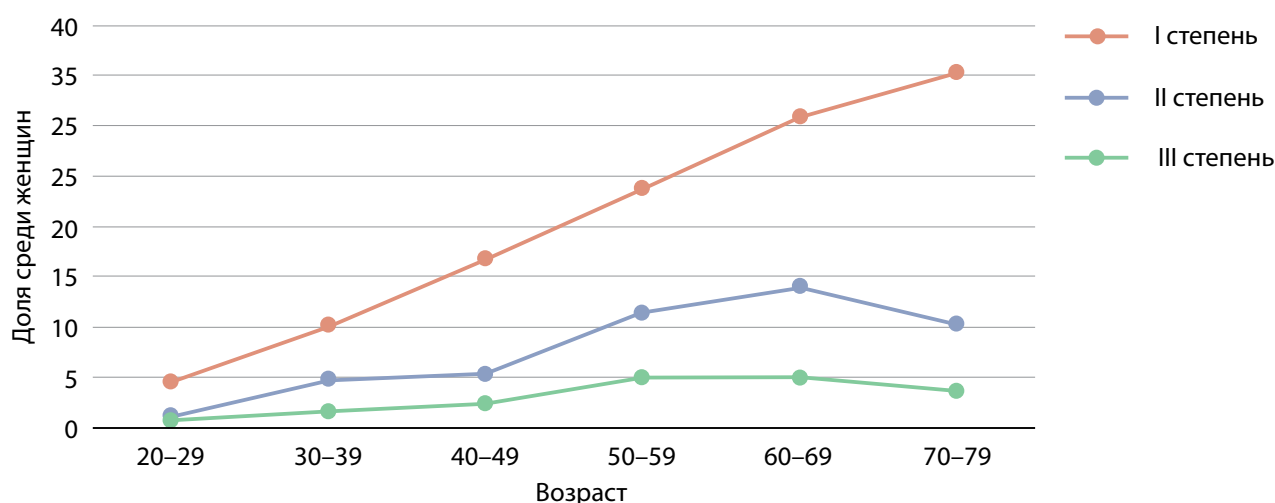


Рисунок 3. Частота встречаемости ожирения разных степеней у женщин 20–79 лет.

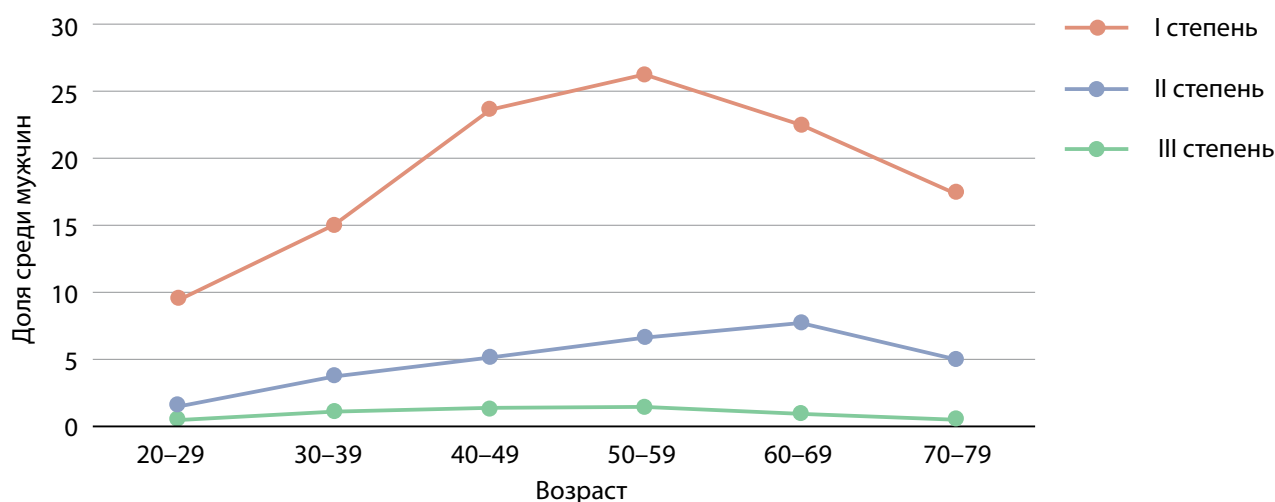


Рисунок 4. Частота встречаемости ожирения разных степеней у мужчин 20–79 лет.

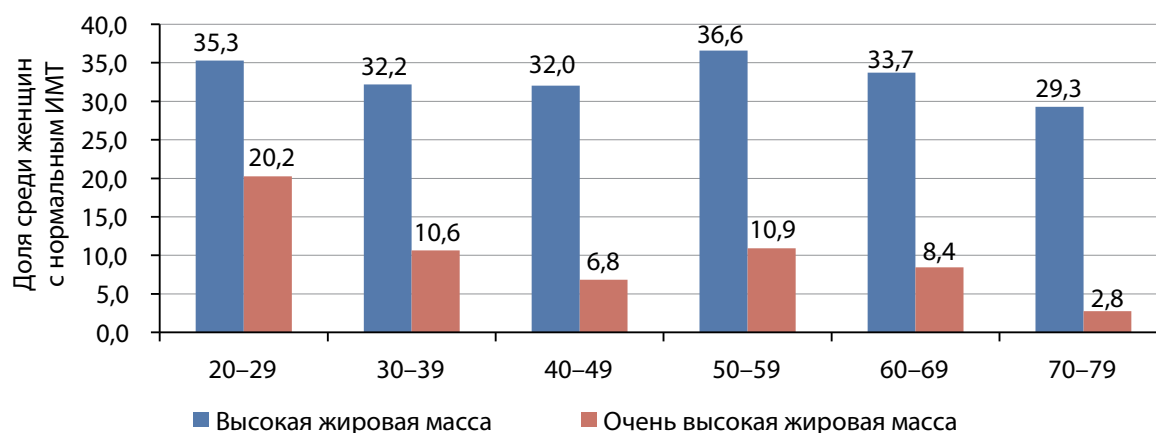


Рисунок 5. Распространенность повышенных значений жирового компонента у женщин с нормальным индексом массы тела.

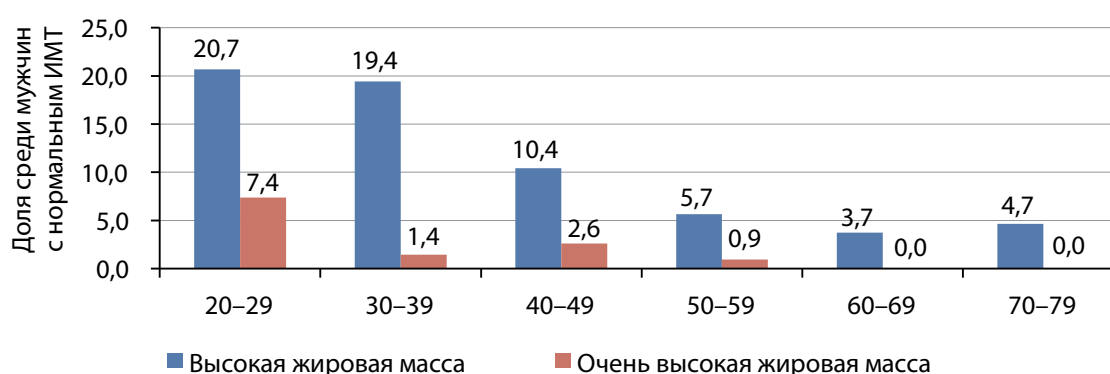


Рисунок 6. Распространенность повышенных значений жирового компонента у мужчин с нормальным индексом массы тела.

Таблица 4. Средний возраст в исследуемых группах в зависимости от ИМТ и пола

Значения ИМТ	Все	Мужчины	Женщины
18,50–24,99	41,5±16,1	41,1±16,4	41,6±16,0
25,00–29,99	52,6±14,5	48,5±15,0	54,3±13,9*
30,00–34,99	56,8±13,3	49,9±13,6	58,6±12,6*
35,00–39,99	57,6±11,9	52,4±13,0	58,5±11,4*
40,00 и выше	56,6±11,8	48,6±12,1	57,5±11,3*

* – статистически значимые отличия в половых группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали высокую распространенность среди взрослого населения Ярославской области избыточной массы тела и ожирения. Результаты сопоставимы с данными, полученными при обследовании жителей г. Томска [7] и ниже по сравнению с таковыми по г. Иркутску [8]. По данным ВОЗ [3], в России доля лиц старше 20 лет с избыточной массой тела составляет 56,2% среди мужчин и 62,8% среди женщин, с ожирением – 18,6% и 32,9%. Исследования 2010–2012 гг. [9] показали, что таковых 61,5% и 27,2% соответственно. Разница в полученных результатах может быть связана с особенностями выборки и методами получения ростовесовых данных: различия в количестве и возрастном

диапазоне испытуемых, получение данных путем опроса или антропометрическими измерениями и т.д. Не исключено также влияние социально-экономических факторов, различия в которых имеют место быть в разных регионах России и связаны с особенностями питания, проведения досуга, экономическим благополучием.

С возрастом происходит увеличение ИМТ на 36% у женщин и 16% у мужчин. Общеизвестно, что уровень основного обмена и двигательная активность с возрастом снижаются при сохранившихся традициях питания. Исследования показывают [10], что взрослое население РФ отдает предпочтение малоподвижным формам досуга. Сочетание этих факторов неизбежно приводит к набору веса с возрастом.

Избыточная масса тела у мужчин, проживающих в Ярославской области, встречалась в 1,5 раза чаще, но у женщин в 1,3 раза чаще диагностировали ожирение. Аналогичную особенность в распространении избыточной массы тела и ожирения регистрировали в ряде работ [7–9, 11, 12]. Градиент возрастных изменений ИМТ более выражен среди женского населения, что отмечалось другими исследователями [12]. Максимальный скачок в частоте встречаемости избыточной массы тела и ожирения у мужчин выявлен с 30-летнего возраста, что объясняется гиподинамией в связи с особенностями работы [13], предпочитаемым досугом [10] и семейной жизнью [14]. Аналогичный скачок в группе женщин происходит десятилетием позже и выражен сильнее, что может быть обусловлено не только вышеназванными причинами, но и наступлением менопаузы [15].

Важно отметить, что ИМТ не всегда отражает степень ожирения, особенно у пожилых людей с пониженной мышечной массой [16], поскольку не учитывает компонентный состав тела [17]. Среди населения Ярославской области с нормальным индексом массы тела методом биоимпедансометрии выявлено 30,5% случаев высокой жировой массы и 7,2% – очень высокой жировой массы. Таким образом, к диагностированной высокой доле людей с избыточной массой тела и ожирением стоит прибавить процент населения с так называемым скрытым ожирением. Проблема ожирения при нормальном весе обнаруживается во всех половозрастных группах и возникает при снижении доли скелетно-мышечной массы, ассоциированной с гиподинамией и особенностями питания.

Проблема избыточного веса и ожирения приняла статус эпидемии и оказывает влияние на социально-экономические аспекты. В странах Европейского региона до 6% расходов на здравоохранение приходится на долю этой проблемы [18]. Затраты России на лечение и ведение пациентов, связанные с ожирением (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет 2 типа), ежегодно составляют около 364,1 млрд рублей [19], а смертность взрослого населения вследствие избыточной массы тела и ожирения ежегодно составляет 3,4 млн человек [1].

К сожалению, ввиду ряда факторов, в долгосрочной перспективе ожидается рост уровня ожирения во всем мире [13]. Если тенденции останутся прежними,

то к 2030 г. в Российской Федерации только от ожирения будут страдать 33% мужчин и 26% женщин [3].

Ограничения исследования

Стоит отметить, что данная работа была выполнена на основе выборки людей, пришедших на обследование в Ярославский региональный Центр здоровья, следовательно, срез населения, менее интересующийся состоянием своего здоровья и не посещающий медицинские учреждения с целью диагностики и профилактики, не затронут в исследовании. На репрезентативность выборки также могло сказаться неравномерное распределение обследованных в половых группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность избыточной массы тела среди взрослого населения Ярославской области составила 34,2%, ожирение – 31,6%. Предожирение в 1,5 раза чаще встречалось среди мужчин, ожирение в 1,3 раза чаще регистрировали у женщин. Распространенность ожирения I степени составила 20,9%, II и III степени – 7,9% и 2,8% соответственно. Доля людей с избыточной массой тела и ожирением увеличивалась с возрастом, достигая максимума к 50–59 годам для мужчин и 60–69 годам для женщин. Градиент возрастных изменений более выражен у женщин. У обследованных с нормальными значениями ИМТ встречаемость избыточного жирового отложения составила 38%.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены в рамках НИР ЯргУ № ОП-2Г-13-2019.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Тятенкова Н.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста; Уварова Ю.Е. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных. Оба автора внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Ярославского регионального центра здоровья за помощь в сборе фактического материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, 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):766–781. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
2. World Health Organization [Internet]. Obesity and overweight. [cited 2019 May 8]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. Euro.who.int [Internet]. Russian Federation. [cited 2019 May 8]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/country-work/russian-federation2/>.
4. Бутрова С.А., Берковская М.А., Дзгоева Ф.Х., Комшилова К.А. Распространенность ожирения, кардиометаболических факторов риска, метаболического синдрома и сахарного диабета среди женщин различных
5. возрастных групп Московского региона. // Ожирение и метаболизм. — 2009. — Т. 6. — №4. — С. 28–33. [Butrova SA, Berkovskaya MA, Dzgoeva FK, Komshilova KA. Rasprostranennost' ozhireniya, kardiometabolicheskikh faktorov riska, metabolicheskogo sindroma i sakharnogo diabetasredi zhenshchin razlichnykh vozrastnykh gruppMoskovskogo regiona. *Obesity and metabolism*. 2009;6(4):28–33. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4875>
6. Горбатенко Н.В., Беженарь В.Ф., Фишман М.Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин (аналитический обзор литературы). // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т. 14. — №1 — С. 3–8. [Gorbatenko NV, Bezhenar VF, Fishman MB. Obesity and reproductive health of women. *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):3–8. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet201713-8>

6. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation*. Geneva: WHO; 2000.
7. Кобякова О.С., Деев И.А., Бойков В.А., и др. Распространенность избыточной массы тела среди взрослого населения города Томска (по результатам анализа деятельности центров здоровья). // Медицина в Кузбассе. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 51–55. [Kobyakova OS, Deyev IA, Boykov VA et al. The prevalence of obesity among the adult population in Tomsk (results of analysis of the health centers). *Medicine in Kuzbass*. 2014;13(2):51–55. (In Russ.)]
8. Меньшикова Л.В., Бабанская Е.Б. Половозрастная эпидемиология ожирения. // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15. — №2. — С. 17–22. [Menshikova LV, Babanskaya EB. Age and sex epidemiology of obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):17–22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet8782>.
9. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., и др. Биомпедансное исследование состава тела населения России. — М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2014. [Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA, et al. *Bioimpedance study of body composition in the Russian population*. Moscow: RIO TSNIIOIZ; 2014. (In Russ.)]
10. Седова Н.Н. Досуговая активность граждан. // Социологические исследования. — 2009. — № 12. — С. 56–68. [Sedova NN. Leisure-time activities of Russian citizens. *Sotsiol Issled*. 2009;(12):56–68. (In Russ.)]
11. Бухарова Г.П., Романцова Т.И. Распространенность избыточного веса и ожирения по данным выборки московского региона. // Ожирение и метаболизм. — 2007. — Т. 4. — №2. — С. 14–16. [Bukharova GP, Romantsova TI. Rasprostranennost' izbytochnogo vesa i ozhireniyapo dannym vyborki moskovskogo regiona. *Obesity and metabolism*. 2007;4(2):14–16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5157>
12. Шальнова С.А., Деев А.Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения). // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2018. — Т. 7. — №6. — С. 60–64. [Shalnova SA, Deev AD. Body mass in men and women: the Russian national representative sample data. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2008;7(6):60–64. (In Russ.)]
13. Philipson T, Posner RA. The long-run growth in obesity as a function of technological change. *Perspect Biol Med*. 2003;46(3 Suppl):S87–107. doi: <https://doi.org/10.3386/w7423>
14. Mata J, Frank R, Hertwig R. Higher body mass index, less exercise, but healthier eating in married adults: Nine representative surveys across Europe. *Soc Sci Med*. 2015;138:119–127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.06.001>
15. Bjortorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med*. 1992;24(6):465–468. doi: <https://doi.org/10.3109/07853899209166997>
16. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(6):693–700. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328312c37d>
17. Blundell JE, Dulloo AG, Salvador J, Fruhbeck G. Beyond BMI – phenotyping the obesities. *Obes Facts*. 2014;7:322–328. doi: <https://doi.org/10.1159/000368783>
18. Всемирная организация здравоохранения. Европейская хартия по борьбе с ожирением. / Европейская министерская конференция ВОЗ по борьбе с ожирением. Питание и физическая активность в интересах здоровья; Ноябрь 15–17, 2006; Стамбул. [World Health Organization. European Charter on counteracting obesity. In: Proceedings of the WHO European Ministerial Conference on Counteracting Obesity. Diet and physical activity for health; 2006 Nov 15–17; Istanbul. (In Russ.)]
19. Крысанова В.С., Журавлева М.В., Дралова О.В., и др. Проблема ожирения и избыточной массы тела в Российской Федерации и ее фармакоэкономическая оценка. // Альманах клинической медицины. — 2015. — № S1. — С. 36–41. [Krysanova VS, Zhuravleva MV, Dralova OV, et al. The problem of obesity and overweight in the Russian Federation and its pharmacoeconomic assessment. *Almanac of clinical medicine*. 2015;(S1):36–41. (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Тятенкова Наталия Николаевна**, д.б.н., профессор [Nataliya N. Tyatenkova, PhD in biology, professor];
адрес: Россия, 150057, Ярославль, проезд Матросова, д. 9 [address: 9 Proyezd Matrosova 150057, Yaroslavl, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8934-9986>; eLibrary SPIN: 7746-6321; e-mail: tyat@bk.ru

Уварова Юлия Евгеньевна [Iuliya E. Uvarova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2983-6616>; eLibrary SPIN: 9398-5898;
e-mail: jyli_91@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Тятенкова Н.Н., Уварова Ю.Е. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения Ярославской области // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 164-170. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10284>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tyatenkova NN, Uvarova IE. Prevalence of overweight and obesity among the adult population of the Yaroslavl region. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):164-170. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10284>

ЧАСТОТА ОЖИРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© И.Н. Григорьева¹, О.В. Ефимова^{1*}, Т.С. Суворова²

¹Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия;

²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Обоснование. В XXI в. в 2–3 раза выросла частота заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) (острого панкреатита (ОП), хронического панкреатита (ХП) и рака поджелудочной железы (РПЖ)) наряду с увеличением их социально-экономической значимости. Ожирение, которое приняло масштабы пандемии, приводит к развитию целого ряда заболеваний. Результаты исследований о связи избыточной массы тела (ИМТ), ожирения с риском развития болезней ПЖ весьма неоднородны (для ОП и ХП) и немногочисленны (для РПЖ).

Цель. Определить частоту ожирения у больных ОП, ХП, РПЖ и сравнить эти показатели.

Методы. В ходе наблюдательного многоцентрового клинического кросс-секционного неконтролируемого исследования обследовано 44 больных ОП, 97 больных ХП и 45 больных РПЖ, группы были сравнимы по полу/возрасту. Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено от каждого пациента. Основным исход исследования: частота ожирения у больных ОП, ХП, РПЖ.

Результаты. Частота ожирения у больных ОП (13,6%), ХП (24,7%), РПЖ (20,0%) достоверно не различалась. Среди обследованных больных наименьший средний индекс массы тела (ИМТ) ($24,2 \pm 0,7$ кг/м²) отмечен у больных ОП ($p=0,049$). Выявлена обратная связь $\text{ИМТ} \geq 22,5$ кг/м² с риском ОП ($\text{OR}=0,398$; 95% ДИ 0,195–0,812; $p=0,011$). У мужчин с ХП и у больных алкогольным ХП дефицит веса наблюдали чаще, чем у женщин с ХП и у больных билиарно-зависимым ХП соответственно. Показана обратная связь между ИМТ и «определенным» ХП ($\text{Exp (B)}=0,772$; 95% ДИ 0,632–0,942; $p=0,011$). Ранее (за год до настоящего обследования) ожирение чаще встречалось у больных РПЖ (55,6%), чем у больных ОП (13,6%; $\chi^2=3,3$; $p=0,000$) и ХП (25,8%; $\chi^2=12,0$; $p=0,001$). Показана прямая связь наличия ожирения в анамнезе (в нашем исследовании за год до обнаружения рака) с РПЖ ($\text{OR}=4,435$; 95% ДИ 2,180–9,025; $p=0,000$).

Заключение. Частота ожирения у больных ОП, ХП и РПЖ была сходной. У больных ХП средний ИМТ был выше, чем у больных ОП. $\text{ИМТ} \geq 22,5$ кг/м² являлся протективным фактором для ОП. ИМТ был обратно ассоциирован с «определенным» ХП. Наличие ожирения в анамнезе (за год до обнаружения РПЖ) было прямо связано с риском РПЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый панкреатит; хронический панкреатит; рак поджелудочной железы; ожирение.

THE FREQUENCY OF OBESITY IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS, CHRONIC PANCREATITIS AND PANCREATIC CANCER

© Irina N. Grigor'eva¹, Olga V. Efimova^{1*}, Tatyana S. Suvorova²

¹Federal Scientific Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: In the XXI century, the frequency of pancreas diseases increased 2–3 times. The expectation that causes a pandemic lead to the development of a number of diseases. The results of studies on the relationship of overweight, obesity with the risk of developing pancreas diseases (acute pancreatitis (AP), chronic pancreatitis (CP) and pancreas cancer (PC)) are very heterogeneous (for AP and PC) and not numerous (for CP).

AIMS: to identify the frequency of obesity in AP patients (APp), CP patients (CPp) and PC patients (PCp) and compare these parameters.

MATERIALS AND METHODS: at the observational multicenter clinical cross-sectional uncontrolled case-study 44 APp, 97 CPp and 45 PCp were examined; the groups were comparable by sex/age. Informed consent form for participate in the study was obtained from all patients. The main outcome of the study: the frequency of obesity in APp, CPp; PCp.

RESULTS: The frequency of obesity in APp (13,6%), CPp (24,7%) and PCp (20,0%) did not differ significantly. Among the examined patients, the lowest average BMI ($24,2 \pm 0,7$ kg/m²) was observed in APp ($p=0,049$). BMI $\geq 22,5$ kg/m² was found to be associated with AP ($\text{OR}=0,398$; 95%CI 0,195–0,812; $p=0,011$). An inverse relationship was shown between the BMI and "definite" CP ($\text{Exp (B)}=0,772$; 95%CI 0,632–0,942; $p=0,011$). In men with CP and in CPp alcoholic etiology, weight deficit was observed significantly more often than in women with CP and in CPp biliary etiology, respectively. Earlier (a year before the present survey), obesity was more common in PCp (55,6%) than in APp (13,6%, $\chi^2=3,3$; $p=0,000$) and CPp (25,8%, $\chi^2=12,0$; $p=0,001$). A history of obesity (in our study one year before PC detection) and PC ($\text{OR}=4,435$; 95% CI 2,180–9,025; $p=0,000$) direct relationship was shown.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2020

Received: 27.02.2020. Accepted: 27.07.2020.

Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 171–178

doi: <https://doi.org/10.14341/ommet12329>

Obesity and metabolism. 2020;17(2):171–178



CONCLUSIONS: the frequency of obesity in APp, CPp and PCp was similar. The average BMI was higher in APp, than in CPp and PCp. BMI $\geq 22,5$ kg/m² was a protective factor for AP. BMI was inversely associated with “defined” CP. A history of obesity was directly associated with PC.

KEYWORDS: acute pancreatitis; chronic pancreatitis; pancreatic cancer; obesity.

ОБОСНОВАНИЕ

Прогрессирующий рост заболеваемости, развития серьезных осложнений и смертности при остром панкреатите (ОП), хроническом панкреатите (ХП), раке поджелудочной железы (РПЖ) обуславливает необходимость углубленного исследования этих заболеваний. По данным ВОЗ, в XXI в. отмечается тенденция к увеличению числа больных ОП молодого и среднего возраста, распространенность ХП в России за последние десятилетия выросла в три раза [1]. Ежегодно диагностируется около 338 000 новых случаев РПЖ, среди причин онкологической смертности РПЖ занимает 4-е место в мире [1]. Люди с ожирением имеют повышенный риск развития полисистемной недостаточности органов при острых воспалительных состояниях [2]. При ожирении изменяется метаболическая активность жировой ткани – нарушается баланс адипокинов: повышается выработка провоспалительных адипокинов и угнетается выработка противовоспалительных, в том числе, и в поджелудочной железе (ПЖ) [1]. При этом сведения о связи между ожирением и заболеваниями ПЖ неоднородны.

Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения приводят к развитию целого ряда тяжелых заболеваний: дислипидемии, сахарного диабета 2 типа (СД2), желчнокаменной болезни (ЖКБ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), злокачественным опухолям отдельных локализаций и др. [2, 3]. Эти заболевания, в свою очередь, способствуют увеличению риска ОП. Так, у больных ЖКБ выше вероятность развития панкреатита не только при помощи билиарного сладжа или микролитиаза, которые вызывают билиарно-панкреатический рефлюкс и запускают интрапанкреатическую активацию трипсина, но и за счет формирования метаболических нарушений [1]. Например, посредством гипертриглицеридемии (ГТГ), чаще отмечаемой при ЖКБ, СД2, НАЖБП, которая приводит к микротромбозу сосудов ПЖ, вызывающих ее ишемию и некроз, а также у больных с ГТГ-ассоциированным панкреатитом отмечается дефицит липопротеинлипазы (ЛПЛ) или аполипопротеина (apo) C и apo E как лиганда для захвата печенью ТГ-богатых ремнантов [4]. Вследствие избытка циркулирующих триглицеридов происходит неконтролируемое высвобождение липотоксичных ненасыщенных жирных кислот (НЖК), которые увеличивают выброс провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (TNF- α), СХС-лиганда 1 (CXCL1) и CXCL2), что, в свою очередь, вызывает некроз ацинарных клеток, ингибируя митохондриальные комплексы I и V [5]. Однако в других исследованиях не обнаружена связь между ожирением и риском развития или тяжестью ОП [6].

Механизм ГТГ при СД2 связан с инсулинорезистентностью, что приводит к возврату избытка свободных жирных кислот (СЖК) в печень, с увеличением продукции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)

и снижением синтеза апоВ, и с гиперинсулинемией, которая способствует синтезу триглицеридов (ТГ) *de novo*, что в целом приводит к утяжелению течения ОП, однако другие авторы приводят доказательства того, что СД2 ассоциирован со снижением риска смерти от ОП в 1,22 раза по сравнению с больными ОП без СД2 [7].

В отличие от ОП, количество адипоцитов при ХП не связано с индексом массы тела (ИМТ): при ХП развивается выраженный фиброз ПЖ, и поскольку адипоциты, составляющие внутриванкратический жир, окружены массивными тяжами коллагеновых волокон, возникает препятствие для выхода липотоксичных СЖК, что предотвращает липолитический каскад между адипоцитами и ацинарными клетками, тем самым уменьшая ацинарный некроз [8]. В эксперименте установлено, что морфологическая структура ПЖ крыс при алиментарном ожирении имеет признаки продуктивного хронического воспаления [9], однако данные о коморбидности ожирения и ХП весьма немногочисленны.

Во многих исследованиях изучали ассоциации избыточной массы тела (ИзбМТ) и ожирения с риском развития РПЖ, но результаты этих исследований разноречивы: выявлена как прямая [10], так и опосредованная по полу связь между ожирением и РПЖ [11]. А при раке желудка, пищевода, легких выявлена обратная связь между ИМТ и смертностью [12]. В последнее десятилетие наблюдается «парадокс ожирения», когда у пациентов, страдающих раком, повышенный ИМТ связан с улучшением выживаемости по сравнению с пациентами с нормальным весом (ИМТ 22,5 кг/м² принят в качестве среднего ориентира для нормального веса) [13]. У онкологических больных с отдаленными метастазами показатели смертности были достоверно ниже, чем у пациентов с нормальным весом: в 1,2 раза ниже у больных с ИзбМТ и в 1,5 раза – у пациентов с ожирением [12]. Кроме того, World Cancer Research Fund International (WCRFI) рекомендует определение ИМТ у онкологических больных до и после постановки диагноза [14]. Таким образом, разнородность сведений о связи ИзбМТ и ожирения с ОП, ХП и РПЖ, а также ограниченность данных по изучению этих показателей в рамках единого исследования побудили нас к выполнению настоящей работы.

ЦЕЛЬ

Определить частоту ожирения у больных ОП, ХП, РПЖ и сравнить эти показатели.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Наблюдательное многоцентровое кросс-секционное неконтролируемое исследование по типу «серия случаев». Схема проведенного исследования представлена на рисунке 1.

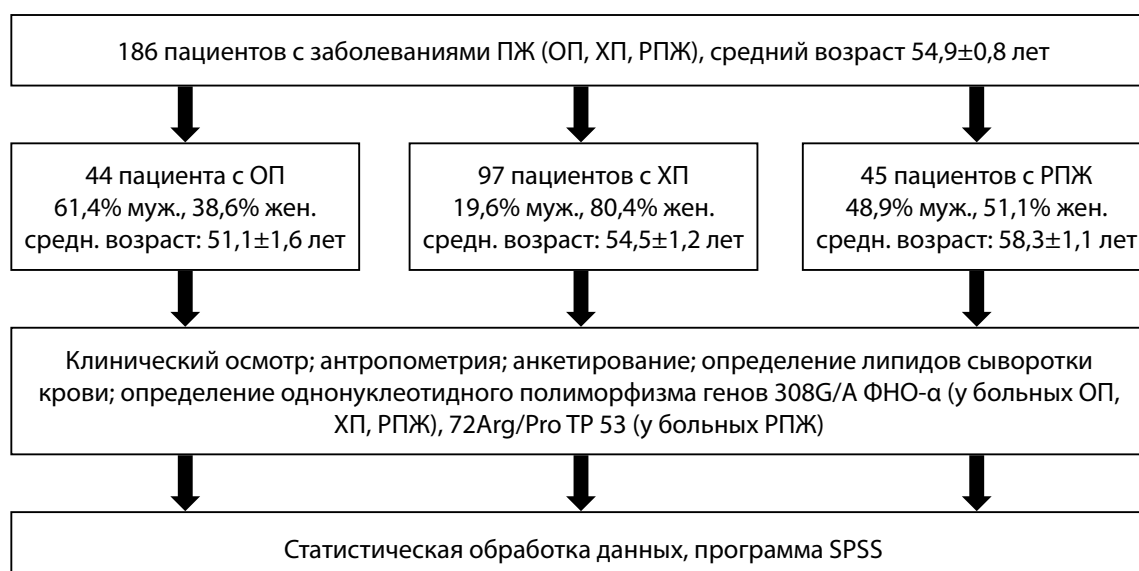


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечания. ПЖ – поджелудочная железа, ОП – острый панкреатит, ХП – хронический панкреатит, РПЖ – рак поджелудочной железы, ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа.

Критерии соответствия

Критерии включения: больные ОП, ХП или РПЖ мужского и женского пола в возрасте 25–70 лет.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология.

Условия проведения

Поиск участников исследования проводился в лечебных учреждениях: стационаре Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии науки», дневном стационаре и консультативном диагностическом центре Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая инфекционная больница № 1».

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2014 по 2019 гг.

Описание медицинского вмешательства

Все больные заполняли опросники по степени выраженности клинических признаков болезней ПЖ, включая изменение МТ за предыдущий год до настоящего исследования или для РПЖ за год до выявления онкологии. Всем больным проведены антропометрические измерения. У всех больных проведен анализ анкетных данных и общеклинического обследования.

Основной исход исследования

Частота ожирения у больных ОП, ХП, РПЖ.

Методы регистрации исходов

Для верификации диагноза использовали общеклинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы обследования ПЖ [1]. Диагноз ОП установ-

лен на основании сочетания минимум двух из следующих признаков при условии исключения другой хирургической патологии: типичная клиническая картина (интенсивные, не купируемые спазмолитиками боли опоясывающего характера, неукротимая рвота, вздутие живота; употребление алкоголя, острой пищи или наличие ЖКБ в анамнезе и др.); характерные признаки по данным ультразвукового исследования: увеличение размеров, снижение эхогенности, нечеткость контуров ПЖ; наличие свободной жидкости в брюшной полости; гиперферментемия (гиперамилаземия или гиперлипаземия), превышающая верхнюю границу нормы в три раза и более. Диагноз ХП установлен на основании комплексной оценки результатов проведенных инструментальных методов исследования ПЖ (ультразвукового исследования, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии) и лабораторных тестов (определение уровней гликемии, эластазы-1 кала) с учетом критериев M-ANNHEIM. Определенный ХП выставлялся при наличии одного или нескольких из следующих критериев: кальцификация ПЖ, умеренные или тяжелые изменения протоков ПЖ, выраженная постоянная экзокринная недостаточность ПЖ. Вероятный ХП: легкие изменения протоков ПЖ, псевдокиста, патологические результаты функциональных тестов (эластазы-1 кала), эндокринная недостаточность. При наличии типичной клинической картины в отсутствие критериев вероятного и определенного ХП выставлялся диагноз «пограничный ХП» (Schneider A., 2007, [1]). Диагноз РПЖ заподозрен на основании данных инструментальных методов исследования, верифицирован морфологическим исследованием операционного материала. Оценка гистологических препаратов выполнена двумя патологами независимо с последующим обсуждением результатов и вынесением коллегиального заключения. При выявлении нейроэндокринного РПЖ диагностика новообразований проводилась в соответствии с критериями классификации опухолей эндокринных органов (ВОЗ, 2017).

Индекс массы тела Кетле II (ИМТ) вычисляли по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (м^2)$. Использовали классификацию ожирения по ИМТ (ВОЗ,

1997): дефицитная ($\text{ИМТ} < 18,5 \text{ кг/м}^2$), нормальная ($\text{ИМТ} = 18,5 - 24,9 \text{ кг/м}^2$), ИзбМТ ($\text{ИМТ} = 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$), ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) [2].

Анализ в подгруппах

Для анализа полученных результатов были выделены три группы: больные ОП, больные ХП и больные РПЖ. Группу ОП разделили на подгруппы по полу (мужчины и женщины), этиологии (алкогольный, билиарный, идиопатический) и по форме (отечный ОП, панкреонекроз). Группу больных ХП разделили на подгруппы по полу (мужчины, женщины), по этиологии (алкогольный, билиарно-зависимый, идиопатический) и по форме («определенный», «вероятный», «пограничный»). Группу больных РПЖ разделили на подгруппы по полу (мужчины, женщины), по форме (аденокарцинома ПЖ, нейроэндокринный РПЖ) и стадии (1–2 стадия и 3–4 стадия).

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (№ 38 от 23.09.14), Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 7» (№1 от 31.03.2014), Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (№1 от 29.01.2014). Пациенты были проинформированы о возможном использовании их данных в научных целях. Все пациенты оставались анонимными при последующем анализе данных. Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании было получено от каждого пациента.

Принципы расчета размера выборки. Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ SPSS (13.0). Проверку нормальности распределения признака проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение частот качественных признаков проводилось с помощью критерия χ^2 и t-критерия Стьюдента (t). Отношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (ДИ) рассчитывали по таблице сопряженности с поправкой Мантеля–Хенцеля. При сравнительной оценке средних значений количественных признаков исследуемых показателей между двумя группами применяли однофакторный дисперсионный анализ апоста, между тремя группами – с поправкой в апостериорных множественных сравнениях Бонферрони. Результаты представлены как среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего арифметического ($M \pm m$). Многомерный анализ связей главных признаков проводился с помощью логистического регрессионного анализа (метод Enter). Exp (B) (экспонента B) отражает отношение рисков [15], показывает, во сколько раз изменяется риск возникновения исхода, если значение предиктора изменяется на единицу. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 186 больных с заболеваниями ПЖ (ОП, ХП, РПЖ).

- 44 больных ОП: 61,4% мужчин и 38,6% женщин; средний возраст – $51,1 \pm 1,6$ года.
- 97 больных ХП: 19,6% мужчин и 80,4% женщин; средний возраст – $54,5 \pm 1,2$ года.
- 45 больных РПЖ, 48,9% мужчин и 51,1% женщин, средний возраст – $58,3 \pm 1,1$ года.

В соответствии с классификацией ОП Савельева В.С. (2004) выявили 45,5% больных с отечным ОП и 54,5% больных с панкреонекрозом. По классификации M-ANNHEIM (Schneider A., 2007, [1]) в нашем исследовании больные ХП были распределены по клиническим формам: «пограничный» ХП – 45,36%, «вероятный» ХП – 42,27%, «определенный» ХП – 12,37% и по этиологии – алкогольный ХП (17,5%), билиарно-зависимый ХП (79,4%), идиопатический (3,1%). У 91,1% больных РПЖ выявлена аденокарцинома ПЖ и у 8,9% – нейроэндокринный рак. Распределение больных по стадиям РПЖ: 57,8% – Т1–Т2, 28,9% – Т3 и 13,3% – Т4 стадии.

Основные результаты исследования

Средние значения ИМТ, частота дефицитной, нормальной и ИзбМТ, а также ожирения у больных ОП, ХП и РПЖ представлены в таблице 1. Парный анализ средних значений ИМТ у больных ОП, ХП и РПЖ выявил, что у больных ОП средний показатель ИМТ был значительно ниже, чем у больных ХП, а у больных РПЖ не отличался от такового у больных ОП и ХП. Кроме того, была выявлена обратная связь между $\text{ИМТ} \geq 22,5 \text{ кг/м}^2$ и риском ОП (OR=0,398; 95%ДИ 0,195–0,812; $p=0,011$). Логистический регрессионный анализ (с включением в зависимые переменные панкреонекроза, «определенного» ХП или 3–4 стадии РПЖ и в независимые – возраста, пола, ИМТ) выявил обратную связь ИМТ с «определенным» ХП (Exp (B)=0,772; 95%ДИ 0,632–0,942; $p=0,011$), то есть с повышением на 1 единицу ИМТ риск ХП снижался в 0,8 раза.

Частота дефицитной, нормальной, избыточной массы тела и ожирения у больных ОП, ХП и РПЖ значительно не различалась. Логистический регрессионный анализ с зависимыми (ОП, ХП и РПЖ) и независимыми переменными (возраст, дефицитная, нормальная, ИзбМТ, ожирение) не выявил достоверных ассоциаций этих заболеваний и ИМТ.

Учитывая среднюю распространенность ожирения в России (29,7%) [16], у больных ОП ожирение (13,6%) встречалось в 2 раза реже ($t=2,3$; $p=0,020$), а частота ожирения у больных РПЖ (20,0%; $t=1,4$; $p=0,155$) и ХП (24,7%; $t=1,1$; $p=0,286$) различалась незначительно. Среди обследованных больных не было обнаружено связи между ожирением и ОП (OR=0,522; 95% ДИ 0,203–1,342; $p=0,177$), ХП (OR=1,622; 95% ДИ 0,788–3,327; $p=0,189$) или РПЖ (OR=0,925; 95% ДИ 0,402–2,131; $p=0,855$). Однако за предыдущий год до настоящего обследования 68,2% больных ОП, 45,4% больных ХП и 84,4% больных РПЖ снизили вес,

Таблица 1. Характеристики массы тела у больных острым панкреатитом (ОП), хроническим панкреатитом (ХП) и раком поджелудочной железы (РПЖ)

Группа больных	ОП, n=44	ХП, n=97	РПЖ, n=45	$P_{(ОП \text{ и } ХП)}$	$P_{(ОП \text{ и } РПЖ)}$	$P_{(ХП \text{ и } РПЖ)}$
ИМТ, кг/м ² , $M \pm m$	24,2±0,7	26,3±0,5	26,2±0,7	0,049	0,158	1,000
Дефицитная МТ	3 (6,8%)	5 (5,2%)	-	0,693	-	-
Нормальная МТ	22 (50%)	37 (38,1%)	20 (44,4%)	0,188	0,601	0,477
Избыточная МТ	13 (29,5%)	31 (32%)	16 (35,6%)	0,775	0,547	0,672
Ожирение	6 (13,6%)	24 (24,7%)	9 (20%)	0,138	0,425	0,535
Ожирение (за год до настоящего обследования)	6 (13,6%)	25 (25,8%)	25 (55,6%)	0,000	0,001	0,107

Примечания. ИМТ – индекс массы тела; ОП – острый панкреатит; ХП – хронический панкреатит; РПЖ – рак поджелудочной железы. В таблице представлена сравнительная характеристика ИМТ, частоты дефицитной, нормальной, избыточной массы тела, ожирения. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

$\chi^2=19,2$; $p=0,000$ при сравнении больных ХП и РПЖ, $\chi^2=3,3$; $p=0,071$ при сравнении больных ОП и РПЖ. Вес снизился в среднем на $5,1 \pm 0,3$ кг (больные ОП), на $2,3 \pm 0,3$ кг (больные ХП) и на $14,0 \pm 1,4$ кг (больные РПЖ); $p=0,000$ при сравнении больных РПЖ с больными ОП или ХП. Ранее (за год до настоящего обследования) ожирение чаще встречалось у больных РПЖ (55,6%), чем у больных ОП (13,6%; $\chi^2=3,3$; $p=0,000$) и ХП (25,8%, $\chi^2=12,0$; $p=0,001$). С учетом этих сведений была продемонстрирована связь ожирения в анамнезе (в нашем исследовании за год до обнаружения РПЖ) с РПЖ (OR=4,435; 95%ДИ 2,180–9,025; $p=0,000$).

Характеристики МТ практически не различались в зависимости от пола, этиологии ОП; пола, формы или стадии РПЖ. Среди больных ХП отмечены значимые гендерные различия: частота дефицитной МТ была выше у мужчин с ХП (15,8%), чем у женщин с ХП (2,6%) в 6 раз ($\chi^2=5,5$; $p=0,019$), а ИзбМТ, наоборот, меньше в 7 раз (5,3 и 38,5% соответственно; $\chi^2=7,7$; $p=0,005$). У больных билиарно-зависимым ХП средний показатель ИМТ был выше ($27,2 \pm 0,5$ кг/м²), чем у больных алкогольным ХП ($23,5 \pm 1,2$ кг/м²; $p=0,003$). Дефицит МТ чаще наблюдали у больных алкогольным ХП (17,6%) по сравнению с таковым у больных билиарно-зависимым ХП (1,3%), $\chi^2=9,1$; $p=0,003$. У больных «определенным» ХП средний показатель ИМТ был наименьшим ($22,0 \pm 1,6$ кг/м²) по сравнению с «вероятным» ($26,0 \pm 0,7$ кг/м²; $p=0,024$) и «пограничным» ХП ($27,8 \pm 0,6$ кг/м²; $p=0,000$). Больные «пограничным» ХП в 5 раз чаще отмечали ИзбМТ, чем больные «определенным» ХП ($\chi^2=11,6$; $p=0,001$). Однако частота ожирения достоверно не различалась у больных «определенным» ХП (8,3%), «вероятным» ХП (22,0%) и «пограничным» ХП (31,8%).

Логистический регрессионный анализ (с включением в зависимые переменные панкреонекроза, «определенного» ХП или 3–4 стадии РПЖ и в независимые – возраста, дефицитной МТ и ожирения) выявил прямую связь дефицитной МТ с «определенным» ХП (Exp (B)=14,706; 95% ДИ 1,903–113,647; $p=0,010$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании частота ожирения значительно не различалась у больных ОП, ХП и РПЖ. При сравнении частоты ожирения со средней распространенностью ожирения в России (29,7%) [16] получены данные о том,

что среди больных ОП ожирение встречалось в 2 раза реже, частота ожирения у больных РПЖ и ХП значительно не различалась. Логистический регрессионный анализ не выявил связи ожирения с панкреонекрозом, «определенным» ХП или 3–4 стадиями РПЖ.

Обсуждение основного результата исследования

В ранее проведенных метаанализах показано, что ожирение является одним из наиболее важных негативных прогностических факторов ОП: увеличивает риски развития, коррелирует с тяжестью болезни, развитием локальных и системных осложнений [17–19]. В экспериментальном исследовании в модели на мышах ожирение также коррелировало с тяжестью ОП [20]. Тем не менее другие исследователи ставят под сомнение ассоциацию ожирения и ОП. В работе Hall (2015), наоборот, распределение жира (подкожное, забрюшинное и внутрибрюшное) у больных ОП не влияло на тяжесть и смертность от этого заболевания [21]. В японском исследовании Taguchi (2014) показано, что дефицит МТ, а не ожирение является негативным прогностическим признаком летальности ОП [22]. Этому не противоречат результаты нашего исследования: выявлена обратная связь $ИМТ \geq 22,5$ кг/м² с риском ОП. При обзоре литературных данных мы не обнаружили убедительных эпидемиологических доказательств ассоциации ожирения и риска развития ХП. В исследовании Ammann (2010) ИзбМТ и ожирение обнаружены в 54,2 и 15% случаев алкогольного ХП соответственно, что было значительно выше по сравнению с контрольной группой (37,7 и 3,1%) [23]. Машариповой (2019) определены у больных ХП более высокий средний уровень ИМТ ($37,3 \pm 4,1$ кг/м²) и высокую частоту ИзбМТ (75%) [24], в другом исследовании, наоборот, отмечены более низкий средний ИМТ у больных ХП, чем в группе контроля ($22,9 \pm 4,2$ кг/м² и $26,8 \pm 5,2$ кг/м² соответственно, $p < 0,0001$) и высокая частота дефицитной МТ (26%) [25]. В исследовании Roberts (2019) у больных ХП также определен более низкий ИМТ по сравнению с контрольной группой (24 и 31 кг/м²; $p < 0,001$) [26]. Кроме того, у больных ХП описаны случаи саркопенического и остеосаркопенического ожирения, когда снижение физической активности в результате саркопении приводит к увеличению жировой массы, а имеющееся ожирение усугубляет саркопению через снижение чувствительности мышц к инсулину, развившееся из-за повышения продукции провоспалительных цито-

кинов, нарушения регуляции секреции лептина и адипонектина [27]. В работе Губергриц (2013) показано, что у больных ХП на фоне ожирения развиваются типичные для ХП структурные изменения ПЖ (увеличение размеров, неровность контуров, изменение эхогенности, кальцификация, расширение главного панкреатического протока, псевдокисты ПЖ) [28]. Данные о влиянии ожирения на риски РПЖ неоднозначны: в одних исследованиях обнаружена прямая связь между ожирением и РПЖ [29], в других – обратная связь [30]. Результаты объединенного анализа 20 перспективных когортных исследований Genkinger J. (2015) подтвердили связь между смертностью от РПЖ и центральным ожирением [31]. Shi (2016) провели метаанализ о прогностической роли ИМТ на выживание при РПЖ. Результаты показали, что ожирение связано с риском развития РПЖ ($OR=1,29$) и более низкой выживаемостью от РПЖ в зрелом возрасте (риск смерти от РПЖ повышался на 11% на каждые 5 единиц прироста ИМТ) [32]. В метаанализе 13 исследований Majumder (2016) продемонстрировали повышение смертности, связанной с РПЖ у лиц с ИзбМТ ($OR=1,06$) и ожирением ($OR=1,31$) по сравнению с контрольной группой. Каждое увеличение ИМТ на 1 кг/м² было связано с увеличением смертности на 10% [33]. Согласно результатам Всемирного фонда исследования рака (2007), есть «убедительный повышенный риск» РПЖ у тучных лиц и «вероятный повышенный риск» у лиц с абдоминальным ожирением [34]. В нашем исследовании не выявлено связи наличия ожирения (на момент обследования) с развитием РПЖ, однако подтверждена ассоциация ожирения в анамнезе (за год до обнаружения РПЖ) с РПЖ ($OR=4,4$; 95%ДИ 2,2–9,0; $p=0,000$). Тот факт, что ранее (до снижения веса, возможно, в результате онкогенеза) ожирение чаще встречалось у больных РПЖ (55,6%) по сравнению с больными ОП (13,6%; $p<0,05$) и ХП (25,8%; $p<0,05$), может служить косвенным доказательством более значительной роли ожирения при РПЖ, чем при воспалительных заболеваниях ПЖ. В настоящее время исследователи призывают шире использовать возможность модифицировать МТ с целью улучшения течения как воспалительных, так и онкологических заболеваний ПЖ.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования следует отнести малое число наблюдений, неравномерное распределение по полу среди больных ХП (из 97 больных ХП 19,6% мужчин и 80,4% женщин). Кроме этого, в нашем исследовании не изучались такие показатели абдоминального ожирения, как окружности талии, бедер, отношение окружности талии к окружности бедер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во многих исследованиях показана ассоциация ожирения с риском ОП, тяжестью болезни и частотой осложнений. ХП относится к хроническим неинфекционным заболеваниям, однако влияние одного из основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний на ХП практически не изучено. Разноречивость данных по связи ожирения с риском РПЖ, вероятно, может быть объяснена недоучетом более высокой частоты ожирения до развития онкологии. Согласно отчету WCRF, определение ИМТ как до болезни, так и после постановки диагноза – важный момент в изучении влияния факторов риска на выживаемость при раке. В нашем исследовании среди обследованных больных только при ОП средний ИМТ соответствовал критериям нормальной МТ, при ХП и РПЖ – ИзбМТ. Ассоциации между различными характеристиками МТ и наличием ОП, ХП или РПЖ не было обнаружено. ИМТ $\geq 22,5$ кг/м² являлся протективным фактором для ОП. У мужчин с ХП дефицит веса встречался чаще, чем у женщин с ХП. Логистический регрессионный анализ выявил прямую связь дефицитной МТ с «определенным» ХП. Наличие ожирения в анамнезе (за год до обнаружения РПЖ) было прямо связано с риском РПЖ.

Таким образом, результаты нашего исследования не подтвердили ассоциации ожирения с ОП, что отличается от результатов метаанализов, проведенных ранее. Не получены данные о возможной связи ожирения с риском ХП, наоборот, показано, что частота ожирения у больных ХП не различается от распространенности в целом по России. Выявленные ассоциации ожирения и РПЖ обуславливают необходимость (с целью канцерпревенции) дальнейшего изучения роли ожирения и связанных с ним метаболических расстройств в процессах онкогенеза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источник финансирования. Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Григорьева И.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста; Ефимова О.В. – сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста; Суворова Т.С. – сбор материала. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Григорьева И.Н. Острый и хронический панкреатит. – Новосибирск: Наука, 2011. [Grigor'eva I.N. Ostryy i khronicheskii pankreatit. Novosibirsk: Nauka; 2011. (In Russ.)]
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15. – № 1 – С. 53–70. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2018153-70>
3. Григорьева И.Н., Логвиненко Е.В., Веревкин Е.Г., и др. Клинические характеристики, фактическое питание и профилактика желчнокаменной болезни в сочетании с метаболическим синдромом у женщин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 5. – С. 91–96. [Grigor'eva IN, Logvinenko EV, Verevkin EG, et al. Clinical features, nutrition and prevention of gallstone disease in combination with metabolic syndrome in women. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;165(5):91-96. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-91-96>

4. Григорьева И.Н. Гипертриглицеридемический острый панкреатит: прогресс и проблемы // Атеросклероз. – 2017. – Т. 13. – № 1. – С. 41–48. [Grigor'eva IN. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis: progress and problems. *Ateroskleroz*. 2017;13(1):41-48. (In Russ.)]
5. Navina S, Acharya C, DeLany JP, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med*. 2011;3(107):107ra110. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002573>
6. Deenadayalu VP, Blaut U, Watkins JL, et al. Does obesity confer an increased risk and/or more severe course of post-ERCP pancreatitis: a retrospective, multicenter study. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(10):1103-1109. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318159cbd1>
7. Mendez-Bailon M, de Miguel Yanes JM, Jimenez-Garcia R, et al. National trends in incidence and outcomes of acute pancreatitis among type 2 diabetics and non-diabetics in Spain (2001–2011). *Pancreatol*. 2015;15(1):64-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.11.004>
8. Acharya C, Cline RA, Jalgama D, et al. Fibrosis reduces severity of acute-on-chronic pancreatitis in humans. *Gastroenterology*. 2013;145(2):466-475. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.012>
9. Дмитриев А.Н. Метаболический синдром: маркеры индивидуальной предрасположенности, диагностика доклинической стадии, обоснование тактики ведения пациентов // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – Т. 2. – № 34. – С. 93–102. [Dmitriev AN. Metabolicheskii sindrom: markery individual'noy predispozitsionnosti, diagnostika doklinicheskoy stadii, obosnovanie taktiki vedeniya patsientov. *International journal of endocrinology*. 2011;2(34):93-102. (In Russ.)]
10. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2007;120(9):1993-1998. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.22535>
11. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, et al. JACC Study Group. Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort. *Int J Cancer*. 2007;120(12):2665-2671. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.22614>
12. Tsang NM, Pai PC, Chuang CC, et al. Overweight and obesity predict better overall survival rates in cancer patients with distant metastases. *Cancer Med*. 2016;5(4):665-675. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.634>
13. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, et al. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016;18(9):56. doi: <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0539-4>
14. World Cancer Research Fund International. Diet, nutrition, physical activity, and breast cancer survivors. 2014
15. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть 2. Анализ выживаемости и многомерная статистика // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – № 6. – С. 48–56. [Rumyantsev PO, Saenko VA, Rumyantseva UV, Chekin SY. Statistical methods of analysis in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. *Problems of endocrinology*. 2009;55(6):48-56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955648-56>
16. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.13. – №6. – С.4-11. [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
17. Chen SM, Xiong GS, Wu SM. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *J Dig Dis*. 2012;13(5):244-251. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2012.00587.x>
18. Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM, et al. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatol*. 2004;4(1):42-48. doi: <https://doi.org/10.1159/000077025>
19. Wang SQ, Li SJ, Feng QX. Overweight is an additional prognostic factor in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatol*. 2011;11(2):92-98. doi: <https://doi.org/10.1159/000327688>
20. Al-Azzawi HH, Wade TE, Swartz-Basile DA, et al. Acute pancreatitis in obesity: adipokines and dietary fish oil. *Dig Dis Sci*. 2011;56(8):2318-2325. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1626-x>
21. Hall TC, Stephenson JS, Jones MJ, et al. Is Abdominal Fat Distribution Measured by Axial CT Imaging an Indicator of Complications and Mortality in Acute Pancreatitis? *J Gastrointest Surg*. 2015;19(12):2126-2131. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2972-3>
22. Taguchi M, Kubo T, Yamamoto M, et al. Body mass index influences the outcome of acute pancreatitis: an analysis based on the Japanese administrative database. *Pancreas*. 2014;43(6):863-866. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000137>
23. Ammann RW, Raimondi S, Maisonneuve P, et al. Is obesity an additional risk factor for alcoholic chronic pancreatitis? *Pancreatol*. 2010;10(1):47-53. doi: <https://doi.org/10.1159/000225921>
24. Машарипова Ю.К., Шамсутдинова М.И. Хронический панкреатит: цитокины и клиническое течение // Вестник науки и образования. – 2019. – № 19-3. – С. 49-52. [Masharipova YK, Shamsutdinova MI. Chronic pancreatitis: cytokines and clinical course. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2019;(19-3):49-52. (In Russ.)]
25. Olesen SS, Frandsen LK, Poulsen JL, et al. The prevalence of underweight is increased in chronic pancreatitis outpatients and associates with reduced life quality. *Nutrition*. 2017;43-44:1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.06.019>
26. Roberts KM, Golian P, Nahikian-Nelms M, et al. Does the Healthy Eating Index and Mediterranean Diet Score Identify the Nutritional Adequacy of Dietary Patterns in Chronic Pancreatitis? *Dig Dis Sci*. 2019;64(8):2318-2326. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05536-3>
27. Гаврилина Н.С., Ильченко Л.Ю., Седова Г.А., и др. Коррекция трофологической недостаточности у больных хроническим панкреатитом // Архив внутренней медицины. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 70–84. [Gavrilina NS, Ilchenko LY, Sedova GA, et al. Correction of trophic insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Russian archives of internal medicine*. 2019;9(1):70-84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-70-80>
28. Губергриц Н.Б., Бондаренко О.А. Показатели ультразвуковой гистогграфии поджелудочной железы в динамике больных с хроническим панкреатитом на фоне ожирения // Гастроэнтерология. – 2013. – № 2. – С. 64–67. [Gubergrits NB, Bondarenko OA. Indicators of ultrasonic histography of the pancreas in the dynamics of treatment of patients with chronic pancreatitis on the background of obesity. *Gastroenterology*. 2013;(2):64-67. (In Russ.)]
29. Johansen D, Stocks T, Jonsson H, et al. Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(9):2307-2317. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0234>
30. Luo J, Iwasaki M, Inoue M, et al. Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan—the JPHC study. *Cancer Causes Control*. 2007;18(6):603-612. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-007-9002-z>
31. Genkinger JM, Kitahara CM, Bernstein L, et al. Central adiposity, obesity during early adulthood, and pancreatic cancer mortality in a pooled analysis of cohort studies. *Ann Oncol*. 2015;26(11):2257-2266. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv355>
32. Shi YQ, Yang J, Du P, et al. Effect of Body Mass Index on Overall Survival of Pancreatic Cancer A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3305. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003305>
33. Majumder K, Gupta A, Arora N, et al. Premorbid Obesity and Mortality in Patients with Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):355-e32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.09.036>
34. World Cancer Research Fund A. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington: American Institute for Cancer Research. 2007.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Ефимова Ольга Васильевна**, аспирант [**Olga V. Efimova**, postgraduate student]; адрес: Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, B. Bogatkova street, Novosibirsk, 630089, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-8458>; eLibrary SPIN: 7447-9338; e-mail: kukisyak@mail.ru.

Григорьева Ирина Николаевна, д.м.н., профессор [Irina N. Grigor'eva, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>; eLibrary SPIN: 7198-3163; e-mail: igrigorieva@ngs.ru

Суворова Татьяна Станиславовна, к.м.н. [Tatyana S. Suvorova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-2241>; SPIN: eLibrary 2450-1156; e-mail: tatyana.suvorova13@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Суворова Т.С. Частота ожирения у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 171-178. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12329>

TO CITE THIS ARTICLE:

Grigor'eva IN, Efimova OV, Suvorova TS. The frequency of obesity in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):171-178. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12329>

ДИАПАЗОН ВАРЬИРОВАНИЯ ЗНАЧЕНИЙ ИНДЕКСА НАКОПЛЕНИЯ ЛИПИДОВ (LIPID ACCUMULATION PRODUCT, LAP) У ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ

© А.М. Канева*, Н.Н. Потолицына, Е.Р. Бойко

Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», Сыктывкар, Россия

Обоснование. Ожирение является серьезной проблемой современного общества, его распространенность во всем мире достигла уровня эпидемии. Опасность ожирения связана с высоким риском развития многочисленных заболеваний вследствие метаболических нарушений. Поиск диагностических критериев для раннего выявления ожирения является приоритетной задачей биомедицинских исследований. Поэтому особый интерес представляет новый маркер висцерального ожирения – индекс накопления липидов (lipid accumulation product, LAP). Между тем к настоящему моменту нормативные значения для индекса LAP не определены, а данные о половозрастных особенностях противоречивы.

Цель. Определить диапазон варьирования, половые и возрастные особенности значений индекса LAP у здоровых людей.

Методы. Исследование проводилось на практически здоровых людях (455 мужчин и 286 женщин) в возрасте 20–59 лет, отобранных на профилактических осмотрах на базе центральной поликлиники г. Архангельска. Обследование участников состояло из физикального осмотра с измерением антропометрических и клинических параметров, заполнения анкеты, оценки уровня липидов в сыворотке крови.

Результаты. Значения индекса LAP у обследованных лиц варьировали в довольно широком диапазоне (0,5–156,5 смхммоль/л у мужчин; 0,4–116,2 смхммоль/л у женщин), но при этом у 75% лиц они не превышали 30 смхммоль/л. Половые различия значений индекса LAP с превалированием показателей у мужчин наблюдались в возрастных группах до 40 лет, впоследствии они нивелировались. С возрастом значения индекса LAP у мужчин и женщин увеличивались, но неравномерно. Повышение значений индекса LAP с выходом на плато наблюдалось у мужчин до 30 лет, у женщин до 40 лет.

Заключение. Индекс LAP является комбинированным показателем, отражающим одновременно характер распределения жировой ткани и изменение липидного профиля крови, и поэтому считается маркером ожирения, ассоциированного с риском развития метаболических нарушений. В рамках данного исследования впервые определен диапазон варьирования значений индекса LAP у здоровых людей, установлены половые различия и возрастная динамика этого показателя.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: индекс накопления липидов (LAP); индекс массы тела (ИМТ); ожирение; окружность талии; триглицериды; атерогенность; метаболизм.

RANGE OF VALUES FOR LIPID ACCUMULATION PRODUCT (LAP) IN HEALTHY RESIDENTS OF THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA

© Anastasiya M. Kaneva*, Natalya N. Potolitsyna, Evgeny R. Bojko

Institute of Physiology of Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktывkar, Russia

BACKGROUND: Obesity is a major health problem in modern society and its prevalence throughout the world has reached the epidemic level. The unfavorable outcomes of obesity are associated with a high risk of numerous diseases due to metabolic disorders. Finding of diagnostic criteria for early detection of obesity is a priority in biomedical research. Therefore, of particular interest is the new visceral obesity marker – lipid accumulation product (LAP). Meanwhile, to date, the reference values for LAP are not defined, and data on sex- and age-related changes are contradictory.

AIMS: The aim of this study was to determine the variation range, sex and age differences in LAP values in healthy subjects.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted on apparently healthy subjects (455 men and 286 women) aged 20–59 years selected at routine examinations at the base of the central clinic in Arkhangelsk. Examination of subjects consisted of physical examination with measurement of anthropometric and clinical parameters, filling out a questionnaire, and evaluation of serum lipid levels.

RESULTS: The LAP values in the subjects varied in a wide range (0.5–156.5 cmхmmol/l in men; 0.4 to 116.2 cmхmmol/l in women), but at the same they in 75% of the participants did not exceed 30 cmхmmol/l. Sex differences in LAP with the prevalence of values in men were observed in the age groups up to 40 years old, later they disappeared. LAP in men

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



and women increased with age, but these changes were unequal. The LAP values increased to reach a plateau in men up to 30 years of age and in women up to 40 years of age.

CONCLUSIONS: LAP is a combined index that simultaneously reflects distribution of adipose tissue and changes in blood lipids, and is considered a marker of obesity associated with the risk of metabolic disorders. This study was the first to determine the variation range, sex differences and age dynamics for LAP in the apparently healthy subjects.

KEYWORDS: lipid accumulation product (LAP); body mass index (BMI); obesity; waist circumference; triglycerides; atherogenicity; metabolism.

ОБОСНОВАНИЕ

Абдоминальное ожирение – широко распространенное обменно-алиментарное хроническое заболевание, характеризующееся избыточным отложением жировой ткани в области живота и верхней части туловища. Жировые отложения в абдоминальной области представлены подкожной и висцеральной жировой тканью. Наиболее опасным типом ожирения считается абдоминальное ожирение, развивающееся на фоне чрезмерного увеличения висцеральной жировой ткани. Выявлена тесная связь между висцеральным типом ожирения и развитием сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [1, 2]. Избыток висцеральной жировой ткани не только сдавливает органы брюшной полости, нарушая их функционирование, но и инициирует каскад метаболических нарушений в организме. Висцеральная жировая ткань является важным секреторным органом, вырабатывающим целый ряд биологически активных веществ, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов, воспалении, коагуляции, регуляции давления крови, пищевом поведении [2, 3]. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность кортикостероидных, андрогенных и β -адренергических рецепторов и относительно низкую плотность α -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. И это обуславливает то, что висцеральная жировая ткань обладает высокой чувствительностью к липолитическому воздействию катехоламинов и слабо реагирует на антилиполитический эффект инсулина. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к избыточному поступлению свободных жирных кислот (СЖК) через портальную систему в печень, обуславливая развитие печеночной инсулинорезистентности. Высокие концентрации СЖК уменьшают утилизацию глюкозы в печени, активируют глюконеогенез, повышают секрецию инсулина поджелудочной железой и снижают скорость утилизации инсулина, что приводит к гипергликемии и гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия, в свою очередь, через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую инсулинорезистентность [4]. Секретируемые адипоцитами фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6, являясь ингибиторами рецепторов инсулина, также блокируют его влияние на уровне тканей [2, 3]. При гиперинсулинемии и избытке СЖК увеличивается синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) печенью. В то же время в условиях инсулинорезистентности происходит изменение активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, приводящее к нарушению элиминации ЛПОНП [5]. Сочетание повышенного синтеза и нарушения удаления ЛПОНП из крови вызывает повышение концентрации триглицеридов, ЛПОНП и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение

уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [2, 6]. Таким образом, накопление висцерального жира ассоциировано с гипергликемией, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью и дислипидемией [4].

Для оценки избыточной массы традиционно используется индекс массы тела (ИМТ), однако в случае диагностирования абдоминального ожирения этот показатель недостаточно информативен. Недостатком ИМТ является то, что он не учитывает пол и возраст человека, тип телосложения, соотношение жировой и мышечной массы в организме, распределение жировой ткани. Между тем, для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний важно знать тип ожирения. Выявление висцерального типа ожирения, являющегося самым неблагоприятным с точки зрения развития сопутствующей патологии, наиболее эффективно проводить с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии, однако высокая стоимость этих методов ограничивает их применение в широкой практике. Самым простым и достаточно точным методом оценки абдоминального ожирения является измерение окружности талии, однако он не позволяет дифференцировать висцеральные и подкожные жировые отложения. Поэтому в 2005 г. Kahn H.S. [7] предложил альтернативный маркер висцерального ожирения – индекс накопления липидов (lipid accumulation product, LAP), который рассчитывается на основании двух переменных: окружности талии и уровня триглицеридов. Одновременное использование биохимического и антропометрического показателей при расчете индекса LAP позволяет не только оценивать характер распределения жира в организме, но и отражать функциональное состояние жировой ткани. Поэтому индекс LAP может идентифицировать фенотип ожирения, осуществляя градацию среди людей с избыточным весом на «метаболически здоровых» и «метаболически больных» [8]. В то же время среди лиц, имеющих нормальный вес, индекс LAP способствует выявлению пациентов с метаболическим ожирением [9]. Индекс LAP хорошо зарекомендовал себя в качестве маркера метаболических нарушений (метаболического синдрома, диабета, инсулинорезистентности, неалкогольной жировой болезни печени) и предиктора сердечно-сосудистых заболеваний [10–15]. Несмотря на то что индекс LAP широко используется в клинических исследованиях, для характеристики физиологического статуса у здоровых лиц он применяется сравнительно реже.

ЦЕЛЬ

Определить диапазон варьирования, половые и возрастные особенности значений индекса LAP у здоровых людей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное выборочное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 20 до 59 лет, отсутствие острых заболеваний и хронической соматической патологии, нормотония на момент обследования.

Критерии не включения: перенесенные в прошлом инфаркт миокарда или инсульт, наличие стенокардии, сахарного диабета, артериальной гипертензии, заболеваний желудочно-кишечного тракта (панкреатита, гепатита, цирроза, язвы желудка, диспепсии), прием сердечных препаратов, гипотензивных средств, инсулина, высокое артериальное давление (АД) на момент исследования (АД > 140/90 мм рт. ст.).

Условия проведения

Исследование проводилось на базе центральной поликлиники г. Архангельска, оказывающей первичную медико-санитарную помощь населению.

Продолжительность исследования

Сбор материала осуществлялся в течение одного календарного года (с апреля 2018 г. по март 2019 г.).

Описание медицинского вмешательства

Обследование включенных в исследование лиц состояло из физического осмотра с измерением антропометрических и клинических параметров, определения показателей липидного обмена и заполнения анкеты.

Предложенная анкета включала вопросы об образовании, профессии, семейном положении, наличии заболеваний, приеме лекарств, жалобах и самооценке здоровья, привычках питания, уровне физической активности, потреблении кофе, алкоголя и курении. На основании обработки данных анкеты была сформирована выборка, включающая практически здоровых лиц трудоспособного возраста (20–59 лет).

Кровь для биохимических исследований брали путем венепункции с помощью вакутейнеров натошак. Для получения сыворотки кровь центрифугировали при 3000 об./мин в течение 15–20 минут. Образцы сыворотки крови хранили при -20°C до выполнения анализа.

Основные исходы исследования

У обследуемых лиц инструментально измеряли рост, вес, окружность талии, артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и лабораторно проводили определение содержания общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в сыворотке крови.

Анализ в подгруппах

Для решения поставленных целей все участники исследования были разделены по полу и возрасту. Деление на возрастные группы осуществлялось с шагом 10 лет (20–29, 30–39, 40–49 и 50–59 лет).

Методы регистрации исходов

Рост измеряли стоя, без верхней одежды и обуви, на стандартном ростомере с точностью до 1 см. Массу тела определяли без верхней одежды и обуви на напольных электронных медицинских весах с точностью до 100 г. Замеры окружности талии проводили с помощью сантиметровой ленты с точностью до 0,5 см. Артериальное давление и ЧСС измеряли 3 раза с интервалом 2 минуты на правой руке в положении сидя с помощью автоматического тонометра DINAMAP-R (Criticon, Tampa, Florida), фиксировалось среднее значение. Определение концентрации общего холестерина, триглицеридов и ХС-ЛПВП в сыворотке крови проводили ферментативным колориметрическим методом.

На основании полученных данных рассчитывали:

1. ИМТ: $ИМТ (кг/м^2) = \text{вес} (кг) / \text{рост}^2 (м^2)$;
2. коэффициент атерогенности: $КА = (\text{общий холестерин} - \text{ХС-ЛПВП}) / \text{ХС-ЛПВП}$;
3. атерогенный индекс плазмы (AIP): $AIP = (\log [\text{триглицериды} / \text{ХС-ЛПВП}]) [16]$;
4. индекс LAP: $LAP \text{ для мужчин} = (OT - 65) \times ТГ$; $LAP \text{ для женщин} = (OT - 58) \times ТГ$, где OT – окружность талии (см), $ТГ$ – триглицериды (ммоль/л), 65 и 58 – минимальные обхваты талии у мужчин и женщин, полученные в популяционном исследовании [7].

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено независимым локальным комитетом по биоэтике Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (протокол от 28 марта 2018 г.). Все участники подписывали информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы STATISTICA 8 (StatSoft Inc, 2008). Количественные данные исследования представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Качественные данные представлены как абсолютные и относительные величины (n, %). Значимость различий между изучаемыми выборками по анализируемым показателям оценивали с помощью критериев Манна-Уитни (в случае двух выборок), Крускала-Уоллиса (в случае трех и более выборок) с последующим попарным межгрупповым сравнением величин методом Данна. Различия значений исследуемых параметров считали значимыми при 95% пороге вероятности ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

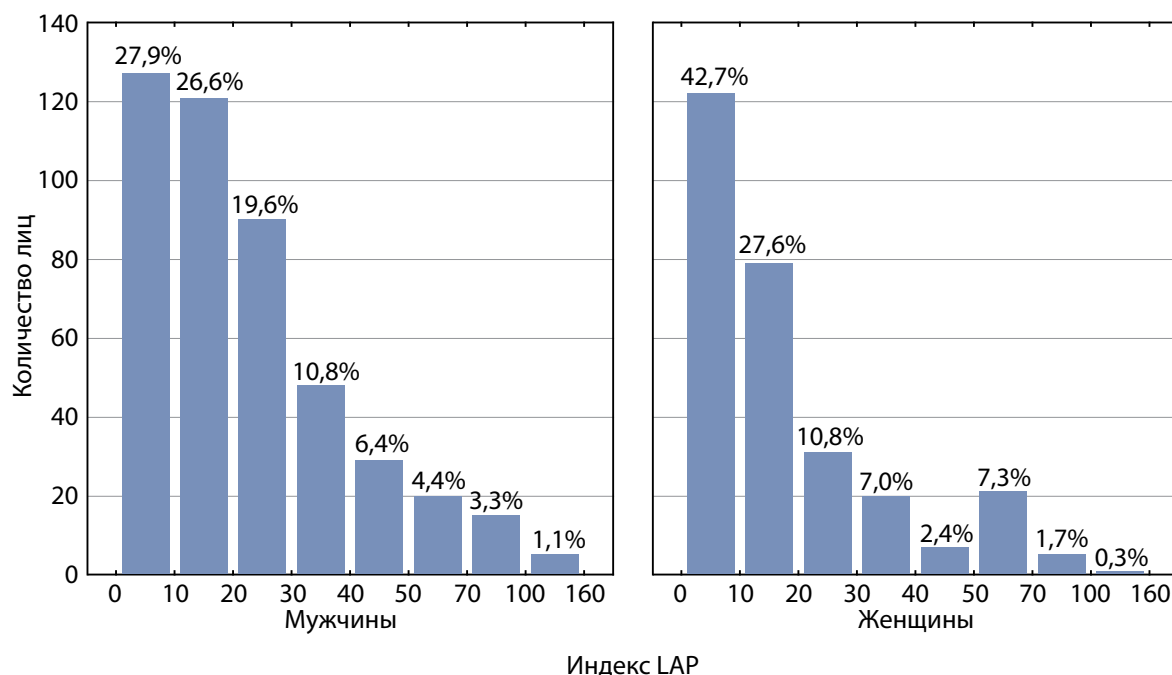
На основании критериев включения и не включения была сформирована группа практически здоровых людей, состоящая из 455 мужчин и 286 женщин в возрасте 20–59 лет. Несмотря на то что выбранный возрастной диапазон у мужчин и женщин был одинаковым, количество обследуемых молодых женщин до 30 лет оказалось выше, чем мужчин (37,1% против 29,0%), что обусловило наличие половых различий по возрасту.

Основные результаты исследования

Основные показатели антропометрии, артериального давления, ЧСС и липидного обмена обследуемых лиц представлены в таблице 1. Практически по всем анализируемым параметрам наблюдались значимые различия между мужчинами и женщинами. Исключением явилось только содержание ХС-ЛПВП. В целом почти все показатели, за исключением ЧСС, у мужчин были выше, чем у женщин.

Значения индекса LAP у мужчин и женщин варьировали в довольно широком диапазоне, но, тем не менее, у подавляющего количества лиц (75% мужчин и 82% женщин) его показатели не превышали 30 см³ммоль/л (рис. 1). При этом средние значения индекса LAP у мужчин и женщин составили 17,8 (9,1; 30,5) и 11,9 (6,9; 23,9) см³ммоль/л соответственно (см. табл. 1).

Рисунок 1. Распределение значений индекса LAP у мужчин (n=455) и женщин (n=286).



Примечание. LAP – от англ. lipid accumulation product – индекс накопления липидов.

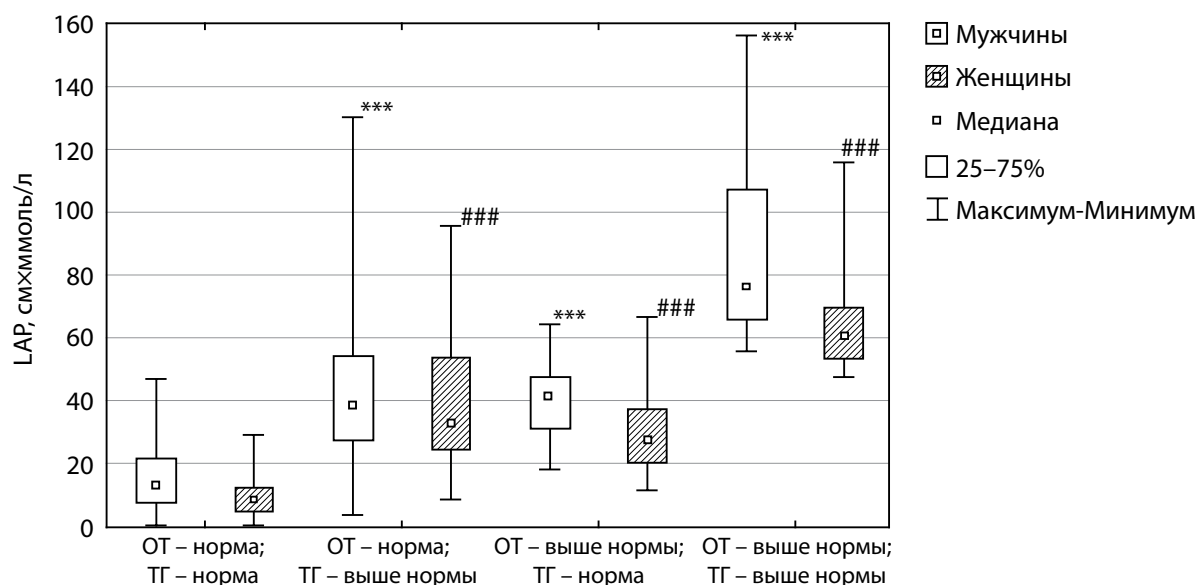
Таблица 1. Антропометрические и клинические характеристики обследуемых лиц

	Мужчины, n=455		Женщины, n=286		p-значение
	Медиана (25%; 75%)	Минимум–максимум	Медиана (25%; 75%)	Минимум–максимум	
Возраст, лет	37,0 (28,0; 44,0)	20,0–59,0	33,5 (26,0; 42,0)	20,0–59,0	0,003
Вес, кг	74,0 (67,0; 81,0)	48,0–135,0	62,0 (55,0; 68,0)	44,0–101,0	<0,001
Рост, см	175,0 (170,0; 179,0)	157,0–195,0	164,0 (160,0; 167,0)	148,0–178,0	<0,001
Окружность талии, см	81,0 (75,0; 87,0)	66,0–124,0	72,0 (66,0; 79,0)	59,0–105,0	<0,001
ИМТ, кг/м ²	24,4 (22,1; 26,3)	17,3–46,7	23,1 (21,0; 25,8)	17,6–38,0	<0,001
LAP, см ³ ммоль/л	17,8 (9,1; 30,5)	0,5–156,5	11,9 (6,9; 23,9)	0,4–116,2	<0,001
САД, мм рт.ст.	128,0 (122,0; 134,0)	94,0–140,0	122,0 (115,0; 130,0)	91,0–140,0	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	71,0 (64,0; 78,0)	40,0–90,0	68,5 (61,0; 75,0)	40,0–90,0	0,004
ЧСС, уд/мин	68,0 (62,5; 75,0)	46,0–97,0	71,0 (65,0; 77,0)	50,0–100,0	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,19 (4,49; 6,02)	2,36–11,07	4,94 (4,23; 5,65)	2,29–8,70	0,002
Триглицериды, ммоль/л	1,16 (0,85; 1,58)	0,40–6,52	0,92 (0,72; 1,26)	0,41–7,52	<0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,23 (1,11; 1,34)	0,66–1,90	1,25 (1,12; 1,37)	0,66–1,83	0,216
Коэффициент атерогенности	3,21 (2,71; 4,01)	0,94–10,60	2,99 (2,37; 3,61)	1,29–8,81	<0,001
AIP	-0,03 (-0,16; 0,12)	-0,51–0,90	-0,11 (-0,24; 0,02)	-0,51–0,71	<0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; LAP – от англ. lipid accumulation product – индекс накопления липидов; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; AIP – атерогенный индекс плазмы.

Значимость различий рассчитана критерием Манна–Уитни. Различия значимы при $p < 0,05$.

Рисунок 2. Значения индекса LAP у мужчин и женщин при различных относительно нормативов окружности талии и содержании триглицеридов.



Примечание. LAP – от англ. lipid accumulation product – индекс накопления липидов; ОТ – окружность талии; ТГ – триглицериды. Значимость различий рассчитана критериями Крускала–Уоллиса и Данна. *** и ### – различия по сравнению с группой с оптимальными значениями окружности талии и содержания триглицеридов у мужчин и женщин значимы при $p < 0,001$.

Таблица 2. Возрастная динамика значений индекса LAP у мужчин и женщин

	Мужчины	Женщины	р-значение ¹
20–29 лет (1)	10,2 (6,4; 22,4) n=132	8,3 (3,9; 12,2) n=106	0,001
30–39 лет (2)	19,1 (12,3; 30,5) ***1-2 n=138	12,5 (7,5; 20,0) **1-2 n=89	<0,001
40–49 лет (3)	21,2 (12,3; 33,2) ***1-3 n=137	23,2 (11,2; 37,7) ***1-3; **2-3 n=67	0,874
50–59 лет (4)	22,8 (14,8; 37,8) ***1-4 n=48	27,2 (18,4; 36,7) ***1-4; **2-4 n=24	0,599
р-значение ²	<0,001	<0,001	

Примечание: LAP – от англ. lipid accumulation product – индекс накопления липидов.

¹значимость различий рассчитана критерием Манна–Уитни; ²значимость различий рассчитана критерием Крускала–Уоллиса; различия значимы при ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ (попарное сравнение выполнено методом Данна).

На рис. 2 представлен разброс значений индекса LAP при различных относительно норматива показателях окружности талии и уровня триглицеридов. У обследованных мужчин и женщин, имеющих оптимальные показатели окружности талии и уровня триглицеридов, значения индекса LAP не превышали 47,3 и 29,2 см x ммоль/л, при этом средние значения индекса составили 13,3 и 8,59 см x ммоль/л соответственно. Повышение показателей окружности талии или содержания триглицеридов выше норматива приводило к увеличению средних значений индекса LAP более чем в 3 раза по сравнению с лицами с нормальными величинами этих параметров. Наиболее высокие значения индекса LAP отмечались при одновременно повышенных показателях окружности талии и уровня триглицеридов.

С возрастом значения индекса LAP у мужчин и женщин увеличивались (табл. 2). Однако темп прироста данного индекса у них был неодинаков в разные периоды

жизни. Значимое повышение индекса LAP у мужчин наблюдалось от третьего (20–29 лет) до четвертого (30–39 лет) десятилетий жизни, относительный прирост составил 87,3%. В дальнейшем у мужчин значения этого индекса существенно не менялись. У женщин увеличение индекса LAP происходило до 40 лет. Относительный прирост показателя от третьего (20–29 лет) к четвертому (30–39 лет) десятилетию жизни у женщин равнялся 50,6%, тогда как увеличение индекса к пятому (40–49 лет) десятилетию жизни относительно предыдущего возрастного периода составило 85,6%. Разная скорость возрастных изменений значений индекса LAP у мужчин и женщин приводила к тому, что половые различия отмечались только в молодых возрастных группах, тогда как после 40 лет они утрачивались.

Нежелательные явления

Отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Значения индекса LAP у 75% обследованных лиц располагаются в диапазоне 0–30 смхммоль/л. Средние значения индекса LAP у мужчин выше, чем у женщин. С возрастом значения индекса LAP увеличиваются, но темпы прироста по мере взросления снижаются.

Обсуждение основного результата исследования

Диапазон варьирования значений индекса LAP у мужчин и женщин был достаточно большим и находился в пределах от 0,5 до 156,5 и от 0,4 до 116,2 смхммоль/л соответственно. В литературе встречается упоминание о более широких диапазонах варьирования данного показателя. Наибольшее варьирование значений индекса LAP отмечалось у жителей Ирана (от 0,62 до 570,26 смхммоль/л у мужчин и от 0,56 до 620,39 смхммоль/л у женщин) [14]. Широкий размах значений индекса LAP также наблюдался у жителей Кении (от 0 до 388,87 смхммоль/л у мужчин и от 3,30 до 205,54 смхммоль/л у женщин) [17], у возрастных мужчин (50–75 лет) Польши (от 7,36 до 338,97 смхммоль/л) [18] и у молодых женщин (до 40 лет) Кореи (от 0 до 252,0 смхммоль/л) [19].

В России индекс LAP используется редко. Вычисление этого индекса проводилось в одном крупномасштабном исследовании – Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ), проведенного в 2012–2014 гг. в 13 регионах Российской Федерации [20], а также в нескольких клинических исследованиях [21, 22]. Согласно данным исследования ЭССЕ-РФ, охватывающего 20878 человек в возрасте 25–64 лет (8058 мужчин и 12820 женщин), средние значения индекса LAP у лиц без сахарного диабета составили $45,5 \pm 0,88$ и $35,4 \pm 0,31$ смхммоль/л у мужчин и женщин соответственно [20]. Полученные нами результаты оказались значительно ниже и равнялись 17,8 и 11,9 смхммоль/л у мужчин и женщин. Вероятно, это связано с тем, что мы осуществляли более жесткий отбор участников для исследования. Помимо сахарного диабета, мы также учитывали наличие ряда других заболеваний, прием лекарственных препаратов, а также выявление повышенного артериального давления в момент обследования, которое может указывать на скрытую артериальную гипертензию.

Средние значения индекса LAP у обследованных мужчин были значимо выше, чем у женщин. Это согласуется с рядом исследований [20, 23, 24] и закономерно связано с более высокими антропометрическими параметрами [20] и содержанием триглицеридов у мужчин [25]. Между тем некоторые исследователи, напротив, отмечали, что более высокие показатели этого индекса характерны для женщин [12, 15]. В то же время имеются данные об отсутствии половых различий в значениях индекса LAP [11, 17].

В целом значения индекса LAP у обследованных лиц с возрастом повышаются, но степень этих изменений в разные возрастные периоды отличается, кроме того, наблюдаются различия в возрастной динамике показателя в зависимости от пола. Такие особенности приводят к разной выраженности половых различий значений индекса LAP в возрастных группах. Полученные данные

в некоторой степени сопоставимы с результатами исследования I. Wakabayashi [23]. В этом исследовании было показано, что неоднозначная возрастная динамика значений индекса LAP у мужчин и женщин приводила к тому, что средние показатели этого индекса у женщин ниже, чем у мужчин в более молодых возрастных группах, но выше в пожилом возрасте. В целом следует отметить, что, учитывая большой разброс и несогласованность данных, выявить возрастные особенности изменений значений индекса LAP по результатам разных исследований не представляется возможным. Тогда как изучению возрастной динамики значений индекса LAP посвящено лишь несколько работ, которые к тому же кардинально отличаются по дизайну исследований [23, 26–28].

В настоящее время наиболее широко используемым в клинической практике показателем ожирения является ИМТ. Однако появляется все больше данных о том, что ИМТ не является надежным критерием, свидетельствующим о риске неблагоприятных последствий, связанных с ожирением. В сравнении с ИМТ индекс LAP имеет ряд преимуществ в прогнозировании риска развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [10, 11, 15]. В первую очередь это связано с тем, что даже такой простой маркер абдоминального ожирения, как окружность талии, имеет более высокий прогностический потенциал в отношении сердечно-сосудистого риска по сравнению с ИМТ, который отражает генерализованное ожирение. Поэтому использование этого антропометрического параметра (окружность талии) в совокупности с биохимическим показателем (уровень триглицеридов) обуславливает высокую чувствительность и специфичность индекса LAP в выявлении кардиометаболических заболеваний. Кроме того, высокие уровни триглицеридов в крови обуславливают риск развития атеросклероза и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, потому что, как правило, сопровождаются количественными или качественными изменениями в липопротеиновых фракциях, что сказывается на атерогенности липидного профиля.

Во-вторых, термин «ожирение» обычно используется для обозначения избыточного количества жировой ткани в организме, но традиционно его классифицируют по избыточному весу. Именно с этим авторы связывают относительно невысокие предикторные свойства ИМТ в отношении рисков здоровья. Оценка ожирения только посредством расчета ИМТ может приводить к недооценке риска развития ряда заболеваний, поскольку установлено, что метаболические нарушения являются более важными прогностическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем наличие ожирения. Таким образом, для корректной оценки избыточности жировой ткани и метаболического статуса необходимо наряду с ИМТ определять индекс LAP.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является невозможность сопоставить полученные в ходе исследования результаты (значения индекса LAP) с реальными данными о количестве висцерального жира у обследованных лиц, полученными с помощью современных методов диагностики (магнитно-резонансной и компьютерной томографии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность ожирения и ассоциированных с ним сопутствующих заболеваний растет во многих странах мира, что обуславливает большой интерес к поиску новых диагностических критериев для ранней диагностики этого расстройства. Приоритет отдается поиску маркеров, которые просты в использовании и не требуют дорогостоящих лабораторных тестов. Этим требованиям соответствует современный маркер висцерального ожирения – индекс LAP. Использование при расчете индекса LAP двух разноразмерных показателей, таких как окружность талии и концентрация триглицеридов, обуславливает широкий размах варьирования значений этого индекса, который составил 156,0 смхммоль/л у мужчин и 115,8 смхммоль/л у женщин. Но анализ структуры распределения данных показал, что она имеет ярко выраженный левосторонний характер. У подавляющего

большинства обследованных лиц значения индекса LAP располагаются в диапазоне 0–30 смхммоль/л. Обнаружена зависимость значений индекса LAP от пола и возраста.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках проекта № 18-7-8-7 (№ ГР АААА-А18-118012290366-9) по Программе ФНИ на 2018–2020 гг.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Канева А.М. – идея исследования, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста; Потолицына Н.Н. – сбор и обработка материалов; Бойко Е.Р. – концепция и дизайн исследования. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001;161(13):1581-1586. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.161.13.1581>
- Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(24):2959-2971. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn387>
- Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):447-452. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031005>
- Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11(1):11-18. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x>
- Сагирова Р.И., Вербовой А.Ф. Инсулинорезистентность – основа сахарного диабета 2-го типа // ПМЖ. — 2017. — Т. 25. — №14. — С. 1039-1042. [Sagirova RI, Verbovoy AF. Insulinorezistentnost' – osnova saharnogo diabeta 2-go tipa. *RMZh.* 2017;25(14):1039-1042. (In Russ.)]
- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93(1):359-404. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2011>
- Kahn HS. The lipid accumulation product is better than body mass index for identifying diabetes. *Am J Epidemiol.* 2005;161(11):S51.
- Lwow F, Jedrzejuk D, Milewicz A, Szmigiero L. Lipid accumulation product (LAP) as a criterion for the identification of the healthy obesity phenotype in postmenopausal women. *Exp Gerontol.* 2016;82:81-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.06.007>
- Du T, Yu X, Zhang J, Sun X. Lipid accumulation product and visceral adiposity index are effective markers for identifying the metabolically obese normal-weight phenotype. *Acta Diabetol.* 2015;52(5):855-863. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0715-2>
- Ray L, Ravichandran K, Nanda SK. Comparison of lipid accumulation product index with body mass index and waist circumference as a predictor of metabolic syndrome in Indian population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2018;16(5):240-245. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2017.0119>
- Xia C, Li R, Zhang S, et al. Lipid accumulation product is a powerful index for recognizing insulin resistance in non-diabetic individuals. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(9):1035-1038. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.83>
- Wang H, Chen Y, Sun G, et al. Validity of cardiometabolic index, lipid accumulation product, and body adiposity index in predicting the risk of hypertension in Chinese population. *Postgrad Med.* 2018;130(3):325-333. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1444901>
- Bedogni G, Kahn HS, Bellentani S, Tiribelli C. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:98. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-98>
- Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Diabetes prediction, lipid accumulation product, and adiposity measures; 6-year follow-up: Tehran lipid and glucose study. *Lipids Health Dis.* 2010;9:45. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-45>
- Motamed N, Razmjou S, Hemmasi G, et al. Lipid accumulation product and metabolic syndrome: a population-based study in northern Iran. *Amol. J Endocrinol Invest.* 2016;39(4):375-382. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0369-5>
- Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin Biochem.* 2001;34(7):583-588. doi: [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(01\)00263-6](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(01)00263-6)
- Omuse G, Maina D, Hoffman M, et al. Metabolic syndrome and its predictors in an urban population in Kenya: A cross sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2017;17:37. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0188-0>
- Rotter I, Rył A, Szylińska A, et al. Lipid Accumulation Product (LAP) as an Index of Metabolic and Hormonal Disorders in Aging Men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(3):176-182. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-116071>
- Oh JY, Sung YA, Lee HJ. The lipid accumulation product as a useful index for identifying abnormal glucose regulation in young Korean women. *Diabet Med.* 2013;30(4):436-442. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12052>
- Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Шальнова С.А., и др. Основные антропометрические индексы и сахарный диабет 2 типа в российской популяции // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2018. — Т. 14. — №5. — С. 725-732. [Drapkina OM, Shepel RN, Shalnova SA, et al. Basic anthropometric indices and diabetes mellitus type 2 in Russian population. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2018;14(5):725-732. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-725-732>
- Хрипун И.А., Воробьев С.В., Коган М.И. Новый маркер метаболических нарушений у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Медицинский вестник Юра России. — 2016. — №1. — С. 84-86. [Khripun IA, Vorobev SV, Kogan MI. A new marker of metabolic disorders in men with type 2 diabetes. *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii.* 2016;(1):84-86. (In Russ.)]
- Корноухова Л.А. Значение предикторов кардиоваскулярных нарушений у пациентов с абдоминальным ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени и различными компонентами метаболического синдрома // Медицинский алфавит. — 2017. — Т. 1. — №6. — С. 51-56. [Kornoukhova LA. Value of cardiovascular disorders' predictors in patients with abdominal obesity, nonalcoholic fatty liver disease and various metabolic syndrome components. *Meditsinskii alfavit.* 2017;1(6):51-56. (In Russ.)]
- Wakabayashi I. Influence of age and gender on lipid accumulation product and its relation to diabetes mellitus in Japanese. *Clin Chim Acta.* 2014;431:221-226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.02.002>

24. Cartolano FC, Pappiani C, Freitas MCP, et al. Is lipid accumulation product associated with an atherogenic lipoprotein profile in Brazilian subjects? *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(4):339-347. doi: <https://doi.org/10.5935/abc.20180054>
25. Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д., и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в российской федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2017. — Т. 16. — №4. — С. 62-67. [Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2017;16(4):62-67. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67>
26. Kahn HS, Bullard KM, Barker LE, Imperatore G. Differences between adiposity indicators for predicting all-cause mortality in a representative sample of United States non-elderly adults. *PLoS One.* 2012;7(11):e50428. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050428>
27. Fu S, Luo L, Ye P, Xiao W. Multimarker analysis for new biomarkers in relation to central arterial stiffness and hemodynamics in a Chinese community-dwelling population. *Angiology.* 2015;66(10):950-956. doi: <https://doi.org/10.1177/0003319715573910>
28. Joshi H, Shah K, Patel P, et al. Novel indexes for diagnosing metabolic syndrome in apparently healthy Gujarati Asian Indians: a cross-sectional study. *QJM.* 2016;109(11):717-722. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw056>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Канева Анастасия Михайловна**, д.б.н. [Anastasiya M. Kaneva, PhD in biology]; адрес: Россия, 167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 50 [address: 50 Pervomaiskaya street, 167982 Syktyvkar, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7789-4300>; eLibrary SPIN: 2334-7659; e-mail: amkaneva@mail.ru

Потолицына Наталья Николаевна, к.б.н. [Natalya N. Pitolitsyna, PhD in biology];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4804-6908>; eLibrary SPIN: 7466-1862; e-mail: potol_nata@list.ru

Бойко Евгений Рафаилович, д.м.н., профессор [Evgeny R. Bojko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8027-898X>; eLibrary SPIN: 5402-8176; e-mail: boiko60@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Канева А.М., Потолицына Н.Н., Бойко Е.Р. Диапазон варьирования значений индекса накопления липидов (lipid accumulation product, LAP) у здоровых жителей европейского Севера России // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 179-186. doi: <https://doi.org/10.14341/omet11278>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kaneva AM, Pitolitsyna NN, Bojko ER. Range of values for lipid accumulation product (LAP) in healthy residents of the European North of Russia. *Obesity and metabolism.* 2020;17(2):179-186. doi: <https://doi.org/10.14341/omet11278>

ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН, ЛЕПТИН И ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

© А.Р. Волкова*, М.Б. Фишман, Г.В. Семикова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Функциональное состояние щитовидной железы вносит вклад в течение ожирения и ассоциированных с ним состояний. Наибольшую эффективность в лечении ожирения доказали методы бариатрической хирургии.

Цель. Оценить динамику массы тела, тиреоидного статуса, уровня лептина и показателей инсулинорезистентности у пациентов с ожирением после выполнения бариатрических вмешательств.

Методы. 74 пациента с ожирением II и III степени наблюдались после выполнения бариатрических вмешательств (рукавная гастропластика – 42 пациента, гастрощунтирование – 32 пациента); исходно оценивали индекс массы тела (ИМТ), уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4, уровни лептина, инсулина и глюкозы плазмы натощак; рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA-IR. Динамика массы тела оценивалась по ИМТ и проценту потери избыточного ИМТ (%EBMIL). Через 3 года у 48 пациентов производили повторное измерение показателей.

Результаты. Субклинический гипотиреоз (СГ) был выявлен у 36,5% пациентов с высокими степенями ожирения. Была выявлена корреляционная зависимость между ИМТ и уровнем ТТГ ($R=0,5$; $p=0,01$). HOMA-IR был повышен у большинства пациентов с ожирением II и III степени (в среднем – $4,8 \pm 1,9$ нг/мл). В группе СГ уровень лептина был значимо выше, чем в группе с нормальным уровнем ТТГ $43,0 \pm 7,3$ нг/мл и $33,2 \pm 4,6$ нг/мл соответственно ($p=0,004$). Среди пациентов с исходным СГ у 45% к 3 году после БО произошло спонтанное восстановление уровня ТТГ.

Заключение. В послеоперационном периоде снижение ИМТ было ассоциировано с уменьшением уровня ТТГ, лептина и HOMA-IR. Полученные данные могут отражать влияние жировой ткани на функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с высокими степенями ожирения после бариатрических вмешательств. Это представляется крайне важным для поддержания достигнутой массы тела.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; тиреотропный гормон; лептин; инсулинорезистентность; бариатрическая хирургия.

THYROID-STIMULATING HORMONE, LEPTIN AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH OBESITY AFTER BARIATRIC SURGERY

© Anna R. Volkova*, Michael B. Fishman, Galina V. Semikova

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The function of the thyroid gland effects on obesity and comorbidities. It has been proven for bariatric surgery to be the most effective in obesity treatment.

AIM: to evaluate the dynamics of body weight, thyroid status, leptin and insulin resistance in obese patients after bariatric surgery.

MATERIALS AND METHODS: 74 obese patients were observed after bariatric surgery (sleeve gastrectomy – 42, gastric bypass – 32); initial body mass index (BMI), thyroid stimulating hormone, free T4, fasting plasma leptin, insulin and glucose were estimated; the insulin resistance index HOMA-IR was calculated. The dynamics of body weight was estimated by BMI and the excess BMI loss (%EBMIL). After 3 years of follow-up, 48 patients were examined.

RESULTS: Subclinical hypothyroidism (SH) was detected in 36.5% of patients with high degrees of obesity. A correlation was found between BMI and TSH level ($R=0.5$; $p=0.01$). HOMA-IR was increased in most patients with obesity of the II and III degree (4.8 ± 1.9 ng / ml). In the SH group, the leptin level was significantly higher than in the group with a normal TSH level of 43.0 ± 7.3 ng / ml and 33.2 ± 4.6 ng / ml ($p=0.004$). Among patients with initial SH, spontaneous reduction of TSH levels occurred in 45% patients 3 years after surgery.

CONCLUSIONS: Postoperatively, the BMI decrease was associated with the decrease of TSH, leptin and HOMA-IR. The data obtained may reflect the effect of adipose tissue on the functional state of the thyroid gland in patients with high degrees of obesity after bariatric surgery. This seems to be extremely important for maintaining body weight.

KEYWORDS: obesity; thyroid stimulating hormone; leptin; insulin resistance; bariatric surgery.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение является одним из наиболее распространенных заболеваний. Ассоциированные с ожирением состояния, в том числе инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена, снижают продолжительность жизни и повышают риск развития сердечно-сосудистых катастроф. На сегодняшний день наибольшую эффективность в лечении морбидного ожирения доказали методы бариатрической хирургии [1].

Существенный вклад в клиническую картину ожирения вносит функциональное состояние щитовидной железы. Как манифестный, так и субклинический гипотиреоз (СГ) приводит к некоторому повышению массы тела за счет снижения основного обмена на 35–45%, уменьшения расхода энергетических субстратов и термогенеза, замедления гломерулярной фильтрации, тубулярной реабсорбции и секреции, что приводит к задержке жидкости [2].

Активно изучается вклад СГ (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) – 4,0–9,99 мМЕ/л) в патогенез ожирения и инсулинорезистентности. Известно, что тиреоидные гормоны опосредуют процессы периферической утилизации глюкозы за счет транслокации GLUT геномным и негеномным путем, поэтому гипотиреоз, как правило, ассоциирован с формированием процессов инсулинорезистентности. В большинстве исследований выявляется положительная корреляционная взаимосвязь между повышением уровня ТТГ и индекса массы тела (ИМТ). Даже у пациентов с высоконормальными значениями тиреотропного гормона (2,5–3,99 мМЕ/л) инсулинорезистентность и другие компоненты метаболического синдрома встречаются значимо чаще [3, 4]. Было установлено, что при СГ по мере нарастания уровня ТТГ ИМТ и степень инсулинорезистентности. Помимо этого, было выявлено, что уровень адипоцитокинов также коррелирует с уровнем ТТГ: в частности, уровень лептина повышается при гипотиреозе и снижен при гипертиреозе [5].

Лечебная тактика при СГ у пациентов с ожирением четко не определена, литературные данные крайне противоречивы. В связи с этим представляется актуальным изучение взаимосвязи функционального состояния щитовидной железы и метаболизма жировой ткани у пациентов с ожирением.

ЦЕЛЬ

Изучить уровень ТТГ у пациентов с ожирением без тиреоидной патологии; оценить взаимосвязь между уровнями ТТГ, лептина и индексом инсулинорезистентности HOMA-IR у больных с ожирением, перенесших бариатрическую операцию.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое проспективное выборочное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с ожирением не менее II степени (ИМТ 35 и более) после рукавной гастропластики (РГ) и гастрощунтирования (ГШ); возраст

от 18 до 75 лет; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие декомпенсированной хронической патологии; пациенты с любыми серьезными или неконтролируемыми физическими или психическими заболеваниями; выявление положительных антител к тиреопероксидазе; терапия препаратами левотироксина.

Критерии исключения: прием пациентом препаратов для лечения ожирения в послеоперационном периоде; наступление беременности; отказ пациента участвовать в исследовании.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе кафедры факультетской хирургии и кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Продолжительность исследования

Набор пациентов и формирование групп осуществляли с мая 2014 г. по июнь 2016 г. Время послеоперационного наблюдения составило от 3,1 до 4,1 года, в среднем – 3,6 года.

Описание медицинского вмешательства

Проводились сбор анамнеза, определение ИМТ исходно и через 6, 12, 18, 24, 30, 36 мес после выполнения бариатрического вмешательства. Исходно и через 3 года после выполнения бариатрического вмешательства осуществлялся забор крови из локтевой вены в утреннее время натощак для анализа на уровни ТТГ, Т4св., лептина, инсулина и глюкозы.

Основной исход исследования

Функциональное состояние щитовидной железы на основании уровня ТТГ, а также динамика показателей индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) и лептина до и после выполнения бариатрической операции.

Дополнительные исходы исследования

Успешность бариатрической операции устанавливалась на основании оценки динамики массы тела в послеоперационном периоде с использованием параметров, рекомендованных Международной Федерацией Хирургии Ожирения (IFSO) в 2015 г.: ИМТ, кг/м²; процент потери избыточного ИМТ (Percent excess BMI loss (%EBMIL)) [6]. Помимо этого, для каждого пациента ретроспективно оценивалось наступление точки надир (минимальной послеоперационной массы тела) и время ее достижения [7].

Анализ в подгруппах

Пациенты были разделены на подгруппы по степени ожирения на основании ИМТ в соответствии с классификацией ВОЗ (II и III степени), типу бариатрической операции (РГ и ГШ). По уровню ТТГ пациенты были разделены на 3 группы: с нормальным уровнем ТТГ (0,5–2,49 мМЕ/л); с высоконормальным уровнем ТТГ (2,5–3,99 мМЕ/л); с СГ (ТТГ более 4 мМЕ/л).

Методы регистрации исходов

Уровни ТТГ и Т4св. определяли при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе фирмы Beckman Coulter 4300 (США) с использованием тест-систем: Access HYPERSensitive hTSH Reagent Pack (референсный диапазон ТТГ 0,4–4 мМЕ/л); Access Free T4 Reagent Pack (референсный диапазон Т4св. 7,8–14,3 пмоль/л). СГ считали уровень ТТГ более 4,0 мМЕ/л при сохранных уровнях Т4св., высоконормальным считали ТТГ от 2,5 до 3,99 мМЕ/л, нормальным считали ТТГ от 0,5 до 2,49 мМЕ/л.

Уровень глюкозы определялся в венозной крови глюкооксидазным методом реактивами фирмы Beckman (США) на приборе Synchron CX9ALX (Beckman, США), единицы измерения – ммоль/л. Содержание иммунореактивного инсулина определяли на анализаторе фирмы Beckman Coulter (США) с использованием тест-системы Access Ultrasensitive Insulin.

ИМТ, кг/м² определялся как масса тела (кг)/рост (м)²; процент потери избыточного ИМТ (%EBMIL) рассчитывался по следующей формуле: $\text{EBMIL} (\%) = 100 \times (\text{ИМТ исходный} - \text{ИМТ текущий}) / (\text{ИМТ исходный} - 25)$, где 25 – идеальный ИМТ для пациента с ожирением [7].

Бариатрическая операция (БО) считалась успешной при достижении 50% потери избыточного ИМТ. Массой тела в точке надир считалась минимальная масса тела, достигнутая в послеоперационном периоде [7].

Уровень лептина оценивали методом ИФА с использованием наборов DRG для анализатора Multiscan Labsystems (Финляндия).

Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывался по формуле: $\text{НОМА-IR} = (\text{глюкоза, ммоль/л} \times \text{инсулин, мкЕд/мл}) / 22,5$. Критерием инсулинорезистентности считался НОМА-IR более 2,7.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным научным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (протокол заседания локального этического комитета №161 от 21 апреля 2014 года). Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и давал письменное информированное согласие на участие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10). При проведении статистической обработки данных использовали методы описательной, а также непараметрической статистики: достоверность различий средних значений определялась с помощью критерия Манна–Уитни, значимыми считались различия групп при $p < 0,05$. Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения. Проводился корреляционный анализ для оценки взаимосвязи лабораторных показателей и ИМТ. Методом непараметрического корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена) оценивались ассоциации изучаемых

показателей. Критический уровень значимости (p) для проверки статистических гипотез при сравнении статистических показателей принимался менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 74 пациента, наблюдавшихся эндокринологом в клиниках ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова по поводу ожирения II и III степени, у которых предшествовавшие попытки снижения массы тела (диета, физическая активность, медикаментозная терапия) не оказали стойкого эффекта. Среди пациентов, вошедших в исследование, было 50 женщин (67,6%) и 24 мужчины (32,4%). Средний возраст пациентов составил 43,9±9,6 года, значимых различий по возрасту между мужчинами и женщинами выявлено не было ($p > 0,05$).

У 25% пациентов было диагностировано ожирение II степени, у 75% – III степени. Исходный ИМТ был значимо выше у мужчин, чем у женщин: 50,5±9,7 кг/м² и 42,9±7,8 кг/м² соответственно ($p = 0,014$). Исходный ИМТ в группах РГ и ГШ значимо не различался и составлял в среднем 44,5±9,6 кг/м² и 46,9±10,3 кг/м² соответственно ($p > 0,05$).

Основные результаты исследования

Исходный уровень ТТГ находился в диапазоне от 0,94 до 9,56 мМЕ/л и в среднем составил 3,5±1,9 мМЕ/л. По уровню ТТГ пациенты были разделены на 3 группы: с нормальным уровнем ТТГ (0,5–2,49 мМЕ/л) – группа 1; с высоконормальным уровнем ТТГ (2,5–3,99 мМЕ/л) – группа 2; с СГ (ТТГ более 4 мМЕ/л) – группа 3.

Значимых различий по возрасту между группами выявлено не было ($p > 0,05$ для всех групп). ИМТ в группе СГ составил в среднем 50,8±10,8 кг/м², что было значимо выше ИМТ в группе с нормальным уровнем ТТГ – 40,8±4,9 кг/м² ($p = 0,009$). Была выявлена корреляционная зависимость между ИМТ и уровнем ТТГ ($R = 0,512$; $p = 0,01$).

Уровень лептина был повышен у всех пациентов, включенных в исследование, – в среднем 39,2±7,3 нг/мл. Значимых различий по уровню лептина между пациентами с ожирением II и III степени выявлено не было ($p > 0,05$). Уровень лептина между группами РГ и ГШ также значимо не различался ($p > 0,05$). В группе с высоконормальным уровнем ТТГ и группе СГ он был значимо выше – 40,3±5,2 нг/мл и 43,0±7,3 нг/мл соответственно, чем в группе пациентов с нормальным уровнем ТТГ – 33,2±4,6 нг/мл ($p = 0,01$; $p = 0,004$) (табл. 1).

НОМА-IR был повышен у большинства пациентов с ожирением II и III степени (в среднем – 4,8±1,9 нг/мл). У части пациентов с ожирением II степени (24%) не было выявлено признаков инсулинорезистентности. НОМА-IR в группе СГ был значимо выше – 5,8±2,1, чем в группе с нормальным уровнем ТТГ – 3,8±1,3 ($p = 0,017$).

Таким образом, по результатам исследования у больных с ожирением II и III степени СГ выявляется чаще, чем в общей популяции; повышение уровня ТТГ ассоциировано с формированием процессов инсулинорезистентности (значимое повышение НОМА-IR, $p = 0,017$). Возможно, влияние жировой ткани на функциональное состояние щитовидной железы у больных ожирением высоких степеней в определенной степени опосредовано лептином.

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели пациентов с ожирением II и III степени перед выполнением бариатрической операции

Показатель	Группа 1 (ТТГ 0,5–2,49 мМЕ/л)	Группа 2 (ТТГ 2,5–3,99 мМЕ/л)	Группа 3 (ТТГ >4 мМЕ/л)	p*
Количество пациентов, %	29 (39,2%)	18 (24,3%)	27 (36,5%)	
ТТГ, мМЕ/л	1,7±0,5	3,4±0,4	5,4±1,4	0,000 ^{3/1, 2/1, 3/2}
Возраст, лет	41,6±8,8	44,0±9,9	48,7±8,2	>0,05
ИМТ, кг/м ²	40,8±4,9	46,1±8,2	50,8±10,8	0,009 ^{3/1}
Лептин, нг/мл	33,2±4,6	40,3±5,2	43,0±7,3	0,01 ^{2/1} ; 0,004 ^{3/1}
НОМА-IR	3,8±1,3	5,1±1,6	5,8±2,1	0,017 ^{3/1}

Примечание. ТТГ – тиреотропный гормон. ИМТ – индекс массы тела. НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

*Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения, значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистически значимые различия выделены.

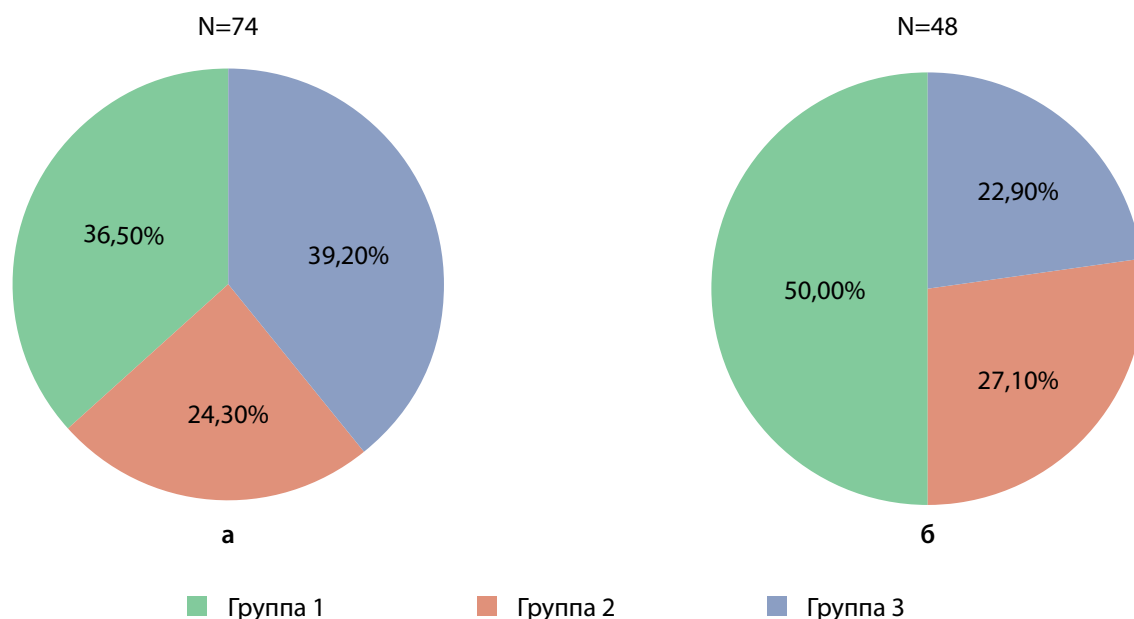
Через 3 года после бариатрической операции 48 пациентов прошли повторное обследование. Значимых различий ИМТ между группами РГ (n=31) и ГШ (n=17) выявлено не было: $34,0 \pm 7,3$ кг/м² и $35,3 \pm 5,6$ кг/м² соответственно ($p > 0,05$).

По уровню ТТГ через 3 года после оперативного вмешательства отмечалось следующее распределение пациентов: в группе с нормальным уровнем ТТГ – 24 пациента (50,0%), с высоконормальным уровнем ТТГ – 13 пациентов (27,1%), с СГ – 11 пациентов (22,9%). Среди пациентов с исходным СГ, завершивших исследование (n=20), у 9 пациентов (45%) к 3 году после БО произошло спонтанное восстановление уровня ТТГ (рис. 1).

Через 3 года после БО уровень лептина значимо снизился в группах ГШ и РГ, значимых различий между группами РГ и ГШ выявлено не было ($p > 0,05$), средний уровень составил $26,4 \pm 8,3$. Корреляции между уровнями ТТГ и лептина через 3 года после выполнения БО выявлено не было (табл. 2).

Через 3 года после выполнения оперативного вмешательства НОМА-IR у пациентов с исходной инсулинорезистентностью значимо снизился и составил $3,4 \pm 1,1$ ($p = 0,02$).

Таким образом, у больных после БО снижение ИМТ было ассоциировано с уменьшением уровня ТТГ, что, возможно, отражает влияние жировой ткани

**Рисунок 1.** Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с ожирением высоких степеней исходно и через 3 года после выполнения бариатрической операции:

а – до бариатрической операции; б – через 3 года после выполнения бариатрической операции.

Примечание.

Группа 1 – пациенты с нормальным уровнем ТТГ (0,5–2,49 мМЕ/л)

Группа 2 – пациенты с высоконормальным уровнем ТТГ (2,5–3,99 мМЕ/л)

Группа 3 – пациенты с субклиническим гипотиреозом (ТТГ 4,0 мМЕ/л и более)

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели пациентов с ожирением II и III степени исходно и через 3 года после выполнения бариатрической операции.

Показатель	Исходно	Через 3 года после БО	p*
ИМТ, кг/м ²	45,3±9,7	34,8±6,4	0,000
Лептин, нг/мл	39,2±7,3	26,4±8,3	0,03
НОМА-IR	4,8±1,9	3,4±1,1	0,02
СГ, %	39,2%	22,9%	

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. СГ – субклинический гипотиреоз.

*Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения, значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистически значимые различия выделены.

на функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с высокими степенями ожирения. Также на фоне снижения ИМТ было выявлено значимое снижение уровня лептина, что может объясняться некоторым уменьшением резистентности к анорексигенному потенциалу лептина. Это представляется крайне важным для поддержания достигнутой массы тела. Снижение ИМТ после бариатрической операции также было ассоциировано со снижением НОМА-IR.

Дополнительные результаты исследования

Ретроспективно для каждого пациента оценивалось наступление точки надир (минимальной послеоперационной массы тела) и время ее достижения. В группах РГ и ГШ в точке надир была достигнута сравнимая эффективность (80,9% и 78,1% пациентов с %EBMIL >50%), что позволило объединить пациентов с различными видами оперативного вмешательства.

Нежелательные явления

Не были выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У больных с высокими степенями ожирения в 36,5% случаев был выявлен субклинический гипотиреоз. Повышение уровня ТТГ было ассоциировано с повышением ИМТ, уровня лептина и НОМА-IR. Среди пациентов с ожирением II степени у 24% не было выявлено инсулинорезистентности. Через 3 года после БО у 45% пациентов с исходным СГ произошло спонтанное восстановление уровня ТТГ. У всех пациентов через 3 года после БО наблюдалось значимое уменьшение уровня лептина. У пациентов с исходной инсулинорезистентностью наблюдалось значимое снижение НОМА-IR.

Обсуждение основного результата исследования

В работе представлена группа пациентов с высокими степенями ожирения, подвергшихся различным видам БО и наблюдавшихся в течение 3 лет послеоперационного периода (60% – РГ, 40% – ГШ). Исходно у 30% пациентов был выявлен СГ, что несколько выше литературных данных [8]. Возможно, это объясняется тем, что в исследование были включены пациенты с высокими степенями ожирения.

По данным популяционных исследований показано, что повышение уровня ТТГ, как правило, ассоцииро-

вано с женским полом и старшим возрастом [7]. В исследуемой группе пациентов 70% составили женщины, однако среди обследованных пациентов в группе СГ количество мужчин и женщин было сопоставимым. Вероятно, СГ у пациентов с ожирением объясняется не аутоиммунными механизмами формирования СГ (пациенты с повышенным титром антител к тиреопероксидазе исключались из исследования), а влиянием самой жировой ткани: происходит нарушение активности дейодиназы 2 типа и, соответственно, снижение супрессии ТТГ в гипофизе; формирование резистентности к ТТГ в тканях.

Известно, что гипотиреоз способствует некоторому увеличению массы тела за счет снижения скорости основного обмена, скорости клубочковой фильтрации и задержки жидкости. Существуют тесные биохимические взаимосвязи между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осью. Лептин, вырабатываемый периферической жировой тканью, напрямую стимулирует экспрессию тиреотропин-рилизинг-гормона в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. Помимо этого, лептин стимулирует выработку проопиомеланокортина, что также влияет на секрецию тиреотропин-рилизинг-гормона [9]. Изучение послеоперационной динамики уровня лептина в связи с функциональным состоянием щитовидной железы представляется крайне актуальным. В приведенном исследовании уровень лептина исходно был повышен у всех пациентов, однако в группе пациентов с СГ уровень лептина был значимо выше, чем у пациентов с нормальными значениями ТТГ. Возможно, ТТГ оказывает самостоятельный эффект на жировую ткань, стимулируя секрецию лептина.

В представленной работе у пациентов с ожирением и СГ как ИМТ, так и НОМА-IR были значимо выше, что согласуется с литературными данными. В проведенном исследовании у части пациентов с ожирением II степени (24%) не было выявлено признаков инсулинорезистентности (так называемый фенотип метаболически здорового ожирения). На сегодняшний день обсуждается стабильность метаболически здорового ожирения: по данным проведенных исследований, метаболически здоровое ожирение может являться временным этапом перед развитием инсулинорезистентности [10, 11]. Эта точка зрения подтверждается тем, что в группе пациентов с ожирением III степени все пациенты имели инсулинорезистентность по НОМА-IR.

Ограничения исследования

Проведенное исследование ограничено объемом выборки. Для подтверждения полученных в исследовании результатов требуются дальнейшие проспективные контролируемые исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные представляются чрезвычайно важными для расширения представлений о патогенезе формирования дисфункции щитовидной железы у больных с ожирением. Вероятно, при ожирении происходит формирование СГ не за счет аутоиммунной патологии, а по другим причинам.

Лечебная тактика у пациентов с СГ на фоне ожирения четко не определена, исследований по влиянию терапии тиреоидными гормонами на исходы лечения ожирения

на настоящий момент крайне мало, данные противоречивы. С учетом спонтанного восстановления уровня ТТГ у больных с ожирением на фоне снижения массы тела назначение терапии тироксином представляется нецелесообразным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источник финансирования. Проведение исследования и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric surgery worldwide 2013. *Obes Surg.* 2015;25(10):1822-1832. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1657-z>
- Захарова С.М., Савельева Л.В., Фадеева М.И. Ожирение и гипотиреоз // *Ожирение и метаболизм*. – 2013. – Т. 10. – № 2. – С. 54–58. [Zakharova SM, Savelyeva LV, Fadeeva MI. Obesity and hypothyroidism. *Obesity and metabolism*. 2013;10(2):54-58. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4826>
- Oh JY, Sung YA, Lee HJ. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women. *Korean J Intern Med.* 2013;28(2):180-186. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.2.180>
- Ren R, Ma Y, Deng F, et al. Association between serum TSH levels and metabolic components in euthyroid subjects: a nationwide population-based study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:1563-1569. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S202769>
- Oge A, Bayraktar F, Saygili F, et al. TSH influences serum leptin levels independent of thyroid hormones in hypothyroid and hyperthyroid patients. *Endocr J.* 2005;52(2):213-217. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.52.213>
- Higa K, Ho T, Tercero F, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 10-year follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7(4):516-525. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.10.019>
- Brethauer SA, Kim J, El Chaar M, et al. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg.* 2015;25(4):587-606. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1645-3>
- Sheehan MT. Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed – A Review for Primary Care. *Clin Med Res.* 2016;14(2):83-92. doi: <https://doi.org/10.3121/cmr.2016.1309>
- Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94(2):355-382. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>
- Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость // *Альманах клинической медицины*. – 2015;1(1):75-86. [Romantsova TI, Ostrovskaya EV. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Almanac of clinical medicine*. 2015;1(1):75-86. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-1-75-86>
- Roberson LL, Aneni EC, Maziak W. 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. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-14>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Волкова Анна Ральфовна, д.м.н., профессор [Anna R. Volkova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8 [address: 6/8 Lva Tolstogo street, 197022, Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; eLibrary SPIN: 4007-1288; e-mail: volkovaa@mail.ru

Фишман Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Michael B. Fishman MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8867-8654>; e-mail: michaelfishman@mail.ru

Семикова Галина Владимировна [Galina V. Semikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0791-4705>; eLibrary SPIN: 4534-0974; e-mail: semikovagv@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Волкова А.Р., Фишман М.Б., Семикова Г.В. Тиреотропный гормон, лептин и показатели инсулинорезистентности у пациентов с ожирением после бариатрических вмешательств // *Ожирение и метаболизм*. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 187-192. doi: <https://doi.org/10.14341/omet11887>

TO CITE THIS ARTICLE:

Volkova AR, Fishman MB, Semikova GV. Thyroid-stimulating hormone, leptin and insulin resistance in patients with obesity after bariatric surgery. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):187-192. doi: <https://doi.org/10.14341/omet11887>

КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ ПОЛИМОРФИЗМА *RS1801282*

© Т.В. Еременко*, Н.А. Мациевский, Н.В. Ворохобина, И.Ю. Матезиус, И.Н. Абрамашвили

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Полиморфизм *rs1801282* (*Pro12Ala*) может являться одной из причин неоднородного ответа пациентов с нарушениями углеводного обмена на терапию тиазолидиндионами. Исследование данного полиморфизма у пациентов с метаболическим синдромом (МС) поможет выделить группу пациентов, у которых целесообразно применение агонистов PPAR-γ.

Цель. Оценить клинический эффект применения тиазолидиндионов у пациентов с нарушениями углеводного обмена в зависимости от наличия полиморфизма гена PPAR-γ *rs1801282*.

Методы. В открытое когортное исследование были включены все пациенты с впервые выявленным МС с нарушениями углеводного обмена, не получавшие ранее сахароснижающей терапии. Всем пациентам рекомендовали диету, расширение физической активности и пиоглитазон в дозе 30 мг в день – селективный агонист PPAR-γ-рецептора. После назначения терапии пациенты являлись в центр повторно через 12 недель.

В качестве основного исхода в исследовании оценивали у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) гликемию натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) — уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Результаты. В исследование были включены 109 пациентов. Из них у 14 пациентов было выявлено носительство полиморфизма *rs1801282*, у остальных 95 был определен типичный генотип PPARγ. После назначения терапии в группах НТГ и СД2 наблюдалось улучшение гликемического контроля. Степень снижения уровня глюкозы плазмы натощак и после нагрузки глюкозой была более выражена при НТГ у пациентов с полиморфизмом *rs1801282* в сравнении с остальными (уровень глюкозы плазмы натощак составил -0,7 [-0,9; -0,7] против -0,4 [-0,5; -0,3] ммоль/л, $p=0,001$; уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой составил -1,1 [-1,8; -0,3] против -0,5 [-0,7; -0,1] ммоль/л, $p=0,031$). У пациентов с СД2 не получено данных за статистически значимое влияние полиморфизма *rs1801282* на результаты применения пиоглитазона, однако отмечалась тенденция к большему снижению глюкозы плазмы натощак в случае носительства полиморфного гена (-1,9 [-2,2; -1,8] против -1,5 [-1,7; -1,2] ммоль/л, $p=0,073$).

Заключение. Проведенное исследование показывает влияние полиморфизма *rs1801282* на результаты применения пиоглитазона как у пациентов с НТГ, так и при СД2. Носительство полиморфизма приводит к существенному уменьшению гликемии натощак и после нагрузки глюкозой у пациентов с НТГ. Тенденция к улучшению показателей углеводного обмена (гликемия натощак, HbA_{1c}) отмечена в подгруппе больных СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; сахарный диабет 2 типа; нарушение толерантности к глюкозе; тиазолидиндионы; полиморфизм *rs1801282* (*Pro12Ala*).

CLINICAL EFFECT OF THIAZOLIDINEDIONES IN SUBJECTS WITH DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN CASE OF POLYMORPHISM *RS1801282*

© Tatyana V. Eremenko*, Nikolay A. Matsievskiy, Natalya V. Vorokhobina, Irina Y. Matezius, Irina N. Abramashvili

North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov

BACKGROUND: The polymorphism *rs1801282* (*Pro12Ala*) may be one of the reasons for the heterogeneous response of patients with carbohydrate metabolism disorders to thiazolidinedione therapy. Studies of this polymorphism in patients with metabolic syndrome (MS) will help identify a group of patients in whom the use of thiazolidinedione is advisable.

AIMS: To assess the clinical effect of thiazolidinediones in patients with metabolic syndrome, depending on the presence of polymorphism *rs1801282*.

MATERIALS AND METHODS: All patients with newly diagnosed MS with impaired carbohydrate metabolism were included in the open cohort study. All patients were recommended a diet, expansion of physical activity and pioglitazone at a dose of 30 mg per day. After the appointment of the therapy, the patients come to the center back at 12 weeks.

The main outcome in the study assessed in patients with impaired glucose tolerance (IGT) was fasting glycemia and 2 hours after glucose tolerance test, in patients with type 2 diabetes — HbA_{1c} .

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: 109 patients were included in the study. Of these, 14 were carriers of rs1801282, the other 95 had a typical PPAR γ genotype. After the appointment of therapy in the groups of IGT and type 2 diabetes, improvement of glycemic control was observed. The degree of decrease in fasting plasma glucose and after glucose tolerance test was more pronounced with IGT in patients with polymorphism rs1801282 compared with the rest (plasma fasting plasma glucose level was -0.7 [-0.9, -0.7] vs. -0.4 [-0.5, -0.3] mmol/L, $p=0.001$; plasma glucose level 2 hours after glucose tolerance test was -1.1 [-1.8, -0.3] vs. -0.5 [-0.7, -0.1] mmol/L, $p=0.031$). In patients with type 2 diabetes, no data were obtained for the statistically significant effect of rs1801282 polymorphism on the results of pioglitazone, but there was a tendency for a greater decrease in fasting plasma glucose in the case of carrying the polymorphic gene (-1.9 [-2.2, -1.8] against -1.5 [-1.7, -1.2] mmol/L, $p=0.073$).

CONCLUSIONS: The study shows the effect of polymorphism rs1801282 on the results of pioglitazone in patients with MS, both in IGT and in type 2 diabetes. Carrying polymorphism leads to a significant decrease in fasting glycemia and after glucose tolerance test in patients with IGT. The tendency to improve the parameters of carbohydrate metabolism (fasting glycemia, HbA $_{1c}$) was noted in a subgroup of patients with type 2 diabetes.

KEYWORDS: metabolic syndrome; diabetes mellitus type 2; glucose intolerance; thiazolidinediones; polymorphism rs1801282 (Pro12Ala).

ОБОСНОВАНИЕ

Хорошо известно о том, что рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом гамма (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma [PPAR γ]), регулирует экспрессию генов, играющих ключевую роль в процессах накопления и мобилизации липидов, метаболизма глюкозы, воспаления, а нарушение регуляции PPAR γ связано с развитием ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2), атеросклероза и метаболического синдрома (МС) [1]. Возможности терапии агонистами PPAR γ могут быть эффективным патогенетическим подходом в терапии ряда состояний, в том числе СД2 и МС. Тем не менее результаты исследований показывают, что не у всех пациентов эта группа препаратов оказывается эффективной. Так, например, среди пациентов с СД2 у трети пациентов пиоглитазон оказывается неэффективным [2].

В связи с этим изучение возможностей тиазолидиндионов в отдельных когортах пациентов и выделение целевой группы больных представляется важной задачей современной медицины.

Несомненный интерес также представляет эффект пиоглитазона у пациентов с НТГ. Исследование ACT NOW показало, что назначение пиоглитазона при НТГ сопровождается уменьшением риска развития СД2 с 7,6% до 2,1%, а также уменьшением диастолического АД, риска утолщения интимы *a. carotis*, увеличением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [3].

Существует ряд полиморфизмов гена PPAR γ , которые приводят к выраженному снижению активности этого белка. Наиболее частым из них является полиморфизм гена PPAR γ 2 rs1801282 (Pro12Ala). Его распространенность в популяции, согласно результатам крупного метаанализа, составляет 9% [4]. Учитывая столь высокую встречаемость, полиморфизм rs1801282 может являться одной из причин неоднородного ответа пациентов с нарушениями углеводного обмена на терапию тиазолидиндионами, поэтому изучение эффекта препаратов этой группы у пациентов-носителей rs1801282 представляет научный и практический интерес.

ЦЕЛЬ

Оценить клинический эффект применения тиазолидиндионов у пациентов с нарушениями углеводного обмена в зависимости от наличия полиморфизма rs1801282.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое одноцентровое проспективное интервенционное выборочное когортное клиническое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: впервые выявленный МС с нарушениями углеводного обмена, пациенты ранее не принимали гиполлипидемические препараты. Другие специальные критерии включения/невключения не применялись.

Критерии исключения: непереносимость пиоглитазона, низкая приверженность лечению, наличие противопоказаний к препарату, а также обстоятельства, не позволявшие пациенту являться в центр для обследования.

Условия проведения

Набор пациентов проводили в клинике кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ.

Продолжительность исследования

Запланированная продолжительность периода включения в исследование составила 2 года. После назначения терапии пациенты являлись в центр повторно через 6 и 12 недель или ранее при возникновении клинической необходимости. Пациентам, прекратившим терапию по медицинским показаниям, проводился дополнительный визит через 4 недели после прекращения лечения. Исследование проводилось с 01.09.2014 по 01.09.2016 гг.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам до назначения терапии проводили обследование, включавшее сбор анамнеза, определение антропометрических (в т. ч. измерение роста, веса) и лабораторных показателей. Оценивали уровень гликемии натощак и постприандиальный, проводили пероральный глюкозотолерантный тест в сомнительных случаях и определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA $_{1c}$). В рамках проведенного исследования у всех пациентов проводилось генотипирование полиморфизма rs1801282.

После обследования для коррекции нарушений углеводного обмена всем пациентам рекомендовали диету, расширение физической активности и пиоглитазон в дозе 30 мг в день. Через 6 недель пациент в плановом порядке являлся в центр для сбора данных по жалобам, уровню гликемии и коррекции диеты. На визите через 12 недель у пациента повторно оценивали жалобы, антропометрические и лабораторные (гликемия, HbA_{1c}) показатели. Пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) проводили повторно пероральный глюкозотолерантный тест. На дополнительном визите через 4 недели после отмены препарата у пациентов оценивали наличие жалоб.

Основной исход исследования

В качестве основного исхода в исследовании оценивали состояние углеводного обмена. Для этой цели у пациентов с НТГ оценивали гликемию натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой, у пациентов с СД2 — уровень HbA_{1c} .

Анализ в подгруппах

Группы в исследовании формировались в зависимости от наличия полиморфизма *rs1801282*. В каждой из групп анализировались подгруппы пациентов, имеющих пограничные нарушения углеводного обмена (НТГ) или явный СД2.

Методы регистрации исходов

МС диагностировали согласно совместным критериям Международной федерации диабета, Национального института сердца, легких и крови, Американской кардиологической ассоциации, Всемирной кардиологической федерации, Международного общества атеросклероза и Международной ассоциации по изучению ожирения [5]. Согласно этим критериям, диагноз устанавливали при одновременном наличии трех и более критериев из нижеследующих:

- окружность талии ≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин (значения взяты для европеоидов);
- триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л или гиполипидемическая терапия;
- ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $< 1,3$ ммоль/л у женщин;
- глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или сахароснижающая терапия;
- артериальная гипертензия: систолическое артериальное давление ≥ 130 и/или диастолическое артериальное давление ≥ 85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия.

Для оценки гликемии использовали персональные глюкометры Accu-Chek Performa и соответствующие тест-полоски. Для оценки HbA_{1c} использовали портативный анализатор A1cNow и соответствующие расходные материалы. Для измерения антропометрических показателей у пациентов использовали ростомер и весы «Масса-К ВЭМ-150-»Масса-К» А3».

Амплификация фрагментов ДНК проводилась методом полимеразно-цепной реакции с использованием специфических праймеров, анализ продуктов проводили после электрофореза в полиакриламидном геле.

Этическая экспертиза.

Выписка из протокола № 9 заседания Локального этического комитета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, заседание 03.10.2018. Научное исследование соответствует международным этическим нормам, изложенным в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями»

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Для статистического анализа использовали программный пакет Statistica 8.0 (Statsoft, США). Описательная статистика представлена с указанием медианы и первой и третьей квартилей: Me [Q1; Q3]. Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрических методов: для сравнения независимых показателей использовался критерий Манна-Уитни, для сравнения зависимых — критерий Вилкоксона, категориальные данные анализировались с использованием точного двустороннего критерия Фишера ввиду небольшого количества наблюдений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 109 пациентов с впервые выявленным МС с гипергликемией натощак. Из них у 14 пациентов было выявлено носительство полиморфизма *rs1801282*, у остальных 95 был определен типичный генотип *PPAR-γ*. В таблице 1 представлено распределение пациентов в каждой группе по состоянию углеводного обмена по результатам проведенного обследования. В таблице 2 представлены основные демографические характеристики пациентов и показатели углеводного обмена в зависимости от формы нарушения углеводного обмена. Антигипертензивную терапию получали 49 пациентов, прием был системным, у 9 пациентов потребовалась коррекция гипотензивной терапии в ходе исследования. Гиполипидемическую терапию пациенты не получали, однако некоторым потребовалось назначение статинов или фибратов после окончания исследования.

Таблица 1. Состояние углеводного обмена у больных в зависимости от наличия полиморфизма *rs1801282*

	Пациенты с полиморфизмом <i>rs1801282</i> (n=14)	Пациенты без полиморфизма <i>rs1801282</i> (n=95)
НТГ	9 (64,3%)	58 (61,1%)
СД2	5 (35,7%)	37 (38,9%)

Таблица 2. Демографическая характеристика и исходные показатели углеводного обмена у больных в зависимости от формы нарушения углеводного обмена и наличия полиморфизма *rs1801282*

	Пациенты с НТГ			Пациенты с СД2		
	Носительство <i>rs1801282</i> (n=9)	Типичный генотип <i>PPARγ</i> (n=58)	p	Носительство <i>rs1801282</i> (n=5)	Типичный генотип <i>PPARγ</i> (n=37)	p
Пол, м/ж	5/4	41/17	0,446*	2/3	23/14	0,380*
Возраст, годы	58 [51; 60]	52 [50; 57]	0,279**	59 [55; 63]	53 [51; 57]	0,037**
Вес, кг	111,1 [98,0; 115,9]	104,2 [97,4; 110,2]	0,248**	89,2 [86,3; 106,5]	103,2 [94,3; 112,1]	0,193**
ИМТ, кг/м ²	36 [34; 38]	34 [32; 36]	0,067**	35 [35; 36]	34 [33; 35]	0,155**
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,9 [5,7; 5,9]	5,9 [5,7; 6,0]	0,304**	6,9 [6,9; 7,1]	9,3 [8,2; 9,9]	<0,001**
Глюкоза плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой, ммоль/л	9,6 [8,2; 9,8]	9,5 [8,9; 10,4]	0,556**	—	—	—
HbA _{1c} , %	—	—	—	7,3 [7,2; 7,4]	8,3 [7,4; 8,9]	0,023**

Примечание. * – критерий статистической значимости при использовании точного критерия Фишера; ** — то же при использовании критерия Манна–Уитни

Основные результаты исследования

Результаты терапии пиоглитазоном у пациентов оценивались через 3 месяца в подгруппах соответственно форме нарушений углеводного обмена и наличию полиморфизма *rs1801282*. Основные результаты приведены в таблицах 3 и 4.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что назначение терапии пиоглитазоном в дозе 30 мг суще-

ственно улучшало состояние углеводного обмена у пациентов в группах НТГ и СД2 как с полиморфизмом, так и без него: наблюдалось статистически значимое снижение гликемии натощак и после нагрузки глюкозой, а также уровня HbA_{1c}.

Для сравнения результатов терапии в группах пациентов с полиморфизмом *rs1801282* и без него были

Таблица 3. Показатели углеводного обмена у пациентов при носительстве полиморфизма *rs1801282* до лечения и через 3 месяца после

	Пациенты-носители полиморфизма <i>rs1801282</i> с НТГ (n=9)			Пациенты-носители полиморфизма <i>rs1801282</i> с СД2 (n=5)		
	До лечения	Через 3 мес	p*	До лечения	Через 3 мес	p*
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,9 [5,7; 5,9]	5,0 [4,9; 5,2]	0,011	6,9 [6,9; 7,1]	5,2 [5,0; 5,2]	0,043
Глюкоза плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой, ммоль/л	9,6 [8,2; 9,8]	7,7 [7,4; 8,3]	0,008	—	—	—
HbA _{1c} , %	—	—	—	7,3 [7,2; 7,4]	6,6 [6,3; 6,6]	0,043

Примечание. * – критерий статистической значимости при использовании критерия Вилкоксона для связанных показателей.

Таблица 4. Показатели углеводного обмена у пациентов без носительства полиморфизма *rs1801282* до лечения и через 3 месяца после

	Пациенты без полиморфизма <i>rs1801282</i> с НТГ (n=58)			Пациенты без полиморфизма <i>rs1801282</i> с СД2 (n=37)		
	До лечения	Через 3 мес	p*	До лечения	Через 3 мес.	p*
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,9 [5,7; 6,0]	5,5 [5,3; 5,6]	<0,001	9,3 [8,2; 9,9]	8,0 [7,1; 8,3]	<0,001
Глюкоза плазмы через 2 часа после нагрузки глюкозой, ммоль/л	9,5 [8,9; 10,4]	9,2 [8,5; 9,8]	<0,001	—	—	—
HbA _{1c} , %	—	—	—	8,3 [7,4; 8,9]	7,4 [6,7; 8,0]	<0,001

Примечание. * – критерий статистической значимости при использовании критерия Вилкоксона для связанных показателей.

Таблица 5. Изменения показателей углеводного обмена у пациентов в зависимости от носительства полиморфизма *rs1801282* через 3 месяца терапии

	Пациенты с НТГ			Пациенты с СД2		
	Носительство <i>rs1801282</i> (n = 9)	Типичный генотип <i>PPARγ</i> (n = 58)	p*	Носительство <i>rs1801282</i> (n = 5)	Типичный генотип <i>PPARγ</i> (n = 37)	p*
Изменение глюкозы плазмы натощак, мМоль/л	-0,7 [-0,9; -0,7]	-0,4 [-0,5; -0,3]	0,001	-1,9 [-2,2; -1,8]	-1,5 [-1,7; -1,2]	0,073
Изменение глюкозы плазмы через 2 часа после нагрузки глюкозой, мМоль/л	-1,1 [-1,8; -0,3]	-0,5 [-0,7; -0,1]	0,031	—	—	—
Изменение HbA _{1c} , %	—	—	—	-0,8 [-0,9; -0,7]	-0,7 [-0,8; -0,6]	0,133

Примечание. * – критерий статистической значимости при использовании точного критерия Манна–Уитни.

сопоставлены изменения контролируемых показателей состояния углеводного обмена. Результаты приведены в таблице 5.

Как видно из представленных данных, степень снижения глюкозы плазмы натощак и после нагрузки глюкозой была более выражена при НТГ у пациентов с полиморфизмом *rs1801282* в сравнении с остальными.

У пациентов с СД2 не получено данных за статистически значимое влияние полиморфизма *rs1801282* на результаты применения пиоглитазона, однако отмечалась тенденция к большему снижению глюкозы плазмы натощак в случае носительства полиморфного гена.

Нежелательные явления

При применении пиоглитазона нередко встречаются отеки и набор веса. Из 109 пациентов отеки отмечены у 8 (7,3%) пациентов, набор веса более 3 кг — у 12 (11,0%). Данные нежелательные явления послужили причиной отмены пиоглитазона после окончания исследования у 3 пациентов по причине отеков и у 9 по причине набора веса.

Также за время исследования отмечены: головная боль у 4 пациентов, симптоматическая гипогликемия у одного пациента и миалгия у одного пациента. Данные нежелательные явления носили транзиторный характер и купировались самостоятельно, не потребовав отмены проводимой терапии или коррекции дозы на протяжении исследования.

Отмечено одно серьезное нежелательное явление — впервые возникший пароксизм фибрилляции предсердий. Пациенту назначена терапия по поводу заболевания сердца, пиоглитазон отменен не был.

Все указанные нежелательные явления являются ожидаемыми и не меняют представления о безопасности применения пиоглитазона у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Не обнаружено данных, указывающих на влияние полиморфизма *rs1801282* на риск нежелательных явлений при использовании пиоглитазона.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Существующие в настоящее время научные сведения по влиянию полиморфизма *rs1801282* на эффективность применения глитазонов весьма противоречивы. В нашей работе на фоне терапии пиоглитазоном состояние

углеводного обмена улучшилось у всех подгрупп пациентов. У пациентов с полиморфизмом *rs1801282* при НТГ влияние терапии на показатели углеводного обмена было более выражено, чем у пациентов с типичным типом *PPAR-γ*. Различия в подгруппах пациентов с НТГ при наличии полиморфизма и без него достигли статистической значимости. Аналогичная динамика отмечалась и среди пациентов с СД2, однако статистической значимости различия в подгруппах не достигли. Таким образом, результаты проведенного исследования убедительно демонстрируют, что активность пиоглитазона зависит от наличия полиморфизма *rs1801282*. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с полиморфизмом *rs1801282* и МС с нарушениями углеводного обмена использование тиазолидиндионов может быть патогенетически обосновано. Терапия пиоглитазоном в целом характеризовалась благоприятным профилем безопасности

Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время существует ограниченное количество данных о влиянии полиморфизма *rs1801282* на результаты применения тиазолидиндионов. Возможности пиоглитазона у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе наиболее наглядно демонстрируются результатами исследования ACT NOW. Согласно результатам исследования, применение препарата снизило риск развития СД2 на 72%. Конверсия в нормальный гликемический статус произошла у 48% пациентов, принимающих пиоглитазон, и 28% больных, принимающих плацебо. У пациентов, принимающих препарат, отмечены уменьшение гликемии натощак, через 2 ч после нагрузки глюкозой, диастолического артериального давления, увеличения уровня ЛПВП в сравнении с больными, принимавшими плацебо [3]. В нашей работе на фоне терапии пиоглитазоном состояние углеводного обмена улучшилось у всех подгрупп пациентов. У пациентов с полиморфизмом *rs1801282* с нарушением толерантности к глюкозе влияние терапии на показатели углеводного обмена было выражено сильнее, чем у пациентов с диким типичным генотипом *PPAR-γ*. Тот факт, что у пациентов с СД2 не получено данных за статистически значимое влияние полиморфизма *rs1801282* на результаты применения пиоглитазона, однако отмечалась тенденция к большему снижению глюкозы плазмы натощак в случае носительства полиморфного гена, также заслуживает внимания

и дальнейшего изучения. Таким образом, в исследовании было показано, что активность пиоглитазона зависит от наличия полиморфизма *rs1801282*.

Результаты нескольких исследований в схожих популяциях больных не противоречат таковым в настоящей работе: при назначении пиоглитазона или росиглитазона имел место больший эффект у пациентов-носителей *rs1801282* [6–10].

В то же время имеется ряд исследований, указывающих на то, что лица с полиморфизмом имеют лишь незначительное преимущество перед остальными пациентами в отношении снижения гликемии на фоне терапии тиазолидиндионами [11, 12]. Так, Namvaran F. и соавт. включили 101 пациента с СД2. Назначение пиоглитазона в дозе 15 мг/сут не приводило к статистически значимому улучшению результатов применения препарата в подгруппе пациентов-носителей полиморфизма *rs1801282*. В исследовании Blüher M. и соавт. назначение пиоглитазона в дозе 45 мг/сут не вызывало увеличения вероятности ответа на пиоглитазон у носителей полиморфизма *rs1801282*, определяемого как уменьшение гликемии натощак более чем на 20% или уменьшение HbA_{1c} более чем на 15%.

Неоднородность выводов приведенных работ может быть обусловлена несколькими факторами.

Во-первых, с учетом того, что эффекты *rs1801282* могут зависеть от этнической принадлежности больного [13, 14], следует обратить внимание на то, что приведенные исследования проводились в разных странах: в Корее [7], Китае и Тайване [6, 8], Индии [9], Иране [12], Мексике [10] и Германии [11]. В настоящей работе принимали участие пациенты, относящиеся к однородной этнической группе, эффекты полиморфизма у которых могут отличаться от таковых в других этносах.

Во-вторых, стоит отметить, что в большинстве исследований количество пациентов с полиморфизмом было невелико. Нельзя исключить, что ряд несоответствий в результатах приведенных работ носит случайный характер. Также стоит отметить методологические различия исследований. Например, Blüher M. и соавт. использовали специфические критерии ответа на пиоглитазон, данный критерий эффективности мог иметь более низкую чувствительность в сравнении с абсолютными значениями гликемии. Другим примером могут служить низкие дозы пиоглитазона в исследовании Namvaran F. и соавт.

В-третьих, важным представляется факт включения в наше исследование больных с НТГ. В вышеупомянутые работы такие пациенты не включались. Тем не менее полученные нами данные свидетельствуют, что именно у этой категории больных имела место наиболее выраженная зависимость эффекта пиоглитазона на гликемический профиль от наличия полиморфизма *rs1801282*. Количество пациентов с предиабетом увеличивается, поэтому представляется актуальным поиск новых, патогенетически обоснованных фармакологических групп препаратов, положительно влияющих на состояние углеводного обмена. В настоящее время более частое назначение тиазолидиндионов у пациентов с НТГ невозможно, так как это всегда off-label исследование, что требует более трудоемкого подхода. По-прежнему для лечения таких пациентов препаратом первой линии остается

метформин, хотя эффекты глитазонов также направлены на коррекцию нескольких компонентов МС.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Наиболее важным из них представляется небольшое количество пациентов с полиморфизмом *rs1801282*, страдающих нарушениями углеводного обмена. Другим важным ограничением является то, что в исследовании принимали участие больные с впервые выявленным МС, которым при установлении диагноза назначались не только пиоглитазон, но и проведение мероприятий по модификации образа жизни. Дополнительные факторы теоретически могут оказывать различное влияние на пациентов с полиморфизмом *rs1801282* и без него, что также могло сказаться на результатах исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из актуальных направлений современной медицины, безусловно, следует считать персонифицированный подход в терапии различных заболеваний. Реализация «пациентоориентированной» модели невозможна без учета имеющихся полиморфизмов, влияющих на клиническое течение заболевания и эффективность применения различных препаратов. Терапия ранних нарушений углеводного обмена и СД2 является классической моделью для поиска новых фармакогенетических маркеров. Учитывая, что у одной трети пациентов терапия глитазонами является неэффективной [3] следует усилить поиск генетических детерминант, которые будут надежными прогностическими векторами эффективного лечения пациентов.

Результаты настоящей работы наглядно демонстрируют, что максимальный гипогликемический эффект от применения глитазонов наблюдался в группе пациентов с НТГ, носителей полиморфного аллеля *rs1801282*. Безусловно, также заслуживает внимания установленная тенденция к большему снижению гликемии у пациентов с СД2, носителей указанного полиморфного аллеля. Целесообразно проведение более крупных и длительных клинических исследований для изучения эффективности и безопасности применения пиоглитазона у пациентов с нарушениями углеводного обмена при носительстве полиморфизма *rs1801282*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Еременко Т.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Мацевский Н.А. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных; Ворохобина Н.В. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных; Матезиус И.Ю. – концепция исследования, анализ полученных данных, написание текста; Абрамашвили И.Н. – анализ полученных данных, статистическая обработка материала. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Lehrke M, Lazar MA. The many faces of PPARgamma. *Cell*. 2005;123(6):993-999. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.11.026>.
2. Umpierrez G, Dagogo-Jack S. Role of thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes: focus on ethnic minority populations. *Ethn Dis*. 2006;16(1):51-57.
3. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104-1115. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1010949>.
4. Galbete C, Toledo E, Martínez-González MA, et al. Pro12Ala variant of the PPARG2 gene increases body mass index: An updated meta-analysis encompassing 49,092 subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(7):1486-1495. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.2015>.
5. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. 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):1640-1645. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
6. Blüher M, Lübken G, Paschke R. Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR-gamma2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(3):825-831. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.825>.
7. Hsieh MC, Lin KD, Tien KJ, et al. Common polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (Pro12Ala) and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 (Gly482Ser) and the response to pioglitazone in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2010;59(8):1139-1144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.030>.
8. Kang ES, Park SY, Kim HJ, et al. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(2):202-208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.04.013>.
9. Pei Q, Huang Q, Yang G, et al. PPAR-γ2 and PTPRD gene polymorphisms influence type 2 diabetes patients' response to pioglitazone in China. *Acta Pharmacol Sin*. 2013;34(2):255-261. doi: <https://doi.org/10.1038/aps.2012.144>.
10. Priya SS, Sankaran R, Ramalingam S, et al. Genotype Phenotype Correlation of Genetic Polymorphism of PPAR Gamma Gene and Therapeutic Response to Pioglitazone in Type 2 Diabetes Mellitus- A Pilot Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(2):FC11-FC14. doi: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/16494.7331>.
11. Ramírez-Salazar M, Pérez-Luque E, Fajardo-Araujo M, et al. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR gamma 2 gene on response to pioglitazone treatment in menopausal women. *Menopause*. 2008;15(6):1151-1156. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31816d5b2d>.
12. Namvaran F, Azarpira N, Rahimi-Moghaddam P, Dabbaghmanesh MH. Polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) Pro12Ala in the Iranian population: relation with insulin resistance and response to treatment with pioglitazone in type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2011;671(1-3):1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.09.158>.
13. Mtiraiou N, Turki A, Nemr R, et al. Contribution of common variants of ENPP1, IGF2BP2, KCNJ11, MLXIPL, PPARγ, SLC30A8 and TCF7L2 to the risk of type 2 diabetes in Lebanese and Tunisian Arabs. *Diabetes Metab*. 2012;38(5):444-449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.05.002>.
14. Wang X, Liu J, Ouyang Y, Fang M, et al. The association between the Pro12Ala variant in the PPARγ2 gene and type 2 diabetes mellitus and obesity in a Chinese population. *PLoS One*. 2013;8(8):e71985. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071985>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Еременко Татьяна Викторовна [Tatyana V. Eremenko, MD]**; адрес: 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47 [address: 47 Piskarevskij prospect, 195067 St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2279-6324>; eLibrary SPIN: 4499-4789; e-mail: eremenkotanja2007@rambler.ru

Мациевский Николай Александрович, к.м.н. [Nikolay A. Matsievskiy, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4486-4778>; eLibrary SPIN: 7884-5099; e-mail: nickomedicus@mail.ru

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор [Natalya V. Vorokhobina, MD, PhD, Professor];

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>; eLibrary SPIN: 4062-6409; e-mail natvorokh@mail.ru

Матезиус Ирина Юрьевна, к.м.н. [Irina Y. Matesius, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8694-9756>;

eLibrary SPIN: 7421-1610; e-mail: Irina.Matezius@szgmu.ru

Абрамашвили Ирина Николаевна, студент [Irina N. Abramashvili, student]

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8142-5304>; eLibrary SPIN: 7648-8589 e-mail: irina-300697@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Еременко Т.В., Мациевский Н.А., Ворохобина Н.В., Матезиус И.Ю., Абрамашвили И.Н. Клинический эффект применения тиазолидиндионов у пациентов с нарушениями углеводного обмена при носительстве полиморфизма rs1801282 // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 193-199. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9943>

TO CITE THIS ARTICLE:

Eremenko TV, Matsievskiy NA, Vorokhobina NV, Matezius IY, Abramashvili IN. Clinical effect of thiazolidinediones in subjects with disorders of carbohydrate metabolism in case of polymorphism rs1801282. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):193-199. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9943>

СЫВОРОТОЧНЫЙ НЕСФАТИН У ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

© В.В. Базарный, Е.В. Ануфриева*, А.Ю. Максимова, Л.Г. Полушина, О.П. Ковтун

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Обоснование. Ожирение у детей относится к числу предотвратимых заболеваний, а результаты научных исследований демонстрируют активный поиск причин и путей решения данной проблемы. Наряду с основными причинами в настоящее время активно изучается роль естественных гормонов в патогенезе ожирения.

Цель. Определение взаимосвязи уровня сывоточного несфатина с нарушениями липидного обмена у детей школьного возраста с избыточной массой тела и ожирением.

Методы. Исследование проведено с участием детей с избыточной массой тела и ожирением («случай») и нормальной массой тела («контроль») в возрасте от 9 до 15 лет. У всех детей определяли концентрации в крови холестерина и его фракций, апоА-1, апоВ. Исследование уровня сывоточного несфатина-1 в сыровотке определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа (Ray Bio Human Nesfatin Enzyme Immunoassay Kit). Период исследования – с октября 2018 по февраль 2019 г.

Результаты. Группы пациентов с избыточной массой и ожирением (n=53) и нормальной массой тела (n=31) были сопоставимы по полу и возрасту. У детей с ожирением выявлено достоверное снижение уровня несфатина-1, особенно выраженное при наличии дислипидемии по сравнению с группой с нормальной массой тела. Уровень несфатина-1 отрицательно коррелирует с ИМТ, содержанием жира в организме (%ЖМ).

Заключение. Полученные результаты дают основание предполагать, что, наряду с известной ключевой ролью несфатина в регуляции пищевого поведения и аппетита, он также влияет на антропометрические показатели, прежде всего связанные с накоплением избыточной жировой массы. На основании полученных данных несфатин-1 следует рассматривать как потенциальный маркер развития ожирения у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: несфатин-1; дети; холестерин; избыточная масса; ожирение.

SERUM NESFATIN IN OVERWEIGHT AND OBESE CHILDREN

© Vladimir V. Bazarnyi, Elena V. Anufrieva*, Arina Yu. Maksimova, Larisa G. Polushina, Olga P. Kovtun

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

BACKGROUND: Obesity is one of the most common children diseases. In present time it is being actively studied the natural hormones role in the pathogenesis of obesity.

AIMS: To determine the relationship between serum nesfatin level with impaired lipid metabolism in school age children with overweight and obesity.

MATERIALS AND METHODS: The study included children with overweight and obesity («case») and healthy children with normal body mass («control») aged 9 to 15 years. All children were determined by concentration in cholesterol blood and its factions, apoA-1, apoB. Enzyme-linked immunosorbent assay (Bio Human Nesfatin Enzyme Immunoassay Kit).

RESULTS: Groups of patients with overweight and obesity (n = 53) and healthy children (n = 31) were comparable by age and sex. In obese children, a significant decrease in the level of nesfatin-1 was revealed compared with the group with normal body weight. In cases of children obesity there is a marked decrease in the concentration of nesfatin-1 in serum, especially expressed in the dyslipidemia presence. The nesfatin-1 level are negatively correlated to BMI and body fat content.

CONCLUSIONS: The obtained data suggest that along with the known key role of nesfatin in the regulation of eating behavior and appetite, it also affects anthropometric indicators, primarily associated with the accumulation of excess fat mass. Based on the data obtained, nesfatin-1 should be considered as a possible marker for the development of obesity in children.

KEYWORDS: nesfatin-1; child; cholesterol; overweight; obesity.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение у детей является одной из самых серьезных медико-социальных проблем XXI в. Показатели детского и подросткового ожирения во всем мире увеличились с менее чем 1% в 1975 г. до 6% среди девочек и почти 8% среди мальчиков в 2016 г. [1]. Ожирение

и предшествующее его развитию накопление избыточной массы тела у ребенка ведут к развитию различных морфофункциональных нарушений развивающегося организма. Проблема ранней диагностики избыточной массы тела, формирования групп риска развития ожирения является актуальной. Основной диагностический критерий избыточной массы в практике врачей-

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



педиатров – индекс массы тела (ИМТ) [2, 3]. Использование единых подходов к оценке физического развития у детей и подростков врачами-педиатрами и детскими эндокринологами способствует своевременному выявлению отклонений [4, 5]. Однако до настоящего времени в повседневной практике не все врачи-педиатры проводят оценку ИМТ и самостоятельно выставляют диагноз «ожирение». Это приводит к несвоевременному направлению детей на консультацию к эндокринологу и прогрессированию избыточной массы тела [5, 6]. Между тем понимание причин формирования ожирения у детей и подростков требует как интерпретации взаимосвязи между уже известными факторами, так и поиска новых механизмов патогенеза. Они не ограничиваются влиянием поведенческих детерминант (неправильное питание, гиподинамия), генетическими и другими факторами [7]. Определенную роль в нарушении массы тела у детей играет нарушение регуляторных механизмов [8].

Ключевым регулятором многих функций, в том числе – метаболизма и пищевого поведения, является гипоталамус, продуцирующий комплекс регуляторных пептидов [9, 10]. В сложной иерархии регуляторов массы тела в последние годы привлекает внимание несфатин-1 – полипептид, открытый только в 2006 г., поэтому активно изучаемый исследователями. Он обладает плеiotропной активностью, в частности, показано его участие в регуляции метаболизма липидов и глюкозы, функций желудочно-кишечного тракта, периферической и центральной нервной системы, отмечена связь несфатина с сердечно-сосудистыми заболеваниями [11–14]. Однако большинство проведенных в мире исследований рассматривают «взрослую популяцию» с ожирением или с патологией, которая не встречается у детей и подростков (гестационный диабет и др.). Учитывая вышеизложенное, определение роли несфатина-1 в развитии ожирения у детей следует считать актуальным вопросом.

ЦЕЛЬ

Определение взаимосвязи уровня сывороточного несфатина-1 с нарушениями липидного обмена у детей школьного возраста с избыточной массой тела и ожирением.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационно-аналитическое сравнительное исследование по типу «случай-контроль».

Критерии соответствия

Критерии включения в основную группу «случай»: учащиеся общеобразовательных школ в возрасте от 9 до 15 лет включительно, с диагнозом избыточной массы тела или ожирения.

Критерии исключения: сопутствующая эндокринная патология, сахарный диабет, наличие инсулинорезистентности, гормональная терапия.

Критерии включения в группу «контроль»: возраст от 9 до 15 лет включительно, дети на момент обследования практически здоровые (по заключению врача-педиатра центра здоровья).

Условия проведения

Исследование проведено на базе муниципального автономного учреждения города Екатеринбурга «Городская поликлиника №13», центр здоровья для детей. Лабораторные исследования выполнены в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, отделе общей патологии.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с октября 2018 по февраль 2019 гг. Набор детей в контрольную группу осуществлялся в этот же период после прохождения ими обследования в центре здоровья и заключения врача-педиатра.

Описание медицинского вмешательства

Проводилось измерение соматометрических показателей – роста, массы тела по стандартной методике. Дополнительно определяли компонентный состав тела путем биоимпедансометрии. Измеряли абсолютные значения жировой массы (ЖМ), активной клеточной массы (АКМ), основного обмена веществ и общей жидкости в организме. Оценивали процентное содержание жира в организме (%ЖМ) и процентную долю активной клеточной массы в безжировой массе (%АКМ). Забор крови проводился в утренние часы. Биохимический анализ крови включал определение следующих параметров: общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНВ), аполипептидов А1 и В (апоА-1, апоВ), глюкозы, несфатина-1.

Сбор жалоб и анамнестических данных осуществлялся непосредственно от пациентов и их родителей. В анамнезе детализировались жалобы, возраст появления избыточной массы тела, повышенный аппетит, наличие эпизодов повышения артериального давления.

Основной исход исследования

Уровень несфатина-1 в сыворотке крови в группе детей с ожирением в сравнении со здоровыми детьми. Установление взаимосвязи концентрации несфатина-1 с антропометрическими показателями и параметрами липидного обмена.

Дополнительные исходы исследования

Процентное содержание жировой и активной клеточной массы тела, значения показателей липидного обмена у детей школьного возраста в зависимости от статуса питания.

Анализ в подгруппах

Дети основной группы были разделены на две подгруппы с избыточной массой тела и ожирением.

Также из основной группы детей была выделена подгруппа детей с низким уровнем концентрации несфатина-1.

Методы регистрации исходов

Концентрацию несфатина-1 в сыворотке определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа (Ray Bio Human Nesfatin Enzyme Immunoassay Kit). Содержание несфатина-1 в сыворотке крови 1,0 нг/мл и менее

рассматривали как низкий уровень концентрации. Определение общего холестерина проводили ферментативным методом (CHOD-PAP), ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП – прямым методом без осаждения на анализаторе Sapphire TM 400 (Hirose Electronic System) в автоматическом режиме. Определение апоА-1 и апоВ выполняли иммунотурбидиметрическим методом, учет реакции осуществляли с помощью спектрофотометра Multiskan GO (Thermo Scientific). Использованы тест-системы DiaSys (Германия).

На основании антропометрических показателей рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), который определяется как отношение массы тела ребенка в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат [2]. Физическое развитие оценивали на основании норм роста с помощью программного средства ВОЗ AnthroPlus (5–19 лет) для персональных компьютеров по общепринятой методике. Диагноз «ожирение» устанавливали в соответствии с критерием ВОЗ [2, 15] при значении ИМТ, превышающем средний показатель для данного возраста и пола более чем на два стандартных отклонения (SDS), «избыточная масса тела» – соответственно при значении ИМТ от +1SDS до +2SDS. %ЖМ и %АКМ в организме измеряли на анализаторе импедансного состава тела – комплекс КМ-AP-01, комплектация «ДИАМАНТ-АИСТ» (v.11.05, прибор №178079).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол №8 от 19.10.2018). Все участники исследования или их законные представители подписывали информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Полученные данные обрабатывали с помощью пакета статистических программ Statistica версии 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении (холестерин и его фракции) данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \delta$). При описании данных, распределение, которых отличалось от нормального (аполипопротеины и несфатин-1), рассчитывали медиану (Me) и доверительный интервал (ДИ); рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). Достоверность различий значений признаков между группами определялась с использованием F-критерия Фишера, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 53 ребенка с избыточной массой тела и ожирением, средний возраст 11,9 (10; 14) года, мальчики (64%), сформировавших основную группу. В контрольную группу включены 31 практически здоровый ребенок с нормальной массой тела в возрасте 11 (10; 13) лет, мальчики (58%). Статистически значимых различий по возрасту и полу не обнаружено ($p = 0,319$).

Из основной группы детей дополнительно была выделена подгруппа из 26 человек (49%) с низким уровнем концентрации несфатина-1 в сыворотке крови – 1,0 нг/мл и менее.

Согласно проведенному статистическому анализу, в основной группе избыточная масса тела зарегистрирована в 39,6%, ожирение – в 60,4% случаев. Значения SDS ИМТ в группе с ожирением – 2,81 (2,2; 3,1), с избыточной массой тела – 1,64 (1,4; 1,8), в группе контроля – 0,3 (-0,3; 0,7). Группы статистически значимо различаются (критерий сравнения долей $p < 0,001$).

Длительность заболевания, наличия избыточной массы тела от 1 до 3 лет была у 15 (28%) детей основной группы, от 3 до 5 лет – у 28 (53%), более 5 лет – у 10 (19%). Жалобы на увеличение массы тела предъявляли 22 (41%) ребенка, повышенный аппетит (большие объемы порций, частые приемы пищи) – 32 (60%) пациента, периодическое повышение АД у ребенка отмечали 8 (15%) родителей.

Основные результаты исследования

Уровень несфатина-1 в сыворотке крови детей с ожирением был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе: медиана значения в основной группе – 1,0 нг/мл (доверительный интервал (ДИ) 0,1; 12,7), в контроле 11,0 нг/мл (ДИ 6,7; 21,0), $p < 0,01$. В группе детей с ожирением при нормальных показателях липидного обмена концентрация сывороточного несфатина-1 была снижена до 1,96 нг/мл (ДИ 0,8; 12,7), тогда как при ожирении в сочетании с дислипидемией – 0,41 нг/мл (ДИ 0,1; 1,3), $p < 0,001$.

На основании оценки взаимосвязи несфатина-1 с особенностями липидного обмена в подгруппе детей с уровнем концентрации полипептида в сыворотке крови 1,0 нг/мл и менее установлено, что снижение данного показателя сопряжено с «неблагоприятными» изменениями липидного профиля – снижением ХС-ЛПВП и повышением ХС-ЛПНП, общего холестерина (табл. 1). Была выявлена положительная взаимосвязь между уровнем несфатина в сыворотке и %АКМ ($r = 0,45$) и отрицательная корреляция с %ЖМ ($r = -0,39$), ИМТ ($r = -0,42$) $p < 0,01$. Также

Таблица 1. Взаимосвязь несфатина-1 и показателей липидного обмена у детей с ожирением

Показатель	ИМТ, кг/м ²	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	апоА-1, г/л	апоВ, г/л	глюкоза, ммоль/л
Несфатин-1	r	-0,42	-0,73	0,42	-0,79	0,51
	p	<0,001	0,002	0,013	0,011	0,014

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ХС ЛПВП/ЛПНП – холестерин липопротеидов высокой/низкой плотности; апоА-1 – аполипопротеин А1; апоВ – аполипопротеин В; r – коэффициент корреляции Спирмена; p – достоверность коэффициента корреляции.

этот показатель отрицательно коррелирует с повышенным аппетитом ($r=-0,42$), $p<0,01$.

При оценке уровня несфатина у 4 пациентов из основной группы с жалобами на периодические подъемы АД было установлено повышение уровня несфатина до $25,12 \pm 2,5$ нг/мл, что существенно выше, чем у пациентов, не отметивших у себя данных жалоб, $p<0,001$.

Дополнительные результаты исследования

В предварительном исследовании [16] нами было показано отсутствие значимых половозрастных различий в исследуемых группах: школьники с избыточной массой тела имели более высокие показатели массы тела, ИМТ. С возрастом во всех группах установлен рост ИМТ и абсолютных значений компонентов состава тела (жировой, активной клеточной и безжировой массы тела). Вместе с тем у детей с избыточной массой тела установлено статистически значимое увеличение процентного содержания жира в организме: в группе с ожирением – до 33% (30; 41), с избыточной массой тела – до 25% (21; 28) против 18% (13; 21) в группе контроля ($p<0,001$). Данные изменения регистрировались на фоне снижения доли активной клеточной массы у детей с ожирением – 43% (41; 45) и избыточной массой тела – 48% (45; 49) против 54% (51; 56) в группе с нормальной массой тела ($p<0,001$).

Оценка взаимосвязи внутри групп показала наличие прямой сильной корреляции между ИМТ и %ЖМ ($r=0,80$

в основной группе и $r=0,78$ в контрольной, $p<0,001$) и обратной корреляции между %АКМ и ИМТ ($r=-0,49$ и $r=-0,45$ соответственно, $p<0,001$). Также установлена обратная взаимосвязь между процентным содержанием ЖМ и АКМ ($r=-0,90$ и $r=-0,77$ соответственно, $p<0,001$).

Изученные параметры липидного обмена у детей основной группы не отличались от показателей контрольной группы (табл. 2). При этом у 24% школьников с ожирением концентрация ОХ была повышена до уровня $>4,55$ ммоль/л. Несмотря на то что в данной группе концентрации ОХ и ХС-ЛПНП находились в пределах референсных значений, отмечена тенденция к увеличению значений показателей в сравнении с таковыми у практически здоровых детей. Вместе с тем уровни ХС-ЛПВП характеризовались снижением по сравнению с контрольной группой, что указывает на развитие дислипидемии (табл. 3).

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследовании показано, что у детей школьного возраста с ожирением зарегистрированный сывороточный уровень несфатина-1 был значимо ниже, чем у детей

Таблица 2. Характеристика липидного обмена у детей 9–15 лет ($M \pm \delta$)

Показатель	Ожирение n=32	Избыточная масса n=21	Нормальная масса n=31	P
	1	2	3	
SDS ИМТ	2,81(2,2; 3,1)	1,64 (1,4; 1,8)	0,3 (-0,3; 0,7)	1:3<0,001* 2:3<0,001*
% ЖМ	33 (30; 41)	25 (21; 28)	18 (12; 21)	1:3<0,001* 2:3<0,001*
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 $\pm$ 0,57	4,2 $\pm$ 0,65	4,03 $\pm$ 0,78	1:3=0,008* 2:3=0,130
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 $\pm$ 0,24	1,3 $\pm$ 0,27	1,4 $\pm$ 0,19	1:3=0,052 2:3=0,386
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 $\pm$ 0,49	2,4 $\pm$ 0,54	1,9 $\pm$ 0,44	1:3=0,035* 2:3=0,052

Примечание. М – среднее значение; δ – стандартное отклонение от среднего; SDS ИМТ – оценка стандартного отклонения индекса массы тела; % ЖМ – доля жировой массы тела; ХС ЛПВП/ЛПНП – холестерин липопротеидов высокой/низкой плотности. *различия статистически значимы при сравнении исследуемых групп.

Таблица 3. Содержание аполипопротеинов и несфатина у детей 9–15 лет (Ме, ДИ)

Показатель	Ожирение n=32	Избыточная масса n=21	Нормальная масса n=31	p
	1	2	3	
Аполипопротеин А1, г/л	1,7 (ДИ 1,58; 1,9)	1,73 (ДИ 1,5; 2,2)	1,93 (ДИ 1,88; 2,3)	1:3=0,039* 2:3=0,043*
Аполипопротеин В, г/л	0,83 (ДИ 0,6; 1,07)	0,69 (ДИ 0,55; 0,85)	0,68 (ДИ 0,59; 0,84)	1:3=0,021* 2:3=0,995
Несфатин-1, нг/мл	1,0* (ДИ 0,1; 10,8)	4,05 (ДИ 0,1; 15,0)	11,0 (ДИ 6,7; 21,0)	1:3=0,001* 2:3=0,001*

Примечание. Ме – медиана; ДИ – доверительный интервал; *различия статистически значимы при сравнении исследуемых групп.

с нормальной массой тела, особенно выраженное снижение установлено при наличии дислипидемии. Уровень несфатина-1 отрицательно коррелировал с ИМТ, содержанием жира в организме (%ЖМ). Отмеченное повышение аппетита может быть связано как со снижением доли АКМ, так и с низким уровнем несфатина-1 в сыворотке крови у детей с ожирением.

Обсуждение основного результата исследования

Несфатин-1 относится к недавно открытым нейропептидам. Он продуцируется нейронами ядер гипоталамуса, нейроэндокринными клетками желудочно-кишечного тракта, адипоцитами и в меньшей степени – другими видами клеток. Основные свойства несфатина-1 связывают с его анорексигенным эффектом, регуляцией пищевого поведения. Установлено его выраженное воздействие на формирование массы тела, также он влияет на моторику желудочно-кишечного тракта, участвует в регуляции углеводного и энергетического обменов, репродуктивных функций [17, 18, 19]. Недостаточная выработка несфатина-1 в организме приводит к увеличению аппетита, учащению эпизодов голода, увеличению жировых отложений и массы тела, невозможности «чувствовать насыщение» [10, 19, 20]. Полученные нами данные о взаимосвязи уровня несфатина-1 с развитием ожирения, изменениями липидного обмена и увеличением жировой компоненты тела в целом соответствуют установленным ранее фактам.

Согласно данным исследований, проведенных на детской популяции, у детей с ожирением регистрировались низкие уровни несфатина-1, также отмечалась возможная важная роль в регуляции потребления пищи [10, 12, 21] в связи с тем, что его продукция увеличивается в ответ на потребление пищи, богатой жиром. В исследовании Kim S.H. и соавт. [12] была отмечена отрицательная корреляция несфатина с хронологическим возрастом.

По данным настоящего исследования, концентрация несфатина-1 в сыворотке была статистически значимо ниже у детей с ожирением и избыточной массой тела, чем в группе с нормальной массой тела ($p < 0,001$). Установленная отрицательная взаимосвязь между уровнем несфатина-1 и ИМТ подтверждена в других исследованиях, проведенных у детей и подростков [10, 12, 21]. В нашем исследовании показано, что уровень несфатина-1 был существенно снижен у детей с дислипидемией и ожирением. Наличие отрицательной взаимосвязи между уровнем несфатина и показателями липидного обмена, долей жировой массы тела в организме указывает на важную роль этого пептида в формировании увеличенного объема жировой ткани у детей и подростков.

Роль несфатина в регуляции потребления пищи подтверждена в многочисленных исследованиях [18–24]. A. Anik и соавт. [10] не обнаружили взаимосвязи между уровнями несфатина-1 в сыворотке натощак и после приема пищи, а также предположили отсутствие кратковременного эффекта несфатина-1 в регуляции потребления пищи. Оценка взаимосвязи уровня несфатина-1 с состоянием аппетита у детей с ожирением в нашем исследовании показала наличие отрицательной корреляции между концентрацией несфатина в сыворотке крови и повышенным аппетитом (по субъективной оценке, при сборе жалоб). Вместе с тем чувство голода и увеличе-

ние аппетита может быть обусловлено не только низким уровнем несфатина, но и недостаточным уровнем активной клеточной массы (%АКМ) у детей с ожирением [25]. Полученные результаты могут указывать не только на влияние несфатина-1 на антропометрические показатели и компонентный состав тела, но и на его роль в регуляции пищевого поведения и аппетита. Необходимы дополнительные исследования, позволяющие установить роль несфатина-1 в регуляции аппетита в детской популяции.

Разумеется, роль несфатина в развитии ожирения реализуется не только через воздействие на липидный обмен, но и на углеводный [10, 12, 19, 21, 26]. В ранее проведенных исследованиях оценивались взаимосвязи несфатина-1 с уровнем глюкозы, инсулина, индексом инсулинорезистентности у детей. Статистически значимой разницы при сравнении уровней несфатина-1 среди пациентов с ожирением в отношении наличия резистентности к инсулину обнаружено не было [12, 21]. В нашем исследовании проводилось определение только уровня глюкозы. Анализ зависимости содержания несфатина в сыворотке от уровня глюкозы у детей с ожирением показал наличие средней силы прямой корреляционной связи. Однако полученные нами данные неоднозначны и требуют уточнения при проведении дальнейших расширенных исследований для установления роли несфатина-1 в метаболизме глюкозы у детей с ожирением.

В нескольких работах [23, 27, 28] показано значение несфатина в патогенезе нарушений функций сердечно-сосудистой системы, устойчивости к стрессу, развитию депрессии во взрослой популяции. О.Н. Ковалева и соавт. [26] обнаружили, что уровень несфатина-1 в сыворотке здоровых взрослых был значимо ниже, чем у пациентов с гипертонической болезнью. При анализе уровней несфатина-1 у пациентов с избыточной массой и ожирением нами было выявлено значительное повышение концентрации несфатина (до 25,1 нг/мл) в группе детей с жалобами на периодическое повышение АД. На момент проведения исследования ни один из этих пациентов не имел установленного диагноза артериальной гипертензии. Ввиду незначительного числа таких детей мы не можем сделать вывод о взаимосвязи повышения АД с уровнем несфатина-1 в сыворотке крови. Также обращает внимание, что не у всех школьников, отметивших периодические подъемы АД, были зарегистрированы аномальные уровни несфатина-1. Установленные на взрослой популяции взаимосвязи уровня несфатина-1, ожирения и повышения артериального давления в педиатрической практике изучены недостаточно [21].

При наличии плейотропных эффектов авторы считают клинически наиболее значимым участие несфатина-1 в развитии метаболического синдрома, включающего в себя прежде всего ожирение, нарушения липидного обмена и артериальную гипертензию [17, 26, 29].

Также часть исследователей рассматривают несфатин-1 как потенциальный препарат в фармакотерапии ожирения [19, 22].

Резюме дополнительного результата исследования

Анализ результатов биоимпедансометрии у школьников показал, что у детей с избыточной массой тела

и ожирением компонентный состав тела характеризуется увеличением доли жировой массы тела на фоне снижения активной клеточной массы. Установлено наличие прямо пропорциональной зависимости между ИМТ и %ЖМ. Показатели липидного обмена у детей с ожирением существенно не отличались от нормальных значений, однако в данной группе пациентов выявлены признаки дислипидемии. Концентрация переносчиков ХС-ЛПВП – апоА-1 снижалась, а содержание переносчика ХС-ЛПНП – апоВ увеличивалась.

Обсуждение дополнительного результата исследования

Проведение биоимпедансного анализа тканевых компонентов по их процентному содержанию в организме позволило исключить влияние существенной разницы в массе тела в возрастных группах. Установленная взаимосвязь между значениями ИМТ и %ЖМ подтверждает информативность определения процентного содержания жира в качестве дополнительного критерия диагностики ожирения у детей и подростков.

В детском возрасте ожирение в основном обусловлено избыточным уровнем поступления калорий в сочетании с низким уровнем физической активности [2–6, 30]. Перераспределение компонентного состава тела у детей и подростков с ожирением приводит к повышению процентного содержания ЖМ и снижению доли АКМ. Показатель %АКМ дает интегральную оценку как уровня метаболической активности организма, являясь значимой характеристикой интенсивности обменных процессов, так и позволяет судить об уровне двигательной активности [31]. Использование биоимпедансометрии в качестве дополнительного метода диагностики ожирения у детей рекомендовано Федеральными клиническими рекомендациями [2] и является целесообразным для детальной оценки компонентного состава тела, степени развития мускулатуры и мониторинга показателей в динамике [3, 5].

Несмотря на относительно небольшую длительность заболевания, у четверти школьников с ожирением установлены патологические изменения липидного профиля. Появление признаков дислипидемии является основой для дальнейшего формирования осложнений и коморбидной патологии. Исследование липидного обмена должно проводиться всем детям с ожирением в процессе обследования и лечения на этапе первичного звена здравоохранения [2, 3]. Это позволит комплексно подходить к профилактике и лечению избыточной массы тела, а также своевременно выявлять метаболические нарушения.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с формированием выборки: небольшой размер выборки и возрастные ограничения. При формировании выборки в исследование не попали дети младше 9 и старше 15 лет, что не позволяет получить полноценное представление о распределении концентрации изученного полипептида и экстраполировать полученные результаты на всю популяцию детей. Проведение биоимпедансометрии в детском возрасте имеет ряд ограничений, обусловленных отсутствием нормативных показателей для детей и подростков [5, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль несфатина в регуляции аппетита, метаболизма липидов и глюкозы, а также его воздействие на формирование массы тела были неоднократно показаны в исследованиях. Немногочисленные исследования, проводимые на детской популяции, свидетельствуют о наличии ассоциаций между уровнем несфатина-1 и ИМТ, отмечалась возможная важная роль в регуляции потребления пищи и участия полипептида в регуляции углеводного обмена. Вместе с тем до настоящего времени не определены референсные интервалы несфатина у детей. Малоизучены роль несфатина в регуляции аппетита у детей, а также его взаимосвязи при ожирении и повышении артериального давления в детском возрасте.

Нами установлены уровни концентрации несфатина у детей с ожирением и нормальной массой тела. Выявленные нарушения липидного обмена коррелируют с выраженным снижением уровня несфатина-1 при ожирении в детском возрасте. В то же время у детей с избыточной массой тела показатели липидного обмена не были изменены, а содержание несфатина-1 снижено, но в меньшей степени, чем при ожирении. Получены данные об отрицательной взаимосвязи концентрации несфатина-1 в сыворотке с ИМТ, долей жировой массы и аппетитом. Отмеченное повышение аппетита может быть связано как со снижением доли АКМ, так и с низким уровнем несфатина-1 в сыворотке крови у детей с ожирением. Это дает основание полагать, что наряду с известной ключевой ролью несфатина в регуляции пищевого поведения и аппетита он также влияет на антропометрические показатели у детей, прежде всего связанные с накоплением избыточной жировой массы и может рассматриваться как потенциальный маркер развития ожирения у детей. Приведены сведения об аномально высоких уровнях несфатина у детей с ожирением и жалобами на повышения АД, однако обнаруженные изменения требуют дальнейшего подтверждения с увеличением числа обследуемых. Полученные нами результаты обосновывают необходимость дальнейшего исследования с целью уточнения референсных интервалов концентрации несфатина-1 у детей, определения прогностического значения данного параметра при ожирении на выборках большего размера.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Базарный В.В. – концепция исследования, написание текста; Ануфриева Е.В. – дизайн исследования, сбор и анализ полученных данных, написание текста; Максимова А.Ю. – обработка материала, анализ полученных данных; Полушина Л.Г. – обработка материала; Ковтун О.П. – концепция исследования, написание текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
2. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. / Под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А. — М.: Практика; 2014. [Dedov II, Peterkova VA, editors. *Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii (protokoly) povedeniy u detey s endokrinnymi zabolevaniyami*. Moscow: Praktika; 2014. (In Russ.)]
3. Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество по профилактике неинфекционных заболеваний, Ассоциация детских кардиологов России. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. — М.: Практика; 2015. [Rossiyskaya assotsiatsiya endokrinologov, Rossiyskoe obshchestvo po profilaktike neinfektsionnykh zabolevaniy, Assotsiatsiya detskikh kardiologov Rossii. *Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detey i podrostkov*. Moscow: Praktika; 2015. (In Russ.)]
4. Карпушкина А.В., Панкратова М.С. Стратегия профилактики ожирения среди детей школьного возраста (обзор литературы). // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62. — №2. — С. 52-60. [Karpushkina AV, Pankratova MS. Strategy for obesity prevention among school-age children (literature review) *Problems of endocrinology*. 2016;62(2):52-60. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20162252-60>
5. Алимова И.Л. Перспективы применения в педиатрической практике Федеральных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков». // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2015. — Т. 60. — №1. — С. 66-70. [Alimova IL. Prospects for using the Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Obesity in Children and Adolescents in pediatric practice. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;60(1):66-70. (In Russ.)]
6. Мартынова И.Н., Винярская И.В. Оптимизация лечебно-профилактической помощи детям с ожирением в условиях детской поликлиники. // Российский педиатрический журнал. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 276-282. [Martynova IN, Vinyarskaya IV. Development and evaluation of the effectiveness of the health school for children with obesity under the conditions of the child polyclinic. *Russian journal of pediatrics*. 2017;20(5):276-282. (In Russ.)] doi: [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20\(5\)-276-282](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20(5)-276-282)
7. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Мельникова И.Ю. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы. // Вопросы современной педиатрии. — 2017. — Т. 16. — №5. — С. 399-405. [Netrebenko OK, Ukraintsev SE, Melnikova IY. Ozhireniye u detey: novyye kontseptsii i napravleniya profilaktiki. *Obzor literatury*. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2017;16(5):399-405. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1804>
8. Логвинова О.В., Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., и др. Современные представления о патогенезе ожирения и новых подходах к его коррекции. // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15. — №2. — С. 11-16. [Logvinova OV, Poydasheva AG, Bakulin IS, et al. Modern concepts of the pathogenesis of obesity and new approaches to its correction. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):11-16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET9491>
9. Howick K, Griffin BT, Cryan JF, Schellekens H. From Belly to Brain: Targeting the Ghrelin Receptor in Appetite and Food Intake Regulation. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18020273>
10. Anik A, Catli G, Abaci A, et al. Fasting and postprandial levels of a novel anorexigenic peptide nesfatin in childhood obesity. *J PediatrEndocrinolMetab*. 2014;27(7-8):623-628. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0475>
11. Ayada C, Toru Ü, Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia*. 2015;19(1):4-10.
12. Kim SH, Ahn MB, Cho WK, et al. The relation of serum nesfatin-1 level with anthropometric and metabolic parameters in children and adolescents: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(19):e15460. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015460>
13. Kuyumcu A, Kuyumcu MS, Ozbay MB, et al. Nesfatin-1: A novel regulatory peptide associated with acute myocardial infarction and Mediterranean diet. *Peptides*. 2019;114:10-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.04.003>
14. Schalla MA, Stengel A. Current Understanding of the Role of Nesfatin-1. *J Endocr Soc*. 2018;2(10):1188-1206. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00246>
15. Who.int [Internet]. Growth reference 5-19 years.BMI-for age (5-19years) [cited 2019 May 15]. Available from: https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/.
16. Ковтун О.П., Ануфриева Е.В., Неупокоева Л.Ю. Особенности компонентного состава тела у детей и подростков с избыточной массой и ожирением. // Уральский медицинский журнал. — 2019. — №6. — С. 104-109. [Kovtun OP, Anufrieva EV, Neupokoeva LY. Body component composition features of children with overweight and obesity. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2019;(6):104-109. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.06.36>
17. Dore R, Levata L, Lehnert H, Schulz C. Nesfatin-1: functions and physiology of a novel regulatory peptide. *J Endocrinol*. 2017;232(1):R45-R65. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0361>
18. Oh IS, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*. 2006;443(7112):709-712. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05162>
19. Khalili S, Shekari Khaniani M, Afkhami F, Mansoori Derakhshan S. NUCB2/Nesfatin-1: A Potent Meal Regulatory Hormone and its Role in Diabetes. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2017;18(2):105-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2016.10.003>
20. Stengel A, Taché Y. Role of Brain NUCB2/nesfatin-1 in the Regulation of Food Intake. *Curr Pharm Des*. 2013;19(39):6955-6959. doi: <https://doi.org/10.2174/138161281939131127125735>
21. Abaci A, Catli G, Anik A, et al. The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *PediatrDiabetes*. 2013;14(3):189-195. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12009>
22. Finelli C, Rossano R, Padula MC, et al. Nesfatin Role as Possible New Anti Obesity Treatment. *J Obes Weight Loss Ther*. 2014;04(03). doi: <https://doi.org/10.4172/2165-7904.1000228>
23. Schalla MA, Unniappan S, Lambrecht NWG, et al. NUCB2/nesfatin-1 - Inhibitory effects on food intake, body weight and metabolism. *Peptides*. 2020;128:170308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170308>
24. Ramesh N, Gawli K, Pasupuleti VK, Unniappan S. Metabolic and Cardiovascular Actions of Nesfatin-1: Implications in Health and Disease. *Curr Pharm Des*. 2017;23(10):1453-1464. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612823666170130154407>
25. Герасимчук О.А., Гирш Я.В. Композиционный состав тела у детей и подростков с ожирением. // Трансляционная медицина. — 2019. — Т. 6. — №1. — С. 51-57. [Gerasimchuk OA, Girsh YaV. Compositional composition of the body in obese children and adolescents. *TranslationalMedicine*. 2019;6(1):51-57. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2019-6-1-51-57>
26. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.Б., Иванченко С.В., Гончарь А.В. Несфатин-1 и особенности липидного профиля у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2016. — №26. — С.44-47. [Kovalyova ON, Ashcheulova TV, Ivanchenko SV, Gonchar AV. Nesfatin-1 and lipid profile peculiarities in hypertensive patients with obesity and overweight. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2016;(26):44-47. (In Russ.)]
27. Weibert E, Hofmann T, Stengel A. Role of nesfatin-1 in anxiety, depression and the response to stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;100:58-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.037>
28. Imbrogno S, Angelone T, Cerra MC. Nesfatin-1 and the Cardiovascular System: Central and Pheripheral Actions and Cardioprotection. *CurrDrugTargets*. 2015;16(8):877-883. doi: <https://doi.org/10.2174/1389450116666150408101431>
29. Tekin T, Cicek B, Konyaligil N. Regulatory Peptide Nesfatin-1 and its Relationship with Metabolic Syndrome. *Eurasian J Med*. 2019;51(3):280-284. doi: <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2019.18420>

30. Петеркова В.А., Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г., и др. Оценка показателей физического развития в детском возрасте. // Медицинский совет. — 2016. — №7. — С. 28-35. [Peterkova VA, Taranushenko TE, Kiseleva NG., et al. Evaluation of child growth status. *Medical Council*. 2016;(7):28-35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-28-35>

31. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., Николаев Д.В. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. — М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2014. [Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA, Nikolaev DV. *Bioimpedansnoye issledovaniye sostava tela naseleniya Rossii*. Moscow: RIO TSNII OIZ; 2014. (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Ануфриева Елена Владимировна**, к.м.н. [**Elena V. Anufrieva**, MD, PhD]; адрес: Россия, 620014 г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina street, 620014 Yekaterinburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2727-2412>; eLibrary SPIN: 9572-7395; e-mail: elena@list.ru

Базарный Владимир Викторович, д.м.н., профессор [Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>; eLibrary SPIN:4813-8710; e-mail: vlad-bazarnyi@yandex.ru

Максимова Арина Юрьевна [Arina Yu. Maksimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8412-4315>; eLibrary SPIN: 6921-2766; e-mail: oreshkek92@list.ru

Полушина Лариса Георгиевна, к.м.н. [Larisa G. Polushina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>; eLibrary SPIN: 4391-5873; e-mail: polushina-larisa@bk.ru

Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., профессор [Olga P. Kovtun, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; eLibrary SPIN: 9919-9048; e-mail: usma@usma.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Базарный В.В., Ануфриева Е.В., Максимова А.Ю., Полушина Л.Г., Ковтун О.П. Сывороточный несфатин у детей с избыточной массой тела и ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 200-207. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12075>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bazarnyi VV, Anufrieva EV, Maksimova AY, Polushina LG, Kovtun OP. Serum nesfatin in overweight and obese children. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):200-207. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12075>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОРРЕКЦИИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ ПРИ МОДЕЛИРОВАННОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

© К.О. Таримов, М.В. Субботкин, А.А. Куланова, В.И. Петренко, А.В. Кубышкин, И.И. Фомочкина, Т.П. Макалиш, Е.Ю. Зяблицкая, Ю.И. Шрамко*

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Обоснование. Метаболический синдром (МС) обуславливает риск развития таких серьезных заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые катастрофы. Своевременная и адекватная коррекция МС может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний и диабета.

Цель. Исследование влияния развития МС и препаратов для его коррекции на морфофункциональное состояние сердечной мышцы и крупных сосудов.

Методы. Проведен сравнительный анализ морфофункциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе на фруктозной модели МС у зрелых (n=32) и молодых (n=50) крыс линии Wistar и его коррекции. Длительность кормления фруктозой составила 24 недели для молодых и 16 недель для зрелых животных в силу их различной устойчивости к развитию модели МС. Для коррекции МС использовали следующие препараты: ресвератрол, Стильбеновый концентрат в дозе 2 мг/кг, Фэнокор – 1 мл/кг, азилсартан – 1 мг/кг. В течение эксперимента проводилось измерение артериального давления (АД), массы тела и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у экспериментальных животных. Затем, после эвтаназии, проводилось исследование срезов сердца и аорты экспериментальных крыс с помощью световой микроскопии.

Результаты. При МС у зрелых самцов крыс развиваются морфологические изменения в стенке сердца, имеющие характер избирательного и первичного поражения сосудов и вторичного – сердечной мышцы. В аорте выявлены признаки повреждения эндотелия, имбибиции стенки включениями липидной природы, разволокнение фиброэластического каркаса. Особенностью молодых животных в ответ на моделирование МС является компенсация функциональных нарушений при выраженных изменениях в структуре крупных сосудов. Наибольший эффект нормализации морфофункциональных показателей у зрелых животных оказывают препараты полифенолов. При коррекции МС ресвератролом и Фэнокором отсутствовало стромально-сосудистое ожирение сердца, а также имела место нормализация строения среднего слоя стенки аорты. У молодых животных применение азилсартана и Стильбенового концентрата с 14-й недели эксперимента также приводило к компенсации повреждения сосудов и нарушений гемодинамики.

Заключение. Для коррекции проявлений МС в сердечно-сосудистой системе у зрелых крыс наиболее эффективны препараты ресвератрол и Фэнокор, а у молодых – азилсартан и Стильбеновый концентрат в случае раннего применения

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; миокард; ресвератрол; азилсартан.

COMPARATIVE ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS' CORRECTION IN A SIMULATED METABOLIC SYNDROME

© Cyril O. Tarimov, Michail V. Subbotkin, Alina A. Kulanova, Vitalina I. Petrenko, Anatoliy V. Kubyshevskiy, Iryna I. Fomochkina, Tatyana P. Makalish, Yevgeniya Yu. Zyablitskaya, Iuliana I. Shramko*

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

BACKGROUND: Metabolic syndrome (MS) causes the risk of serious diseases development e.g. type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disasters. Timely and adequate correction of MS can reduce the risk of heart disease and diabetes

AIM: To investigate the development of MS and drugs for its correction on the morphofunctional state of the heart muscle and large blood vessels.

MATERIALS AND METHODS: A comparative analysis of morphofunctional disorders in the cardiovascular system on the fructose model of MS and its correction in adult (n=32) and young (n=50) Wistar rats was performed. The duration of fructose feeding was 24 weeks for young animals and 16 weeks for Mature animals due to their different resistance to the development of the MS model. To correct MS, the following drugs were used: resveratrol, Stilbene concentrate in a dose of 2 mg/kg, Fenokor – 1 ml/kg, azilsartan – 1 mg/kg. During the experiment, blood pressure (BP), body weight, and heart rate (HR) were measured in experimental animals. Then, after euthanasia, sections of the heart and aorta of experimental rats were examined using light microscopy.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: In MS, adult male rats developed morphological changes in the heart wall, which were primary vascular damage, and secondary – myocardial injury. In the aorta, signs of endothelial damage, lipid imbibition, and fibroelastic scaffolding were revealed. A specificity of young animals' response to MS was functional compensation with pronounced changes in the structure of large vessels. The greatest effect of normalization of morphofunctional indicators in mature animals is provided by preparations of polyphenols. When MS was corrected with Resveratrol and Fenocor, there was no obese fibrous stroma of the heart, and there was also a normalization of the structure of the middle layer of the aortic wall. In young animals, the use of Azilsartan and Stilbene concentrate from 14th week of the experiment also led to compensation of vascular damage and hemodynamic disorders.

CONCLUSION: To correct the manifestations of MS in the cardiovascular system in mature rats, the most effective drugs are resveratrol and Fenocor, and in young rats – azilsartan and Stilbene concentrate in the case of early use.

KEYWORDS: *metabolic syndrome; myocardium; resveratrol; azilsartan.*

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема метаболического синдрома (МС) как ключевого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является одной из приоритетных в современной фундаментальной и клинической медицине [1, 2]. Главными звеньями патогенеза МС в настоящее время считают абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность [3]. Совместные механизмы глюкозотоксичности, липотоксичности, воспаления и оксидативного стресса при развитии МС лежат в основе взаимосвязей между резистентностью к инсулину и дисфункцией эндотелия, которые способствуют прогрессии, утяжелению состояния и развитию метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5, 6]. Коррекция системного окислительного стресса, как одного из наиболее важных механизмов развития МС, представляет несомненный интерес. В этом отношении хорошо зарекомендовали себя полифенольные продукты переработки винограда. Так, исследованиями [7] проанализировано и подтверждено антиоксидантное действие ресвератрола. В исследовании [8] подтвердили антиоксидантное действие препарата Фэнэкор, в частности, его кардио- и цитопротективный эффекты при тканевой гипоксии миокарда. Также в настоящее время особый интерес представляет изучение пероксисом пролифератор-активируемых рецепторов типа гамма (PPAR-γ), группы внутриядерных рецепторов, ответственных за обменные процессы в клетке. Уровень их экспрессии достоверно коррелирует с чувствительностью жировых клеток к инсулину. В качестве одного из перспективных современных направлений патогенетической коррекции МС рассматривается применение агонистов PPAR-γ. Этим эффектом обладают в том числе и блокаторы рецепторов ангиотензина 1-типа (БРА-1), в частности, азилсартан, чей кардиометаболический и антигипертензивный эффект был подтвержден в исследовании [9].

Как известно, в настоящее время наблюдается омоложение абдоминального ожирения и МС [10] и развитие соответствующих сердечно-сосудистых осложнений (в том числе и артериальной гипертензии) в более раннем возрасте. Между тем наблюдается дефицит исследований коррекции этих осложнений, в том числе и препаратами сартанового ряда. Имеющиеся работы носят рекомендательный характер. Так, [11] предполагают, что одной из клинических ниш сартанов должна быть впервые возникшая АГ у молодых соматически неотяженных пациентов, которая требует назначения антиги-

пертензивных средств в режиме монотерапии. Многие исследования проведены на пациентах зрелого и пожилого возраста [12].

С учетом сложности патогенеза МС и задействования множества звеньев патологического каскада представляется актуальным сравнительное исследование целесообразности применения препаратов разных фармакологических групп, имеющих разнонаправленный механизм действия с целью изучения возможности коррекции МС и его проявлений на морфофункциональном уровне.

ЦЕЛЬ

Исследование влияния развития МС и препаратов для его коррекции на морфофункциональное состояние сердечной мышцы и крупных сосудов.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено интервенционное одноцентровое проспективное выборочное контролируемое рандомизированное исследование без ослепления. Рандомизация проводилась блочным методом со стратификацией по возрасту согласно рекомендациям [13, 14].

Критерии соответствия

Критерии включения. Исследование выполнено на крысах линии Wistar (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биоорганической химии», Филиал питомник «Пушино» им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук). Включались молодые (возраст 3–6 месяцев) и зрелые (возраст 9–12 мес) белые крысы мужского пола категории SPF (Specific Pathogen Free).

Критерии невключения. Животные с исходно большой массой тела (более 200 г для молодых и более 450 г для зрелых крыс) не включались в исследование.

Критерии исключения: не применялись.

Условия проведения

Исследования проводились на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГА-ОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Продолжительность исследования

Эксперимент проведен в весенне-летний период 2018 г. – с марта по июнь включительно – для группы зрелых крыс, общей длительностью эксперимента в данной группе 16 недель, для группы же молодых крыс этот период составил 24 недели – с марта по август включительно. Промежуточные контрольные точки в обеих группах крыс включали в себя взвешивание, измерение АД и ЧСС, а также глюкометрию крови из хвостовой вены. Промежуточные контрольные точки в группе зрелых крыс проводились в следующие сроки: до начала кормления фруктозным кормом – 4 недели кормления – 8 недель – 12 недель – 16 недель. Промежуточные контрольные точки в группе молодых крыс проводились в следующие сроки: до начала кормления фруктозным кормом – 4 недели кормления – 8 недель – 11 недель – 14 недель – 16 недель – 18 недель – 19 недель – 24 недели. После эвтаназии животных в конце эксперимента проводился забор морфологического материала и последнее измерение гликемии. Последующий морфологический анализ с морфометрическим и статистическим подсчетом выполнялся в течение 2 месяцев (период сентябрь-октябрь).

Описание медицинского вмешательства

Эксперимент выполнен на двух возрастных группах крыс: молодых и зрелых. В качестве модели МС использовали модель кормления твердым кормом с 60% содержанием фруктозы. Длительность кормления фруктозой составила 24 недели для молодых и 16 недель для зрелых животных в силу их различной устойчивости к развитию модели МС [15]. Длительное кормление животных подобным кормом приводит к нарушению углеводного обмена и развитию классических симптомов МС: гипергликемии и нарушения толерантности к глюкозе, гиперлипидемии и повышению АД, а также нарушению регуляции ренин-ангиотензиновой системы [16]. Данная модель приводит к изменениям, которые описаны в целом ряде источников как наиболее соответствующие критериям МС у человека [17].

Для оценки возможности применения в качестве препаратов коррекции МС использовались две группы препаратов: полифенольная группа – препараты на основе ресвератрола и сартаны нового поколения – Азилсартана медоксомил. Нам представилось актуальным исследование особенностей кардиопротективного действия сартанов у молодых животных. Также мы включили в группы молодых животных исследование воздействия Стильбенного концентрата в разные сроки назначения как с целью сравнения эффектов времени воздействия полифенолов, так и сравнения с эффектами азилсартана. В группе зрелых животных нашей целью было сравнить эффекты продуктов с разной концентрацией полифенолов. Препараты на основе ресвератрола (Natural Resveratrol, Now Foods США) и Стильбенный концентрат (ООО «РЕССФУД», РФ) использовались в рекомендуемой дозе в перерасчете на ресвератрол 2 мг/кг (FDA, Российский центр надзора за пищевыми продуктами), Фэнокор (безалкогольный виноградный пищевой концентрат, ООО «РЕССФУД», РФ ТУ 9168-003-1149102052978-14.) – 1 мл/кг. Азилсартан (Эдарби, Япония) использовался в рекомендуемой дозе

1 мг/кг. Препараты вводили с помощью желудочного зонда 1 раз в сутки в виде готового раствора с 5-й недели кормления фруктозой зрелым крысам (Natural Resveratrol и Фэнокор) и с 14-й и 19-й – молодым (Стильбенный концентрат). Азилсартан вводился молодым животным по описанной методике с 14-й недели кормления фруктозой.

Данную коррекцию модели МС осуществляли длительно, до выведения животных из эксперимента. Разный срок коррекции – более длительный срок в группе зрелых и более быстрый в группе молодых – был обусловлен наличием возрастных особенностей и разной скоростью метаболизма. Разная длительность коррекции внутри группы молодых проводилась с целью определения наиболее оптимальной длительности коррекции испытуемым экспериментальным концентратом.

В промежуточных контрольных точках (см. раздел «Продолжительность исследования») в обеих возрастных группах экспериментальных животных проводилось измерение артериального давления (АД), массы тела и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Эвтаназию проводили по завершении эксперимента путем ингаляции 96% диэтилового эфира. После эвтаназии проводилось исследование срезов сердца и аорты экспериментальных крыс с помощью световой микроскопии.

Основной исход исследования

При использовании рекомендованных препаратов основными исходами стали стабилизация уровня АД и снижение явлений фиброза в обеих возрастных группах экспериментальных животных.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительными исходами при коррекции МС являлись изменение толщины интимы и мышечного слоя аорты, а также содержания стромальных элементов в сердце экспериментальных животных. Кроме того, к дополнительным исходам мы отнесли наличие/отсутствие (и степень выраженности при наличии) качественных нарушений в морфологическом строении исследуемых тканей.

Анализ в подгруппах

Животные были разделены в зависимости от возраста на 2 группы. Часть животных из каждой возрастной группы была оставлена интактной (контрольные группы). Оставшиеся были переведены на диету с 60% содержанием фруктозы до окончания эксперимента. Крысы на фруктозной диете были разделены в зависимости от дальнейшего ведения.

Эксперимент выполнен в следующих группах и подгруппах исследований.

- 1 группа – молодые крысы (возраст 3–6 месяцев, масса 180–200 г, n=50). Она включала 5 подгрупп животных по 10 особей в каждой:
 1. контроль – интактные крысы (ИК);
 2. МС – Фруктозная диета на протяжении 24 недель без медикаментозной терапии;
 3. (МС+СК14) – фруктозная диета + Стильбенный концентрат с 14-й недели;

4. (MC+A) – фруктозная диета + азилсартан – с 14-й недели;
 5. (MC+CK19) – фруктозная диета + Стилбенный концентрат с 19-й недели.
- II группа – зрелые крысы (возраст 9–12 месяцев, масса 420–450 г, n=32). Она включала 4 подгруппы животных по 8 особей в каждой:
 1. контроль – интактные крысы (ИК);
 2. MC – фруктозная диета на протяжении 16 недель без медикаментозной терапии;
 3. (MC+R) – фруктозная диета + Natural Resveratrol с 5-й недели кормления фруктозой;
 4. (MC+Ф) – фруктозная диета + Фэнокор с 5-й недели кормления фруктозой.

Методы регистрации исходов

Для подтверждения развития MC использовали критерии Международной диабетической федерации [18], согласно которым центральными признаками MC являются висцеральное ожирение в сочетании с любыми двумя из следующих факторов: гипергликемия, увеличение уровня триглицеридов, снижение содержания липопротеидов высокой плотности, артериальная гипертензия, что соотносится с признаками MC у крыс [19]. Учитывая данные из источников [19, 20], мы считали подтвержденным диагноз MC у экспериментальных животных при превышении массы тела на 20% по сравнению с интактной группой в сочетании с достижением уровня глюкозы у молодых животных 6,7 ммоль/л, у зрелых – 7,5 ммоль/л и уровня АД у молодых 165/50 мм рт. ст., а у зрелых животных – 170/55 мм рт. ст.

Измерение АД и ЧСС у экспериментальных животных проводили при помощи полиграфа MP150, производства фирмы BIOPAC Systems, Inc. (США).

Пробоподготовку для общей морфологии проводили по стандартной методике [21]. Для препаровки использовали вырезную станцию LEEC Ltd. Вырезанные фрагменты сердца и аорты размерами 1x1x1 см для световой микроскопии фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина (Leica, Германия) на протяжении не более 18 ч с последующей стандартной проводкой и пропитыванием парафином в процессоре LOGOS (Mielstone, Италия) по протоколу overnight согласно рекомендации производителя. Для заключения в парафин и изготовления блоков использовали заливочную станцию Leica EG 1150 H (Leica, Германия). На автоматическом микротоме Leica RM 2255 (Leica, Германия) делали парафиновые срезы 4–5 мкм. Срезы контрастировали набором для окраски гематоксилином Джилла и эозином компании «БиоВитрум» (Россия) согласно инструкции. Микрофотографии получали, используя микроскоп Leica DM2000, световой микроскоп Olympus CX-41 и гистосканер Aperio Leica Scan Scope CS2 (Leica, Германия) при увеличениях 100x и 400x.

В полученных срезах сердца и аорты проводили исследование гистологической структуры тканей, морфометрию толщины интимы и мышечного слоя аорты (мкм) с помощью программы Aperio ImageScope [v12.3.2.8013], 40x увеличение, оценку паренхиматозно-стромального соотношения в сердце осуществляли при рабочем увеличении $\times 200$ по стандартизированной схеме [22]. Также проведен сравнительный анализ с качественным

представлением результатов гистологического исследования тканей сердечно-сосудистой системы крыс с моделированным MC при его коррекции различными препаратами. В выборе методик и показателей для оценки развития MC и эффективности его коррекции мы руководствовались исследованиями [8, 23], где были описаны качественные гистологические и количественные морфометрические изменения в сердечно-сосудистой системе при MC в сравнительном аспекте.

Этическая экспертиза

Эксперимент выполнен с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации и согласно основным правилам содержания и ухода за экспериментальными животными, данным в Приказе Минздрава России №708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации» и одобренным комитетом по этике ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» (протокол № 1 от 17 января 2018 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался и оценивался эмпирически, исходя из ранее проведенных исследований. При проведении экспериментальных исследований использовали небольшое число животных в группах в соответствии с принципом reduction (уменьшение количества животных), представленным в «The Principles of Human Experimental Technique» W.M.S.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ полученных данных обрабатывался с помощью программы Statistica 10.0 с использованием параметрических (Т-критерия Стьюдента) и непараметрических критериев (W-критерий Вилкоксона). Количественные данные представлялись в стандартных приложениях MS Word Excel в виде средних величин (M). Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты исследования

В исследовании использовались 64 крысы с моделированным MC (из них 40 молодых животных в возрасте 3–6 месяцев и 24 зрелых животных в возрасте 9–12 месяцев) и 18 интактных крыс (из них 10 молодых животных в возрасте 3–6 месяцев и 8 зрелых животных в возрасте 9–12 месяцев). В нашем эксперименте MC был диагностирован у 100% крыс – фруктозных моделей в группе зрелых крыс на 8 неделе ± 1 сутки, а в группе молодых – на 14 неделе ± 1 сутки на основании вышеперечисленных критериев. Перед началом эксперимента проводились анализ выборки на однородность и оценка состоятельности перед включением в исследование. При данном анализе была определена однородность выборки в каждой подгруппе по исходным показателям веса и уровня глюкозы. Проверка нормальности распределения данных в выборках исследовалась специализированным разделом «проверка нормальности» приложения статистической программы StatPlus. При анализе на нормальность наблюдалось нормальное распределение данных, отклонений не наблюдалось.

Основные результаты исследования

Морфология основных компонентов сердца у крыс в начале эксперимента была типичной для млекопитающих животных и человека. Эндокард представлен эндотелием, лежащим на базальной мембране; миокард представлен преимущественно сократительными кардиомиоцитами, хорошо васкуляризован (рис. 1).

У крыс выбранных возрастных групп *гистологическое строение аорты было сходным и соответствовало* общим представлениям о морфологии сосудов эластического типа у млекопитающих животных и человека (рис. 2А).

Аорта имела выраженную интиму, включающую эндотелий, лежащий на базальной мембране, соединительнотканый субэндотелиальный слой с обилием эластических волокон и внутреннюю эластическую мембрану (рис. 2А). Развитая *средняя оболочка* (рис. 2В) с окончаниями эластическими мембранами, отдельными эластическими и ретикулярными волокнами, гладкомышечными элементами, фибробластами представляет главную структурную основу эластических свойств аорты, это наибольший по толщине слой.

Адвентициальный наружный слой стенки – это мягкий каркас, имеющий волокна различного типа, миелиновые и безмякотные нервные элементы, *vasa vasorum* (рис. 2А). Такое строение отражает высокие функциональные резервы для растяжения стенки аорты в систолу и сокращения в диастолу с целью обеспечения непрерывного кровотока и коррекции гемодинамического удара левого желудочка.

Для молодых особей с моделью МС более характерно *повреждение предсердий* – разволокнение пучков кардиомиоцитов, повреждение эндокарда и эндотелия сосудов (рис. 3А). Эндокард и эндотелий в большинстве образцов утолщены, отечны.

В группе молодых животных с МС в эндокарде часто встречаются крупные *симпатические узлы* (рис. 3С) в качестве самостоятельных образований. Они состоят из нескольких десятков нейронов, на каждый из которых

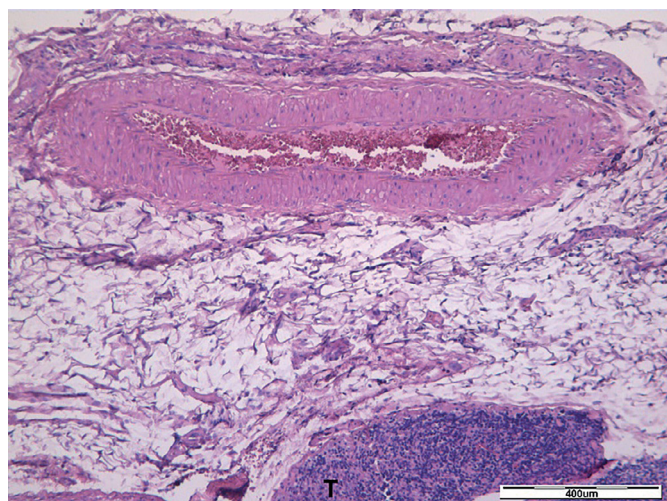


Рисунок 2А. Фрагменты аорты самца крысы интактной группы. Парафиновые срезы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х.

Примечание. Аорта (все слои стенки), снизу фрагмент тимуса (Т).

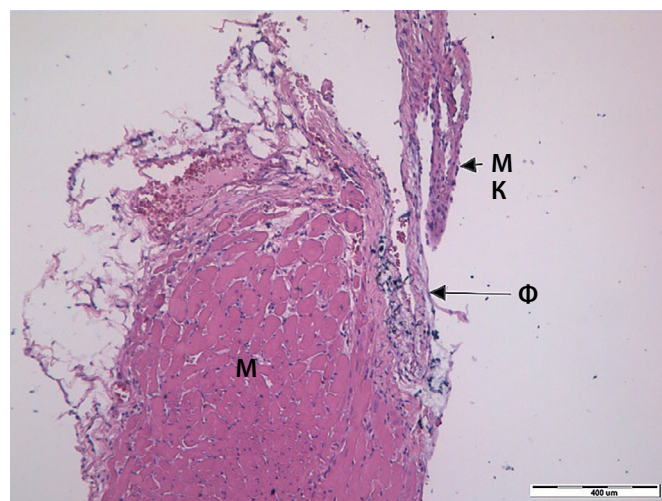


Рисунок 1. Фрагмент сердца самца крысы интактной группы в возрасте 9–10 месяцев. Парафиновые срезы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х.

Примечание. Фрагмент миокарда (М), фиброзное кольцо (Ф) и митральный клапан (МК).

конвергируют терминалы множества преганглионарных волокон, подходящих к узлу. Узел покрыт тонкой соединительнотканной капсулой, состоит из крупных светлых мультиполярных эффекторных нейронов с множеством отростков, тела этих нейронов покрыты мелкими сателлитными клетками нейроглии. Эти мантийные глиоциты формируют почти сплошной слой. Также обращают на себя внимание мелкие нейроны с базофильными ядрами, содержащие цитоплазматические гранулы интенсивно фиолетового цвета, описанные как мелкие гранулосодержащие клетки (МГС-нейроны), имеющие включения норадреналина, дофамина или серотонина.

У зрелых крыс при моделировании МС при увеличении 400х объектива в некоторых участках *миокарда* обнаружены явления стаза и периваскулярного отека с выходом форменных элементов крови из просвета сосудов.



Рисунок 2В. Фрагменты аорты самца крысы интактной группы. Парафиновые срезы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х.

Примечание. Эластический каркас средней оболочки аорты крысы возраста 9 месяцев, 7–8 слоев эластических мембран в виде эозинфильных полос на продольном срезе (указаны стрелками).

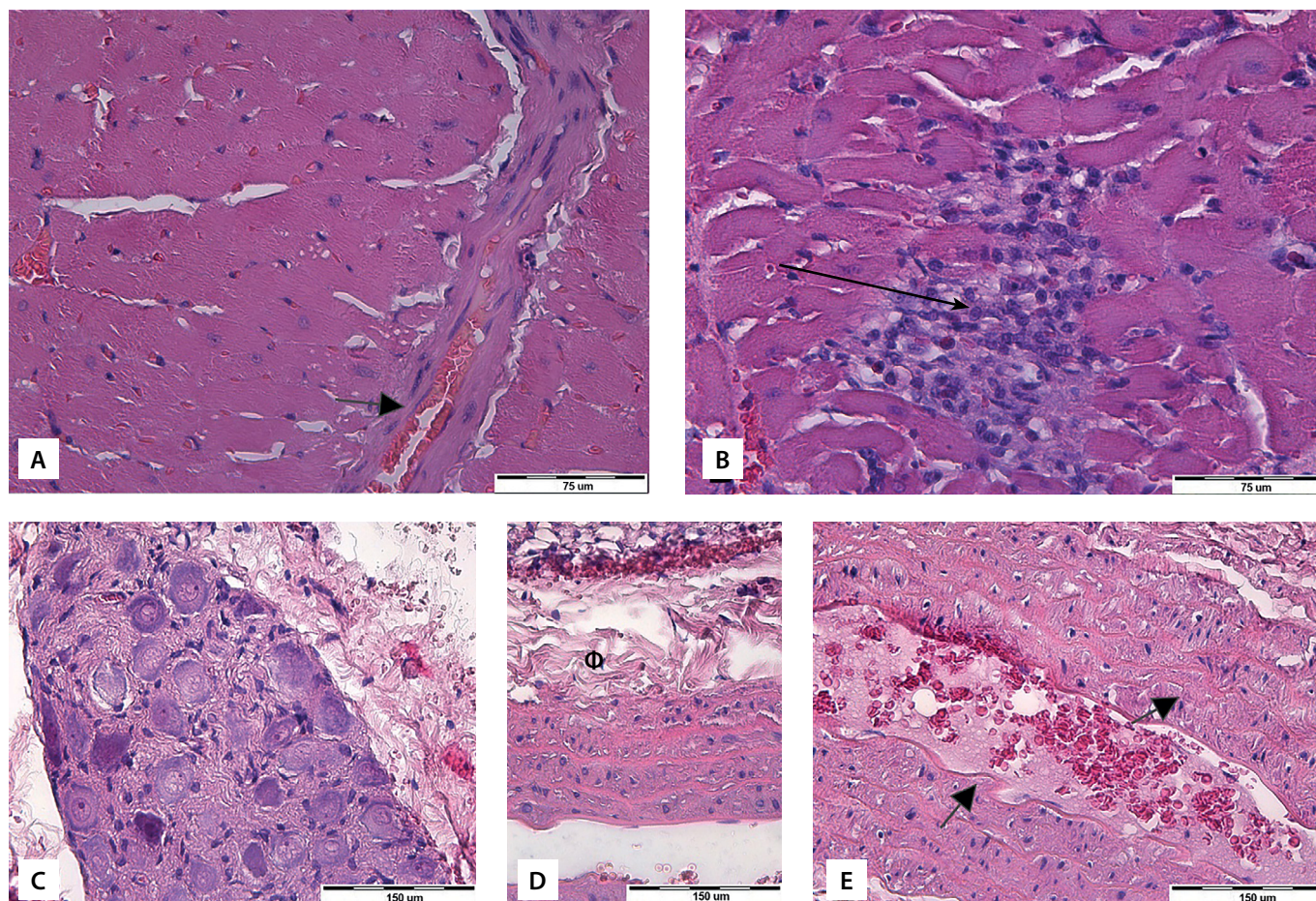


Рисунок 3. Морфологические изменения в сердечно-сосудистой системе молодых крыс (возраст 3–6 месяцев) при моделированном метаболическом синдроме и его фармакологической коррекции.

A. MC. Миокард предсердия, сосуд с утолщенным эндотелием, единичные эритроциты вне сосудистого русла (указаны стрелкой). Ув. 400х.

B. MC+CK14. Элемент проводящей системы сердца. Ув. 400х.

C. MC. Симпатический узел. Ув. 400х.

D. MC+CK19. Стенка аорты, продольный срез, явления фиброза (Ф). Ув. 400х.

E. MC+A. Волнистый рельеф эндотелия в стенке аорты, утолщение средней оболочки за счет развития фиброзных и гладкомышечных элементов (указаны стрелкой). Ув. 400х.

Эндокард и эндотелий в большинстве образцов утолщены, отечны. У зрелых крыс в исследуемых образцах *тканей сердца* не найдено классической картины мезенхимальной жировой дистрофии сердца с накоплением липидов в соединительнотканых прослойках. Также характерны гистологические находки в виде фиброза. В ряде случаев очаги фиброза массивные, очевидно, возникшие вследствие гипоксии из-за повреждения сосудов микроциркуляторного русла и более крупных артерий сердца. В некоторых участках сердечной мышцы фиброз носит характер только периваскулярных изменений (рис. 4А).

Локализация связана с расположением соединительной ткани – фиброз прогрессирует возле элементов мягкого скелета сердца и периваскулярно.

При кормлении фруктозой зрелых крыс имеет место повреждение *эндотелия* (не только в аорте, а и в более мелких сосудах), провоцирующее стаз форменных элементов крови, разволокнение стенки (рис. 4D), деструкцию эластического каркаса и пропитывание субэндотелиального слоя интимы включениями, очевидно, липидной природы, которые при данном способе обработки ткани выглядят на препарате как пустоты. Анало-

гичные, на наш взгляд, вазогенные изменения являются причиной повреждения сердца.

При коррекции MC различными препаратами наблюдались следующие морфологические изменения.

В группе молодых крыс при применении Стильбенового концентрата (группа MC+CK14) строение миокарда предсердий и желудочков, эндокарда и сосудов сердца соответствует норме. Элементы проводящей системы сердца (рис. 3B) представлены чаще переходными элементами, перемежающимися со светлыми клетками. Они не всегда имеют вид ограниченного узла, чаще образуют ответвления в рабочий миокард. При более позднем начале коррекции (с 19-й недели – группа MC+CK19) явления фиброза более выражены (рис. 3D).

Применение азилсартана также препятствует фиброзным изменениям миокарда крыс молодого возраста с моделью MC (рис. 3E).

В группе зрелых крыс, получавших Ресвератрол, сохраняется едва выраженный фиброз и видимые стазы в сосудах микроциркуляторного русла (рис. 4B). Изменения в структуре стенки аорты можно описать как промежуточную картину между контролем и группой с моделью метаболического синдрома без коррекции

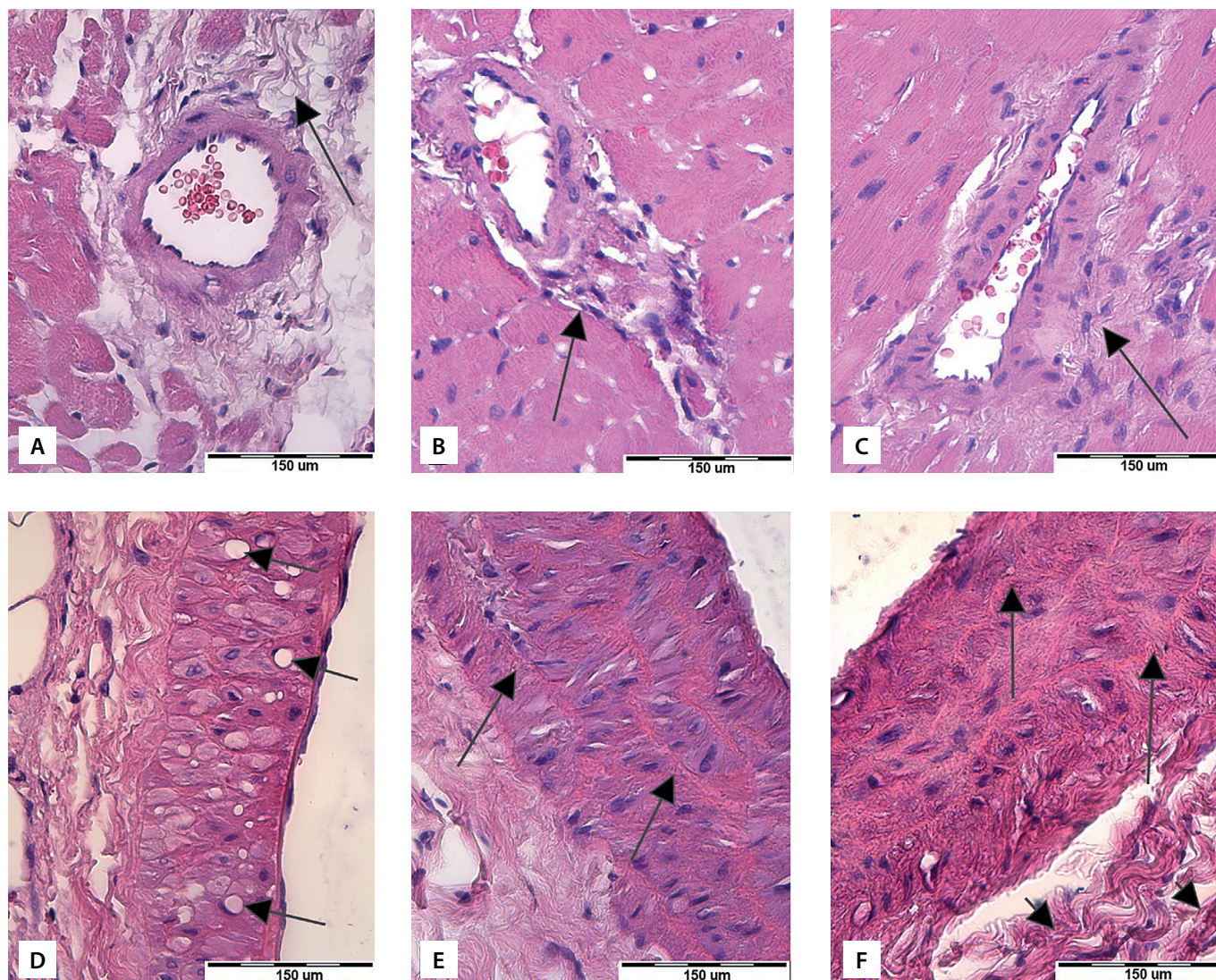


Рисунок 4. Морфологические изменения в сердечно-сосудистой системе зрелых крыс (возраст 9–12 месяцев) при моделированном метаболическом синдроме и его фармакологической коррекции

- A. MC. Миокард левого желудочка, периваскулярный фиброз, отек (указаны стрелками), липидоз (Л). Ув. 400х.
 B. MC+R. Миокард левого желудочка крупно, периваскулярный фиброз (Ф). Ув. 400х.
 C. MC+Ф. Миокард левого желудочка, сосуд. Фиброз вокруг сосуда (Ф). Ув. 400х.
 D. MC. Стенка аорты крупно, поперечный срез, липидные включения (Л), нарушение структуры волокнистого каркаса (указано стрелкой). Ув. 400х.
 E. MC+R. Преобладание фиброзной ткани (Ф) и гладкомышечных элементов (М), слабое развитие эластического каркаса, единичные включения (указаны стрелкой). Ув. 400х.
 F. MC+Ф. Преобладание гладкомышечных элементов (М), пучки коллагеновых волокон (К). Ув. 400х.

(рис. 4Е). Однако отмечено утолщение эластического каркаса, обилие фиброзных элементов в средней оболочке, вследствие чего эластические цилиндры «раздвинуты» относительно друг друга, имеет место утолщение адвентиции, а также видны единичные включения. В целом изменения указывают, на наш взгляд, на умеренное повреждение стенки сосуда.

У крыс, получавших Фэнокор для коррекции MC, структура миокарда предсердий и желудочков аналогична предыдущей группе: сохраняются элементы периваскулярного фиброза и полностью отсутствует стромально сосудистое ожирение сердца, в том числе под эпикардом и вокруг сосудов (рис. 4С). При коррекции препаратом Фэнокор также отмечена выраженная положительная динамика морфологических изменений с отсутствием включений, развитием гладких миоцитов в средней оболочке и умеренным фиброзом (рис. 4F).

Кроме морфологических изменений, нами были зарегистрированы сдвиги в функциональных показателях сердечно-сосудистой системы (табл. 3).

Так, у молодых животных при коррекции MC в группах MC+СК14 и MC+A достоверно снижалось только диастолическое АД в 1,4 раза ($p < 0,05$). В группе MC+СК19 цифры АД достоверно не изменились. Также не достигли достоверных значений изменения ЧСС во всех группах молодых крыс. У зрелых животных на фоне приема ресвератрола и Фэнокора также достоверно снижалось только диастолическое АД: при коррекции ресвератролом – в 1,7 раза, Фэнокором – в 2,2 раза по сравнению с животными, не получавшими коррекцию ($p < 0,05$). Также на фоне приема этих препаратов ЧСС зрелых крыс снижалась в 1,2 раза.

Дополнительные результаты исследования

По результатам морфометрии выявлено, что развитие MC в группе зрелых крыс сопровождается утолщением

мышечного слоя и интимы грудной аорты по сравнению с группой контроля (табл. 1). При анализе морфометрического подсчета паренхиматозно-стромального соотношения в сердце **молодых крыс** выявлено, что развитие МС сопровождается уменьшением процентного содержания паренхимы в сердце по отношению к строме по сравнению с контрольными значениями на 9% (табл. 2).

Морфометрические показатели при коррекции МС различными препаратами изменялись следующим образом.

При морфометрии **в группе зрелых крыс**, получавших ресвератрол, наблюдается уменьшение толщины интимы на 38% по сравнению с группой МС без коррекции, что не отличается от контрольных значений (см. табл. 1).

При морфометрии в группе с коррекцией препаратом Фэнокор достоверных различий по сравнению с группой МС без коррекции не выявлено. При анализе паренхиматозно-стромального соотношения в сердце результаты применения ресвератрола и Фэнокора статистически не отличались от группы с МС без коррекции, однако при сравнении этот показатель в группе МС+R был на 6% выше, чем в группе МС+Ф (табл. 1).

В **группе молодых крыс** при коррекции азилсартаном с 14-й недели наблюдается уменьшение толщины интимы по сравнению с группой МС без коррекции на 38%. При применении Стильбененового концентрата с 14-й и 19-й недели достоверных различий по сравнению с группой МС без коррекции не выявлено (табл. 2).

Применение Стильбененового концентрата с 14-й недели кормления сохраняет показатели паренхиматозно-стромального соотношения в сердце на уровне контрольных значений с максимальным процентным содержанием паренхимы 89%. Применение азилсартана с 14-й недели также статистически не отличалось от контрольных значений паренхиматозно-стромального соотношения в сердце, превосходя группу МС без коррекции на 7% (табл. 4). Нами проведен сравнительный анализ с качественным представлением результатов гистологического исследования тканей сердечно-сосудистой системы крыс с моделированным МС при его коррекции различными препаратами (см. табл. 4). **В группе молодых животных** толщина интимы больше всего уменьшилась под влиянием азилсартана, явления фиброза – под влиянием Стильбененового концентрата с 14-й недели применения. **В группе зрелых животных** воздействие ресвератрола и Фэнокора оказывало сходный положительный эффект. Следует, однако, отметить отсутствие эффекта Фэнокора на толщину интимы и утолщение мышечного слоя грудной части аорты при воздействии обоих препаратов, которое превосходит даже толщину последнего при МС без коррекции. Применение ресвератрола и Фэнокора не оказало заметного влияния на паренхиматозно-стромальное соотношение в сердце при сравнении с группой МС без коррекции.

Таблица 1. Морфометрические показатели сердечно-сосудистой системы экспериментальных животных в группе зрелых крыс

ИК	МС+Ф	МС+R	МС
Мышечный слой грудной части аорты, мкм			
83,7*	127,9	123,6	117,3
Интима грудной части аорты, мкм			
3,6*	5,6	3,4	5,5
Содержание стромальных элементов в сердце, %			
11	27	21	20

Примечание. Данные представлены в виде средних величин (М). Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

* $p < 0,05$ – различие достоверно по отношению к группе МС без коррекции.

ИК – интактные крысы;

МС – крысы после 16 недель кормления фруктозой без коррекции с моделированным метаболическим синдромом (МС);

МС+R – фруктозная диета + Natural Resveratrol с 5-й недели кормления фруктозой;

МС+Ф – фруктозная диета + Фэнокор с 5-й недели кормления фруктозой.

Таблица 2. Морфометрические показатели сердечно-сосудистой системы экспериментальных животных в группе молодых крыс

ИК	МС+СК14	МС+А	МС+СК19	МС
Мышечный слой грудной части аорты, мкм				
72,62	81,41	83,23	80,84	81,26
Интима грудной части аорты, мкм				
2,49	5,89*	3,38	5,51	5,48
Содержание стромальных элементов в сердце, %				
11*	11*	13*	15*	20

Примечание. Данные представлены в виде средних величин (М).

Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

* $p < 0,05$ – различие достоверно по отношению к группе МС без коррекции.

ИК – интактные крысы;

МС – крысы после 24 недель кормления фруктозой с моделированным метаболическим синдромом (МС) без коррекции;

МС+СК14 – фруктозная диета + Стильбененовый концентрат с 14-й недели;

МС+А – фруктозная диета + азилсартан с 14-й недели;

МС+СК19 – фруктозная диета + Стильбененовый концентрат с 19-й недели.

Таблица 3. Значения частоты сердечных сокращений и артериального давления в группах животных с моделированным метаболическим синдромом и его фармакологической коррекцией

Группы животных	Молодые крысы					Зрелые крысы			
Показатели	ИК	МС	М+СК14	МС+А	МС+СК19	ИК	МС1	МС+R	МС+Ф
ЧСС, в минуту	450,4	460,4	430,5	450,1	447	456,4	498,4	418,5*	417,4*
АД систолическое, мм рт. ст.	149,2	150,8	149	155,4	150	156,2	157,8	149,3	143,8
АД диастолическое, мм рт. ст.	30	50,4	37*	38*	50	34,4	79,4#	44,9*	35,8*

Примечание. Данные представлены в виде средних величин (М).

Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

* $p < 0,05$ – различие достоверно по отношению к группе с моделированным метаболическим синдромом без коррекции;

$p < 0,05$ – различие достоверно по отношению к группе интактных крыс;

ИК – интактные крысы;

МС – молодые крысы после 24 недель кормления фруктозой с моделированным МС без коррекции;

МС+СК14 – фруктозная диета + Стильбеновый концентрат с 14-й недели;

МС+А – фруктозная диета + азилсартан с 14-й недели;

МС+СК19 – фруктозная диета + Стильбеновый концентрат с 19-й недели;

МС1 – зрелые крысы после 16 недель кормления фруктозой без коррекции с моделированным МС;

МС+R – фруктозная диета + Natural Resveratrol с 5-й недели кормления фруктозой;

МС+Ф – фруктозная диета + Фэнокор с 5-й недели кормления фруктозой.

Таблица 4. Сравнительный анализ качественных нарушений в сердечно-сосудистой системе при моделированном метаболическом синдроме и его коррекции

Гистологические признаки	Молодые крысы					Зрелые крысы			
	ИК	МС	МС+СК14	МС+А	МС+СК19	ИК	МС1	МС+R	МС+Ф
Степень васкуляризации миокарда	+++	+	+++	+++	+	+++	++	++	++
Явления стаза	0	+	±	±	+	0	++	+	+
Периваскулярный отек	0	+	0	0	+	0	++	±	±
Повреждения предсердий	0	++	0	0	+	0	+	±	±
Повреждения эндокарда	0	++	0	0	+	0	++	±	±
Повреждение эндотелия	0	+	0	0	+	0	+	±	±
Утолщение интимы	0	++	++	±	++	0	++	+	++
Утолщение мышечного слоя	0	++	++	++	++	0	++	+++	+++
Отек	0	+	0	0	+	0	++	0	±
Фиброз	0	+	±	+	+	0	++	±	±

Примечание. 0 – отсутствие признака; ± – признак незначительно выражен; + – признак выражен; ++ – признак присутствует в средней степени; +++ – признак присутствует в значительной степени.

ИК – интактные крысы;

ИК – интактные крысы;

МС – молодые крысы после 24 недель кормления фруктозой с моделированным МС без коррекции;

МС+СК14 – фруктозная диета + Стильбеновый концентрат с 14-й недели;

МС+А – фруктозная диета + азилсартан с 14-й недели;

МС+СК19 – фруктозная диета + Стильбеновый концентрат с 19-й недели;

МС1 – зрелые крысы после 16 недель кормления фруктозой без коррекции с моделированным МС;

МС+R – фруктозная диета + Natural Resveratrol с 5-й недели кормления фруктозой;

МС+Ф – Фруктозная диета + Фэнокор с 5-й недели кормления фруктозой.

Нежелательные явления

Отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

При моделировании МС у самцов крыс развиваются типичные морфологические изменения в сердце в виде стромально-сосудистого ожирения и ремоделирования стенки крупных сосудов, в целом соответствующие

патоморфологии МС, частично имеющие специфические особенности избирательного и первичного поражения сосудов. Раннее начало коррекции Стильбеновым концентратом, равно как и коррекция азилсартаном у **молодых крыс**, нивелирует явления фиброза. У **зрелых крыс** ресвератрол и Фэнокор в равной степени значительно снижают явления фиброза. Коррекция всеми указанными препаратами сопровождается достоверным снижением диастолического АД как у молодых, так и у зрелых животных.

Обсуждение основного результата исследования

МС в настоящее время рассматривается как частный случай эндотелиальной дисфункции [24]. Повреждение эндотелия наиболее критично вследствие нарушения его гемостатической функции, провокации ангиотензивной вазомоторной реакции, нарушения рецепции и утраты ангиогенетической (регенераторной) возможности при ремоделировании тканей [25]. Явления фиброза, стаза и периваскулярного отека, обнаруженные в нашем эксперименте, полностью согласуются с приведенными механизмами развития МС.

При коррекции МС наибольший эффект на морфофункциональные показатели сердечно-сосудистой системы **в группе зрелых крыс** оказало применение ресвератрола и Фэнэкока. **Молодые особи** имеют больше компенсаторных механизмов, и формирование МС занимает больше времени (24 недели). Максимальным ремоделирующим эффектом в этой группе обладает азилсартан, который уменьшает толщину интимы, что согласуется с литературными данными о положительном влиянии сартанов на суточный профиль АД у пациентов с СД и АГ [26]. Явления фиброза сердца больше всего поддавались коррекции Сильбеновым концентратом с 14-й недели применения и в меньшей степени – азилсартаном и Сильбеновым концентратом с 19-й недели применения. По-видимому, метаболические перестройки углеводного и связанного с ним жирового обмена в тканях сосудов у крыс при МС обратимы и поддаются фармакологической коррекции, что отражается на тканевом уровне организации при морфологическом исследовании, а также сопровождается нормализацией функциональных показателей, в частности АД.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования явилось небольшое количество животных в группах, лимитированное соображениями биоэтики при проведении морфологической части работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К метаболическому синдрому (МС), как к одной из наиболее приоритетных и социально-значимых проблем медицины, приковано пристальное внимание широкого круга специалистов во всем мире. С одной стороны, установлено, что это состояние является обратимым, то есть при соответствующем лечении можно добиться уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой – оно предшествует возникновению сахарного диабета типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим остро стоит вопрос коррекции различных звеньев патогенеза МС. Проведенные исследования доказали целесообразность применения препаратов

полифенольной группы и сартанов нового поколения в качестве возможных препаратов коррекции МС и его кардиоваскулярных проявлений на морфофункциональном уровне. При коррекции МС **у зрелых крыс** высокоэффективными оказались ресвератрол и Фэнэкока, при использовании которых имеет место нормализация строения среднего слоя стенки аорты и нормализация уровня АД. **У молодых крыс** эффективным оказалось раннее применение Сильбенового концентрата: строение миокарда предсердий и желудочков, эндокарда и сосудов сердца в результате его воздействия соответствовали норме. Применение азилсартана также препятствовало развитию стромально-сосудистого ожирения миокарда и изменений стенки артерий у молодых крыс с моделью МС. У молодых животных как при раннем применении Сильбенового концентрата, так и при назначении азилсартана происходила нормализация в основном диастолического АД, что может быть связано с особенностями их механизмов действия. На наш, взгляд, необходимы дальнейшие исследования с применением всех используемых препаратов на группах животных одного возраста для оценки сравнительной эффективности коррекции между собой, а также возможности их комбинированного применения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследования были частично поддержаны Программой развития ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет В.И. Вернадского» на 2015–2024 гг.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Таримов К.О. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста, окончательное утверждение для публикации рукописи; Субботкин М.В. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных; Куланова А.А. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных; Петренко В.И. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста, окончательное утверждение для публикации рукописи; Кубышкин А.В. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Фомочкина И.И. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Макашиш Т.П. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Яблицкая Е.Ю. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Шрамко Ю.И. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста, окончательное утверждение для публикации рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lopes HF, Correa-Giannella ML, Consolim-Colombo FM, Egan BM. Visceral adiposity syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:40. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0156-2>
- Ryu H, Jung J, Cho J, Chin DL. Program Development and Effectiveness of Workplace Health Promotion Program for Preventing Metabolic Syndrome among Office Workers. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(8). doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph14080878>
- Порядин Г.В., Осолок Л.Н. Патофизиологические аспекты метаболического синдрома. // *Лечебное дело*. — 2011 — №4. — С. 4-10 [Poryadin GV, Oskolok LN. Pathophysiology of metabolic syndrome. *Lechebnoe delo*. 2011;(4):4-10. (In Russ.)]

4. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016;126(1):12-22. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI77812>
5. Kim JI, Huh JY, Sohn JH, et al. Lipid-overloaded enlarged adipocytes provoke insulin resistance independent of inflammation. *Mol Cell Biol*. 2015;35(10):1686-1699. doi: <https://doi.org/10.1128/MCB.01321-14>
6. Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicol Sci*. 2018;162(1):36-42. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx233>
7. Silva P, Sureda A, Tur JA, et al. How efficient is resveratrol as an antioxidant of the Mediterranean diet, towards alterations during the aging process? *Free Radic Res*. 2019;53(sup1):1101-1112. doi: <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1614176>
8. Заднипрный И.В., Третьякова О.С., Кубышкин А.В., Сатаева Т.П. Эффективность применения концентрата полифенолов винограда «Фэнкор» при гипоксическом повреждении миокарда. // Бюллетень сибирской медицины. — 2017. — Т. 16. — №3. — С. 34-42. [Zadniptyany IV, Tretiakova OS, Kubyshekin AV, Sataeva TP. Protective effect of grapes polyphenol concentrate «Fenokor» in terms of hypoxic myocardial injury. *Bulletin of Siberian medicine*. 2017;16(3):34-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-3-34-42>
9. Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D, et al. Azilsartan as a Potent Antihypertensive Drug with Possible Pleiotropic Cardiometabolic Effects: A Review Study. *Front Pharmacol*. 2016;7:235. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00235>
10. Janssen I, Shields M, Craig CL, Tremblay MS. Changes in the obesity phenotype within Canadian children and adults, 1981 to 2007-2009. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(4):916-919. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.122>
11. Верткин А.Л., Скотников А.С. Клинико-фармакологические ниши сартанов в терапии коморбидных больных. // Лечащий врач. — 2013. — №2. — С. 109-111. [Vertkin AL, Skotnikov AS. Kliniko-farmakologicheskie nishi sartanov v terapii komorbidnykh bol'nykh. *Practitioner*. 2013;(2):109-111. (In Russ.)]
12. Ehlken B, Schlaen M, Lopez Fuensalida de Torres MDP, et al. Use of azilsartan medoxomil in the primary-care setting in Germany: A real-world evidence study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019;57(6):275-283. doi: <https://doi.org/10.5414/CP203359>
13. Селезнева А.И., Макарова М.Н., Рыбакова А.В. Методы рандомизации животных в эксперименте. // Международный вестник ветеринарии. — 2014. — №2. — С. 84-89. [Selezneva AI, Makarova MN, Rybakova AV. Randomization of experimental animals. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*. 2014;(2):84-89. (In Russ.)]
14. Зорин Н.А. Оценка качества научных публикаций (часть II) // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2012. — №1. — С. 85-93. [Zorin NA. Quality assessment of scientific publications (part II). *Medical technologies. Evaluation and selection*. 2012;(1):85-93. (In Russ.)]
15. Решетняк М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н., и др. Модель метаболического синдрома, вызванного кормлением фруктозой: патогенетические взаимосвязи обменных нарушений. // Медицинский академический журнал. — 2011. — Т. 11. — №3. — С. 23-27. [Reshetnyak MV, Khirmanov VN, Zybyina NN, et al. Fructose-fed model of the metabolic syndrome: pathogenetic relationships between metabolic disorders. *Medical academic journal*. 2011;11(3):23-27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/MAJ11323-27>
16. Chou CL, Lin H, Chen JS, Fang TC. Renin inhibition improves metabolic syndrome, and reduces angiotensin II levels and oxidative stress in visceral fat tissues in fructose-fed rats. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180712. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180712>
17. Larque C, Velasco M, Navarro-Tableros V, et al. Early endocrine and molecular changes in metabolic syndrome models. *IUBMB Life*. 2011;63(10):831-839. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.544>
18. Международная Федерация диабета (IDF): консенсус по критериям метаболического синдрома. // Ожирение и метаболизм. — 2005. — Т. 2. — №3. — С. 47-49. [Mezhdunarodnaya Federatsiya diabetov (IDF): konsensus po kriteriyam metabolicheskogo sindroma. *Obesity and metabolism*. 2005;2(3):47-49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4854>
19. de Moura RF, Ribeiro C, de Oliveira JA, et al. Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols. *Br J Nutr*. 2009;101(8):1178-1184. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114508066774>
20. Абрашова Т.В., Гущин Я.А., Ковалева М.А., и др. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. — СПб.: ЛЕМА; 2013. [Abrashova TV, Gushchin YA, Kovaleva MA, et al. *Spravochnik. Fiziologicheskie, biokhimicheskie i biometricheskie pokazateli normy eksperimental'nykh zhivotnykh*. Sainy Petersburg: LEMA; 2013. (In Russ.)]
21. Морфологическая диагностика. Подготовка материала для гистологического исследования и электронной микроскопии. / Под ред. Коржевского Д.Э. — СПб.: СпецЛит; 2013. [Korzhevskiy DE, editor. *Podgotovka materiala dlya gistologicheskogo issledovaniya i elektronnoy mikroskopii*. Saint Petersburg: SpetsLit; 2013. (In Russ.)]
22. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. — М.: Медицина; 2002. [Avtandilov GG. *Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii*. Moscow: Meditsina; 2002. (In Russ.)]
23. Новаковская С.А., Калиновская Е.И., Басалай А.А., и др. Морфологические особенности изменения сосудов микроциркуляторного русла миокарда при метаболическом синдроме (экспериментальное исследование). // Научные стремления. — 2017. — №21. — С. 29-31. [Novakovskaya SA, Kalinovskaya EI, Basalai AA, et al. Morphological features of changes in the vessels of the microcirculatory bed of the myocardium in metabolic syndrome (experimental study). *Molodezhnyy sbornik nauchnykh statey «Nauchnye stremleniya»*. 2017;(21):29-31. (In Russ.)]
24. Кириченко Л.Л., Овсянников К.В., Федосеев А.Н., и др. Метаболический синдром как клиническое проявление эндотелиальной дисфункции. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — Т. 11. — №2. — С. 85-89. [Kirichenko LL, Ovsyannikov KV, Fedoseev AN, et al. Metabolic syndrome as a clinical manifestation of endothelial dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(2):85-89. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-2-85-89>
25. Grandt G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol*. 2018;40(2):215-224. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0666-5>
26. Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов Г.П., Латышев Т.В. Модификация суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2го типа. // Артериальная гипертензия. — 2019. — Т. 25. — №3. — С. 307-318. [Dragunov DO, Sokolova AV, Arutyunov GP, Latyshev TV. Modification of the daily blood pressure profile in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Arterial Hypertension*. 2019;25(3):307-318. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-3-307-318>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Шрамко Юлия Ивановна**, к.б.н. [Juliana I. Shramko, PhD in biology]; адрес: Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7 [address: 5/7 Lenin boulevard, Simferopol 295000, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4946-7317>; eLibrary SPIN: 5040-6016; e-mail: julianashramko@rambler.ru

Таримов Кирилл Олегович, студент [Cyril O. Tarimov, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6246-3551>;
eLibrary SPIN: 2041-4247; e-mail: kirito.k@yandex.ru

Субботкин Михаил Владимирович, студент [Michail V. Subbotkin, laboratory researcher, student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0521-0619>; eLibrary SPIN: 3971-722; e-mail: msgerm@yandex.ru

Соавтор:

Куланова Алина Алексеевна, студент [Alina A. Kulanova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7553-5382>; eLibrary SPIN: 6591-4120; e-mail: kulanovalina@gmail.com

Петренко Виталина Игоревна, студент [Vitalina I. Petrenko, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9451-1757>; eLibrary SPIN: 6654-3020; e-mail: petrenko-vitalina@mail.ru

Кубышкин Анатолий Владимирович, д.м.н., профессор [Anatoliy V. Kubyshkin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>; eLibrary SPIN: 6797-9631; e-mail: kubyshkin_av@mail.ru

Фомочкина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор [Iryna I. Fomochkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>; eLibrary SPIN: 3281-4940; e-mail: fomochkina_i@mail.ru

Макалиш Татьяна Павловна, к.б.н. [Tatyana P. Makalish, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>; eLibrary SPIN: 1523-5893; e-mail: makalisht@mail.ru

Зяблицкая Евгения Юрьевна, д.м.н. [Yevgeniya Yur. Zyablitskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>; eLibrary SPIN: 2267-3643; e-mail: evgu79@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Таримов К.О., Субботкин М.В., Куланова А.А., Петренко В.И., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И., Макалиш Т.П., Зяблицкая Е.Ю., Шрамко Ю.И. Сравнительный анализ коррекции морфофункциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе при моделированном метаболическом синдроме // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 208-219. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12296>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tarimov CO, Subbotkin MV, Kulanova AA, Petrenko VI, Kubyshkin AV, Fomochkina II, Makalish TP, Zyablitskaya YY, Shramko II. Comparative analysis of cardiovascular system morphofunctional disorders' correction in a simulated metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):208-219. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12296>

СЛУЧАЙ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОЙ ОСТЕОМАЛЯЦИИ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

© А.К. Еремкина¹, С.С. Мирная¹, А.М. Горбачева^{1*}, Т.С. Паневин^{1,2}, И.А. Воронкова^{1,3}, Н.Г. Мокрышева¹¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия²Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, Россия³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Остеомалация – системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризующееся избыточным накоплением неминерализованного остеоида и несоответствием между протекающим с нормальной скоростью образованием белкового матрикса и его минерализацией. К одной из самых редких форм заболевания относится остеомалация опухолевого генеза, чаще всего обусловленная фосфатурическими мезенхимальными опухолями (ФМО). Обычно это доброкачественные опухоли небольших размеров, поражающие мягкие ткани и кости любой локализации. В большинстве случаев непосредственной ФМО-опосредованной причиной остеомалации становится гиперпродукция опухолью фактора роста фибробластов 23, фосфатурического гормона, реализующего свой эффект за счет воздействия на эпителий проксимальных отделов извитых канальцев почек. Симптомы заболевания неспецифичны, средний срок от появления симптомов до постановки диагноза в этой группе больных достигает 3 лет, а до хирургического лечения, как правило, проходит не менее 5 лет. Топическая диагностика имеет решающее значение, так как в подавляющем большинстве случаев удаление опухоли позволяет достичь ремиссии заболевания. Мы представляем описание клинического случая остеомалации опухолевого генеза вследствие ФМО, потребовавшей поэтапной дифференциальной диагностики с другими редкими заболеваниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай; остеомалация опухолевого генеза; мезенхимомы; гипофосфатемия; фактор роста фибробластов 23.

THE CASE OF ONCOGENIC HYPOPHOSPHATEMIC OSTEOMALACIA

© Anna K. Eremkina¹, Svetlana S. Mirnaya¹, Anna M. Gorbacheva^{1*}, Taras S. Panevin^{1,2}, Ilya A. Voronkova^{1,3}, Natalia G. Mokrysheva¹¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia²Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russia³Moscow's regional research clinical institute named after M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia

Osteomalacia is a systemic bone disease, characterized by an excessive accumulation of non-mineralized osteoid and an imbalance in the organic matrix formation and mineralization. A rare cause of disease is tumor-induced osteomalacia, most often due to phosphaturic mesenchymal tumors (PMT). Usually there are benign small tumors, affecting the soft tissues and bones of any location. The basic pathogenesis of underlying oncogenic osteomalacia is a decreased renal tubular reabsorption of phosphate consequent to hyperproduction of fibroblast growth factor 23 in PMT. Clinical features are nonspecific, the average period from the symptoms onset to diagnosis reaches 3 years and at least 5 years before surgical treatment. Finding the tumour is crucial, as complete removal is curative. We present a clinical case of tumor-induced osteomalacia due to PMT required the complex differential diagnosis with other rare diseases.

KEYWORDS: case report; oncogenic osteomalacia; mesenchymoma; hypophosphatemia; fibroblast growth factor 23.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Остеомалация – системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризующееся избыточным накоплением неминерализованного остеоида и несоответствием между протекающим с нормальной скоростью образованием белкового матрикса и его минерализацией. Основными причинами остеомалации являются дефицит витамина D, мальабсорбция, заболевания околощитовидных желез и почек, воздействие различных лекарственных средств и химических соединений, а также такие редкие врожденные

заболевания, как X-сцепленный или аутосомно-доминантный гипофосфатемические рахиты. Одна из самых редких форм заболевания – остеомалация опухолевого генеза [1].

Чаще всего причиной остеомалации опухолевого генеза являются фосфатурические мезенхимальные опухоли (ФМО) из соединительной ткани, морфологически и генетически представляющие собой отдельную группу образований [2]. Также описаны ФМО смешанного типа, содержащие как мезенхимальный, так и эпителиальный компоненты [3]. Причиной могут быть и другие опухоли, в том числе злокачественные [4, 5].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



В большинстве случаев непосредственной ФМО-опосредованной причиной остеомалиции становится гиперпродукция опухолью фактора роста фибробластов 23 (FGF23), фосфатурического гормона, в норме синтезируемого остеоцитами и остеобластами и реализующего свой эффект за счет воздействия на эпителий проксимальных отделов извитых канальцев почек [6]. FGF23 связывается со своим рецептором (FGFR) при помощи трансмембранного корцептора α -Klotho, обуславливающего органоспецифичность действия FGF23 [7]. При гиперпродукции FGF23 происходит интернализация натрий-фосфатных котранспортеров, что снижает почечную реабсорбцию фосфатов в проксимальных отделах извитых канальцев почек [8].

Считается, что первое упоминание остеомалиции опухолевого генеза в литературе датируется 1947 г. и принадлежит McCance и соавт. [9], хотя авторы посчитали опухоль бедра у пациента проявлением, а не причиной заболевания. На патогенетическую связь между опухолью и развитием остеомалиции в 1959 г. впервые указали Prader и соавт. [10], а в отдельную категорию опухолей с особыми морфологическими характеристиками ФМО были выделены в 1972 г. Evans и Azzopardi на основании 8 описанных на тот момент случаев [11], почти одновременно с Olefsky и соавт. [12]. В тот период указанную нозологию описывали как «витамин D-резистентную остеомалицию». Термин ФМО был введен значительно позднее – в 1987 г. благодаря работе Weidner и Santa Cruz [13]. ФМО были включены в классификацию опухолей костей и мягких тканей ВОЗ только в 2013 г. [2], несмотря на ранее проведенную работу Folpe и соавт. с подробным описанием морфологических и генетических особенностей 130 подобных образований [4]. Двумя годами позже Lee и соавт. продемонстрировали, что клетки ФМО являются носителями мутаций в генах *FN1-FGFR1/FGF1* [14, 15].

ФМО – орфанное заболевание, по оценкам A.N. Folpe описано всего около 450 случаев, но истинная встречаемость остается неизвестной [1]. В Российской Федерации описания ФМО единичны [16–19]. Чаще всего ФМО обнаруживаются у пациентов среднего возраста [4, 20], при этом самый ранний дебют заболевания описан у девяти-месячного ребенка [21], гендерные различия не выявлены (М:Ж = 1,25:1 [22]).

Симптомы заболевания в основном ассоциированы с гипофосфатемией: до 99,3% пациентов беспокоят выраженные боли в костях, до 93% испытывают трудности при ходьбе, распространены частые переломы (до 79%, в том числе переломы бедренной кости – до 50%), уменьшение в росте (68,8%), мышечная слабость (65,3%) [4, 22, 23]. Ранние симптомы ФМО, такие как боли в мышцах и прогрессирующая слабость, могут беспокоить пациента месяцы и годы до того, как будет поставлен диагноз [4]. Средний срок от появления симптомов до постановки диагноза в этой группе больных достигает 3 лет, до хирургического лечения, как правило, проходит не менее 5 лет [22]. По данным Feng и соавт., в 95% первоначально выставляются такие диагнозы, как межпозвонковая грыжа, спондилоартрит (в том числе анкилозирующий) и другие артриты, остеопороз, гиперпаратиреоз, костные метастазы и другие заболевания опорно-двигательного аппарата [22].

К характерным лабораторным изменениям относятся гипофосфатемия (0,33–2,2 мг/дл или 0,1–0,7 ммоль/л), значительное повышение активности щелочной фосфатазы и гиперфосфатурия. Концентрация сывороточного кальция чаще всего остается в пределах референсного диапазона, иногда может наблюдаться гипокальциурия [1]. Обращают на себя внимание часто неопределяемо низкие концентрации 1,25(OH)₂-витамина D3 при нормальных концентрациях его предшественника, 25(OH) витамина D [5]. Интересно, что повышение сывороточного уровня FGF23 отмечается далеко не всегда. По данным Feng и соавт., у 82 пациентов с ФМО медиана его концентрации составила 302,9 пг/мл (от 20,1 до 6498,7 пг/мл) или 40,3 пмоль/л (от 2,7 до 864,1 пмоль/л соответственно) при референсном диапазоне 142,4–706,5 пг/мл (18,9–93,9 пмоль/л) [22]. Важно отметить, что FGF23 характеризуется относительно небольшим временем полужизни – порядка 18,5 минут [24], что может обуславливать такой разброс значений.

ФМО поражают мягкие ткани и кости любой локализации, однако наблюдается большая тропность этих образований к мягким тканям конечностей и осевому скелету; крайне редко встречаются ФМО паренхиматозных органов и забрюшинной клетчатки [4, 20, 25], описан также случай мультифокального поражения [26]. В трубчатых костях ФМО чаще всего располагаются в эпифизах – до 82% [27]. Размеры ФМО варьибельны, в среднем диаметр образования составляет от 2,4±2,0 см [27] до 3,9 см (от 1,4 до 12 см) [25].

Для топической диагностики ФМО применяются различные методы. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) можно обнаружить остеолитические очаги с узкой переходной зоной. Магнитно-резонансная томография (МРТ) визуализирует ФМО как T1-изоденсные, T2-гиперденсные образования, равномерно накапливающие контрастный препарат. Особенно информативны радионуклидные исследования: ФМО можно обнаружить при сцинтиграфии с ^{99m}Tc-sestamibi [28], ¹¹¹In-pentetreotide, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ) с ⁶⁸Ga-DOTATATE и ¹⁸F-FDG [29].

Для уточнения локализации опухоли может применяться исследование уровня FGF23 при селективном заборе венозной крови [24, 30, 31]. В то же время уровень FGF23 может быть повышен и при так называемом «нефосфатурическом» варианте ФМО и некоторых других состояниях (хондромиксоидная фиброма, аневризмальная костная киста и др.), а специфичность тестов зависит от метода [25].

На сегодняшний день единственным патогенетически обоснованным вариантом лечения остается хирургическое, в подавляющем большинстве случаев удается достичь ремиссии заболевания после радикального вмешательства. Снижение концентрации FGF23 в системном кровотоке наблюдается уже через 20 минут [24] с нормализацией к концу первых послеоперационных суток [27], сывороточный уровень фосфора достигает целевого диапазона на 2–7-е сутки после операции [27, 32]. При расположении ФМО в эпифизах трубчатых костей более высокая частота рецидива наблюдается при кюретаже образования (50%), нежели при сегментарной резекции (0%) кости [27]. В мире существует опыт применения

3D-флуороскопической интраоперационной навигации при ФМО [33].

Разрабатывается медикаментозная терапия ФМО. Так, ведутся разработки препарата – ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (NVP-BCJ398) [34]. Также успешными оказались предварительные клинические испытания анти-FGF23 антител [1, 35].

Макроскопически ФМО представляют собой неспецифические мягкотканые или костные образования, иногда – с включениями жировой ткани. Микроскопически это чаще всего гипо- или умеренно-клеточные образования из веретенообразных и звездчатых клеток с богато васкуляризированной стромой и нечеткими краями. Клетки ФМО обычно секретируют «грязный» базофильный матрикс, с характерными участками «шероховатой» или хлопьевидной кальцификации, напоминающими примитивный хрящ или остеонид [4, 13].

Гистологически ФМО чаще всего доброкачественные [32] (однако описан случай доброкачественной ФМО с легочными метастазами [36]). Частота злокачественных ФМО не превышает 10% [4], при них чаще наблюдаются рецидивы заболевания, местные и отдаленные метастазы; прогноз у таких пациентов значительно хуже [4, 20, 37, 38].

Для подтверждения морфологического диагноза информативным представляется определение наличия РНК FGF23 в исследуемом материале. По данным Bahrami и соавт., метод RT-PCR позволяет выделить РНК FGF23 более чем в 90% ФМО с остеомалацией и в 75% ФМО, не сопровождавшихся фосфатурией или иными характерными клиническими проявлениями. При исследовании других мезенхимальных опухолей частота выявления РНК FGF23 не превышала 13% (эти случаи приходились на хондромиксоидные фибромы и аневризмальные костные кисты) [39]. Еще большей чувствительностью обладает хромогенная гибридизация *in situ* (CISH). Carter и соавт. удалось выявить РНК FGF23 96% образцов ФМО, сопровождавшихся остеомалацией. При анализе других мезенхимальных опухолей РНК FGF23 не определялась [25]. Также некоторые ФМО могут секретировать другие фосфатрегулирующие соединения, такие как frizzled-related protein 4, FGF7 и матриксный внеклеточный фосфогликопротеин. Такие опухоли будут «FGF23-негативными» при лабораторных исследованиях [1, 40].

Иммуногистохимические методы обладают ограниченной информативностью в диагностике ФМО, так как большинство этих опухолей характеризуются так называемым «виментиновым» фенотипом и не экспрессируют иные исследованные маркеры [4]. В то же время имеются данные о ФМО, экспрессировавших CD34, гладкомышечный актин, белок нервных волокон PGP9.5, белок S100, синаптофизин, матриксный белок дентина-1 [41], ДНК-связывающий белок SATB2, CD56, регулятор транскрипции ERG и рецепторы к соматостатину типа 2A [20]. В некоторых случаях наблюдается и экспрессия FGF-23 [4, 42].

На молекулярно-генетическом уровне ФМО часто являются носителями гибридных (fusion) генов, образовавшихся в результате гибридизации генов фибронектина (FN1), FGFR или самого FGF: *FN1-FGFR1* или *FN1-FGF1* [14, 15]. Так, в исследовании Agaimy и соавт. транслокация *FGFR1* была определена в 46% исследованных

ФМО [20]. Гибридизация *FN1-FGFR1* приводит к переносу постоянно активного промоторного участка гена фибронектина и, соответственно, к гиперэкспрессии онкогена 3'-FGFR1 [14]. Киназный домен химерного белка постоянно активен, что приводит к активации FGFR1-опосредованного сигнального пути и гиперэкспрессии FGF23 [1, 14]. Интересно, что при этом не происходит повышения концентраций мРНК Klotho. Предположительно, это свидетельствует о потере необходимости в Klotho для активации химерного FGFR1 [14].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные ограничены сериями клинических случаев и не обладают достаточным уровнем доказательности для разработки алгоритмов ведения пациентов. Целью данной публикации является описание клинического случая остеомалации опухолевого генеза вследствие ФМО.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент К., 29 лет обратился в учреждение 1 в марте 2017 г. с жалобами на прогрессирующую мышечную слабость преимущественно в мышцах нижних конечностей и спины, боли в пояснице и нижних конечностях.

Данные нарушения развивались у пациента постепенно, в течение 2 лет. Помимо основных жалоб, отметил появление объемного образования в области медиальной поверхности правого коленного сустава. В апреле 2016 г. обратился за помощью в неврологическое отделение стационара по месту жительства, где в ходе комплексного обследования была диагностирована дорсопатия на фоне дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, болезнь Шюермана-Мау на уровне нижних грудных и верхних поясничных позвонков с мышечно-трофическим и корешковым синдромом. По данным рентгеновской денситометрии выявлено снижение МПК ниже ожидаемых значений для данной возрастной группы (в L1-L4 -3,4 SD по Z-критерию, в шейке бедра -4,7 SD по Z-критерию, бедро в целом -4,5 SD по Z-критерию). Также эпизодически регистрировалось повышение АД до 150/90 мм рт.ст., постоянной антигипертензивной терапии не принимал.

В дальнейшем отмечалось постепенное ухудшение состояния, значимое затруднение при вставании и ходьбе, самостоятельное передвижение было возможно только в пределах квартиры. В октябре 2016 г. госпитализирован в один из стационаров г. Москвы, была проведена стерильная пункция, по результатам которой исключена миеломная болезнь. Тогда же впервые была зафиксирована гипофосфатемия до 0,4 ммоль/л (0,74–1,52) при однократно зафиксированной гиперкальциемии (кальций общий 2,73 ммоль/л (2,1–2,55), кальций ионизированный в пределах референсного интервала лаборатории) и низконормальном уровне паратгормона (ПТГ) – 15 пг/мл (15–65).

Далее пациент был направлен в эндокринологическое отделение с диагнозом «остеопороз неясного генеза». При дополнительном обследовании сохранялось значимое снижение уровня фосфатов крови до 0,50 ммоль/л при высоконормальном уровне кальция (общий 2,45 ммоль/л, ионизированный 1,29 ммоль/л) и повышении уровня ПТГ до 80 пг/мл (динамика показателей кальциево-фосфорного обмена

Таблица 1. Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена в сыворотке крови и суточной кальциурии

Дата	Са общий, ммоль/л	Са ион., ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	ПТГ, пг/мл	Витамин D, нг/мл	ЩФ, Ед/л	Са в суточной моче (ммоль/сут)
20.10.16	2,73	1,22	0,47	15	6		
28.10.16	2,55		0,40	54			
01.11.16	2,45		0,35	80	14,3	246	
07.11.16	2,30	1,29	0,50			255	
07.12.16	2,38	1,06		118		218	4,28
02.03.17	2,24	1,08	0,28	99	20	232	2,8
14.04.17	2,34		0,4			577	
26.04.17	2,31		1,01				
02.10.17		1,15	1,18	87	16,5	131	

представлена в таблице 1). В биохимическом анализе мочи отмечалась нормокальциурия 2,8 ммоль/сут (2,5–8). Диагностирован дефицит витамина D – 14,3 нг/мл (более 30). В местах типичного расположения околощитовидных желез при ультразвуковом исследовании патологические образования не визуализировались. С учетом снижения минеральной плотности костной ткани пациенту однократно введено 4 мг золедроновой кислоты, инициирована терапия колекальциферолом по 2000 ME в сутки.

В декабре 2016 г. была выполнена сканиграфия костей в режиме Total Body с Tc-99m-технетрилом. Отмечалась гиперфиксация радиофармпрепарата в проекции нижнегрудного отдела позвоночника, ребер, плечевых, коленных, голеностопных суставов и в проекции объемного образования области правого коленного сустава.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

В марте 2017 г. пациент был госпитализирован в учреждение 1. При общем осмотре на момент госпитализации

обращали на себя внимание выраженный грудной кифоз, абдоминальный тип отложения подкожной жировой клетчатки, на коже спины множественные акне vulgaris и acanthosis nigricans (рис. 1А); на боковых поверхностях языка, на листовидных сосочках визуализировались множественные мелкие элементы, подозрительные на нейрофибромы (рис. 1В). Из анамнеза было известно, что ранее, в возрасте 20 лет, пациент перенес удаление схожих образований внутренней поверхности нижней губы. В области правого коленного сустава по медиальной поверхности отмечалось объемное образование диаметром 5 см, плотно-эластичной консистенции, безболезненное и подвижное при пальпации, располагающееся, предположительно, в подкожно-жировой клетчатке, возвышающееся над кожным покровом на 3,5 см (рис. 1С). Также пациент в течение 2 лет наблюдался по поводу сахарного диабета 2 типа (ИМТ 35,8 кг/м²), в связи с чем получал пероральную сахароснижающую терапию, и артериальной гипертензии с максимальным повышением до 160/90 мм рт.ст.

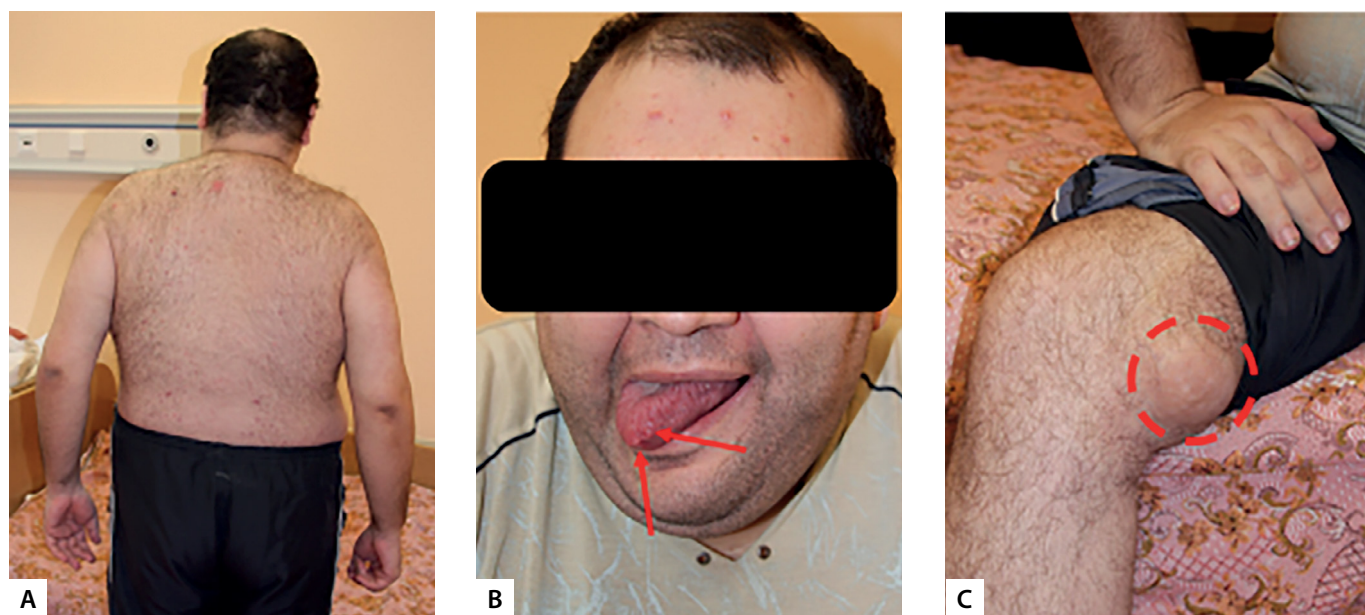


Рисунок 1. Результаты физикального осмотра пациента К.

А – акне vulgaris на коже спины;

В – образования слизистой языка (отмечены стрелками);

С – объемное образование медиальной поверхности правой коленной области (выделено пунктиром).

Из семейного анамнеза было известно, что у отца диагноз гипертонической болезни также был установлен в молодом возрасте, проводилась нефрэктомия (причина неизвестна).

В ходе госпитализации выявлено прогрессирование гипофосфатемии до 0,28 ммоль/л (0,74–1,52) при сохранявшейся нормокальциемии и умеренном повышении концентрации ПТГ на фоне ранее введенной золедроновой кислоты (см. табл. 1). Впервые определен показатель тубулярной реабсорбции фосфатов (TRP) – 49% (при норме 85–95%). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) определялись признаки гиперплазии левой верхней околощитовидной железы (размер 0,5х0,4х0,3 см), патологических изменений в щитовидной железе не выявлено.

В лабораторных анализах сохранялось повышение концентрации щелочной фосфатазы, при этом концентрации Beta-cross-laps и остеокальцина были в пределах референсного диапазона лаборатории. При динамическом проведении рентгенденситометрии показатели МПК сохранялись на прежнем уровне. По результатам рентгенографии грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции выявлены признаки компрессионных изменений тел Th9-L2.

В ходе УЗИ объемного образования в области коленного сустава отмечались эхографические признаки, подозрительные в отношении нейрофибромы. С учетом наличия подозрительных элементов в ротовой полости и артериальной гипертензии у молодого пациента были определены уровни суточной экскреции метанефрина и норметанефрина – все показатели в пределах референса. Данных за гиперкортицизм не получено (подавление кортизола до 33 нмоль/л на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона). По результатам УЗИ патологических изменений в надпочечниках не определялось.

Принимая во внимание несоответствие уровня ПТГ и выраженности костных изменений, синхронное увеличение в объеме подозрительного образования в ко-

ленной области и прогрессирование клинической картины, а также наличие выраженной гипофосфатемии и гиперфосфатурии, предположен опухолевый генез гипофосфатемии. Повышение ПТГ расценено как вторичное на фоне длительно некомпенсированного дефицита витамина D.

Для дальнейшего обследования пациент был направлен в учреждение 2. Выполнена магнитно-резонансная томография, по результатам которой в подкожножировой клетчатке медиальной поверхности нижней трети правого бедра визуализировано округлой формы узловое образование неоднородной кистозно-солидной структуры с наличием единичных зон кровоизлияния размерами 5,2х5,2х3,7 см с четкими ровными контурами, окруженное псевдокапсулой, без прорастания окружающих мягких тканей. При биопсии в опухоли отмечались массивные некрозы, поэтому установить гистогенез не представлялось возможным.

Лечение

В предоперационном периоде в рамках симптоматической терапии гипофосфатемии пациенту были назначены альфакальцидол в дозе 1 мкг в сутки, колекальциферол 2000 МЕ в сутки, таблетированные фосфаты (гидрофосфат натрия 602 мг + дигидроортофосфат калия 360 мг) по 4 таблетки в сутки, даны диетические рекомендации.

12.04.2017 г. в учреждении 2 проведено удаление опухоли мягких тканей правого бедра с пластикой дефекта местными тканями. При гистологическом исследовании послеоперационного материала верифицирована опухоль мезенхимального происхождения. Опухолевый узел был окружен псевдокапсулой, характеризовался пролиферацией сосудов синусоидного типа и скоплениями сосудов с утолщенными фиброзированными стенками, с формированием кавернозных полостей и признаками тромбообразования преимущественно в центре опухолевого узла, где отмечались выраженные дисциркуляторные нарушения с очагами

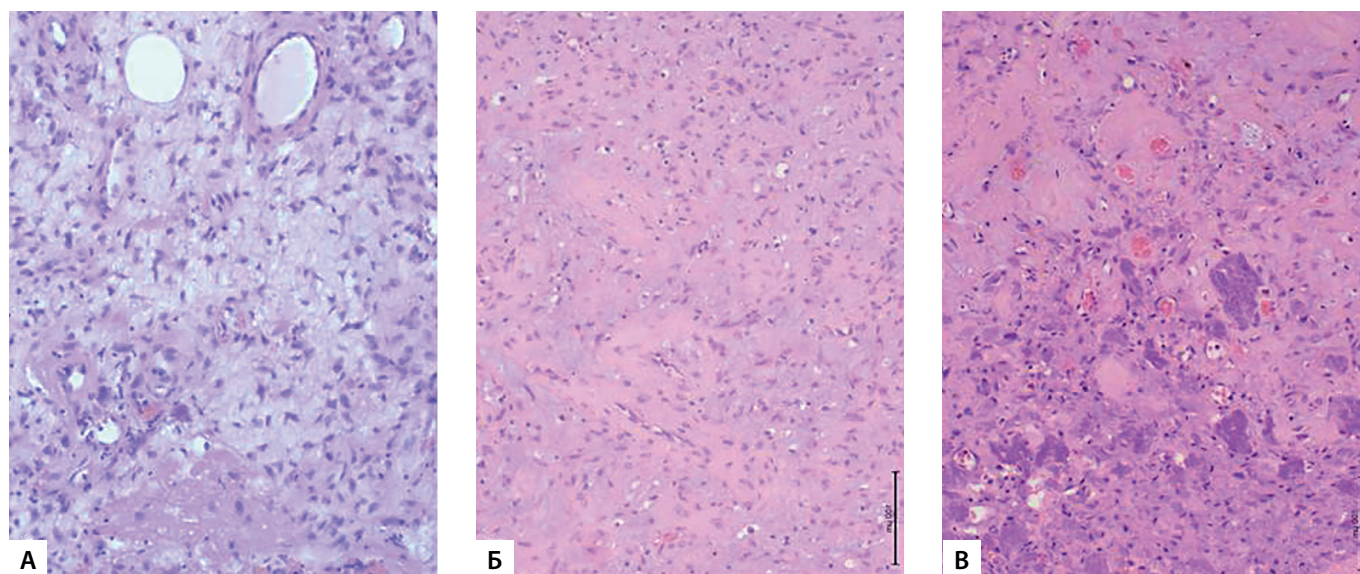


Рисунок 2. Микропрепараты удаленной у пациента К. фосфатурической мезенхимальной опухоли.

Примечание. Опухоль из веретенообразных и звездчатых клеток в необычном базофильном матриксе (А, Б). Отмечается хорошо развитая капиллярная сеть и фокусы отложения солей кальция (В), ув. 200х.

кровоизлияний, коагуляционными некрозами с признаками организации, разрастаниями рыхлой фиброзной ткани с отложениями гемосидерина. Опухоль была представлена веретеновидными и звездчатыми клетками в светлом базофильном матриксе с диффузно-очаговым отложением солей кальция (рис. 2). По данным последующего иммуногистохимического исследования диагностирована доброкачественная фосфатурическая мезенхимальная опухоль (Ki-67 3–5%, экспрессировались виментин, CD31, CD34, FVIII, SMA, данных за экспрессию панцитокератина, десмина EMA, S-100, D2-40, HHV8 не получено). В течение суток после хирургического лечения без медикаментозной коррекции была достигнута нормофосфатемия – 1,01 ммоль/л (0,74–1,52). Динамики FGF23 отмечено не было: непосредственно перед вмешательством его концентрация составила 6,73 пмоль/л, через 2 недели – 8,69 пмоль/л (0–20).

Исход и результаты последующего наблюдения

Постепенный регресс болевого синдрома и восстановление мышечной силы происходили в течение следующих 6 месяцев. Была полностью восстановлена работоспособность. По результатам лабораторных анализов (окончание действия золедроновой кислоты) зафиксировано повышение уровня ПТГ в сочетании с нормокальциемией и дефицитом витамина D. Назначены насыщающие дозы колекальциферола в сочетании с препаратами кальция 500 мг в сутки, на фоне чего достигнута компенсация показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Через 2 года после хирургического лечения пациенту выполнена рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, отмечен значимый прирост минеральной плотности кости. Все показатели соответствуют значениям, ожидаемым для данной возрастной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай представляет интерес в аспекте дифференциальной диагностики сразу нескольких орфанных заболеваний, поскольку первичный осмотр и сбор анамнеза позволяли заподозрить целый ряд эндокринопатий.

У молодого пациента наблюдались выраженное снижение МПК, нарушения углеводного обмена, гипертония, акне, что требовало исключения эндогенного гиперкортицизма [43]. С другой стороны, наличие множественных образований слизистой рта в сочетании с гипертонией и повышением ПТГ при высоконормальном уровне кальция настораживало в отношении синдрома множественных эндокринных неоплазий (в особенности – типа 2B) и, следовательно, диктовало необходимость исключения феохромоцитомы и медуллярного рака щитовидной железы [44].

Повышение ПТГ совпадало по времени с введением золедроновой кислоты и не сопровождалось гиперкальциемией и/или гиперкальциурией в анамнезе, поэтому верификация генеза гиперпаратиреоза требовала оценки показателей фосфорно-кальциевого обмена в динамике после завершения действия бисфосфоната.

Ключевым моментом в постановке диагноза стала оценка гиперфосфатурии, определяемой при снижении тубулярной реабсорбции фосфатов менее 85% [45]. Однако на оказавшийся в итоге верным диагностический маршрут могло натолкнуть и совпадение во времени развития клинической симптоматики и появления образования в области медиальной поверхности правого коленного сустава (в «очевидной» даже при общем осмотре локализации, доступной для любых исследований, в том числе гистологических).

Субъективное (по ощущениям пациента) и объективное (в виде достижения нормофосфатемии) улучшение было достигнуто уже в раннем послеоперационном периоде. Отсутствие динамики сывороточной концентрации FGF23 может быть обусловлено, с одной стороны, сложностью лабораторного определения этого соединения [24], а с другой – вероятной продукцией опухолью иных фосфатурических гормонов (frizzled-related protein 4, FGF7 и матриксный внеклеточный фосфогликопротеин) [40]. Учитывая доброкачественный характер опухоли, прогноз качества жизни обусловлен обратимостью развившихся изменений со стороны опорно-двигательного аппарата и качеством реабилитационных мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай, характеризующийся стремительным прогрессированием заболевания, демонстрирует важность проведения тщательной дифференциальной диагностики минерально-костных нарушений, сопровождающихся развитием остеомалации. Дальнейшее накопление данных о данной нозологии в перспективе позволит разработать алгоритмы диагностики и лечения остеомалации опухолевого генеза и, соответственно, улучшить качество жизни и прогноз у этих пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Публикация настоящей работы подержана государственным заданием. Номер государственного учета НИОКТР АААА-А20-120011790181-1.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Еремкина А.К. – ведение пациента, написание текста рукописи; Мирная С.С. – ведение пациента, написание текста рукописи; Горбачева А.М. – написание текста рукописи, подготовка иллюстративного материала; Паневин Т.С. – ведение пациента, написание текста рукописи; Воронкова И.А. – гистологическое, иммуногистохимическое исследование опухоли; написание текста рукописи; Мокрышева Н.Г. – написание текста рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Благодарности. Авторы выражают благодарность хирургу-онкологу Кулаге А.В. и всему коллективу ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за их вклад в лечение данного пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Folpe AL. Phosphaturic mesenchymal tumors: A review and update. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36(4):260-268. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.07.002>
2. Jo VY, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology*. 2014;46(2):95-104. doi: <https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000050>
3. Wu H, Bui MM, Zhou L, et al. Phosphaturic mesenchymal tumor with an admixture of epithelial and mesenchymal elements in the jaws: clinicopathological and immunohistochemical analysis of 22 cases with literature review. *Mod Pathol*. 2019;32(2):189-204. doi: <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0100-0>
4. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(1):1-30. doi: <https://doi.org/10.1097/00000478-200401000-00001>
5. Sundaram M, McCarthy EF. Oncogenic osteomalacia. *Skeletal Radiol*. 2000;29(3):117-124. doi: <https://doi.org/10.1007/s002560050581>
6. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest*. 2003;112(5):683-692. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI18399>
7. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444(7120):770-774. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05315>
8. Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, et al. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;284(4):977-981. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5084>
9. McCance RA. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med*. 1947;16(1):33-46.
10. Prader A, Illig R, Uehlinger E, Stalder G. *Rickets following bone tumor. Helv Paediatr Acta*. 1959;14:554-565.
11. Evans DJ, Azzopardi JG. Distinctive Tumours of Bone and Soft Tissue Causing Acquired Vitamin-D-Resistant Osteomalacia. *Lancet*. 1972;299(7746):353-354. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(72\)92844-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(72)92844-9)
12. Olefsky J, Kempson R, Jones H, Reaven G. «Tertiary» hyperparathyroidism and apparent «cure» of vitamin-D-resistant rickets after removal of an ossifying mesenchymal tumor of the pharynx. *N Engl J Med*. 1972;286(14):740-745. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197204062861402>
13. Weidner N, Cruz DS. Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer*. 1987;59(8):1442-1454. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870415\)59:8<1442::aid-cnrc2820590810>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870415)59:8<1442::aid-cnrc2820590810>3.0.co;2-q)
14. Lee JC, Jeng YM, Su SY, et al. Identification of a novel FN1-FGFR1 genetic fusion as a frequent event in phosphaturic mesenchymal tumour. *J Pathol*. 2015;235(4):539-545. doi: <https://doi.org/10.1002/path.4465>
15. Lee JC, Su SY, Changou CA, et al. Characterization of FN1-FGFR1 and novel FN1-FGF1 fusion genes in a large series of phosphaturic mesenchymal tumors. *Mod Pathol*. 2016;29(11):1335-1346. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.137>
16. Родионова С.С., Снетков А.И., Акиншина А.Д., и др. Фосфопеническая форма остеомалиции, индуцированная ФРФ23-секретирующей опухолью левой бедренной кости. // Научно-практическая ревматология. — 2019. — Т. 57. — №6. — С. 708-712. [Rodionova SS, Snetkov AI, Akinshina AD, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by FGF23-secreting tumor of the left femur. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):708-712. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-708-712>
17. Гребенникова Т.А., Умярова Д.Ш., Слащук К.Ю. и др. Фосфопеническая остеомалиция опухолевого генеза: клинический случай. // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 24-28. [Grebennikova TA, Umiarova DS, Slashchuk KY, et al. Tumor-induced osteomalacia: a clinical case report. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(4):24-28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10264>
18. Булычева И.В., Близиуков О.П., Родионова С.С. и др. Онкогенная остеомалиция/фосфатурическая мезенхимальная опухоль. Клиническое наблюдение. Обзор литературы. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2019. — Т. 11. — №1. — С. 28-33. [Boulytcheva IV, Bliznyukov OP, Rodionova SS, et al. Oncogenic osteomalacia/phosphaturic mesenchymal tumor. *Bone and soft tissue sarcomas and tumors of the skin*. 2019;11(1):28-33. (In Russ.)]
19. Бочкова А.Г. Случай паранеопластической остеомалиции. // Consilium Medicum. — 2007. — Т. 9. — №2. — С. 7-9. [Bochkova AG. Sluchay paraneoplasticheskoy osteomalyatsiy. *Consilium Medicum*. 2007;9(2):7-9. (In Russ.)]
20. Agaimy A, Michal M, Chiosea S, et al. Phosphaturic Mesenchymal Tumors: Clinicopathologic, Immunohistochemical and Molecular Analysis of 22 Cases Expanding their Morphologic and Immunophenotypic Spectrum. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(10):1371-1380. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000890>
21. Jung GH, Kim JD, Cho Y, et al. A 9-month-old phosphaturic mesenchymal tumor mimicking the intractable rickets. *J Pediatr Orthop B*. 2010;19(1):127-132. doi: <https://doi.org/10.1097/BPB.0b013e32832f59cb>
22. Feng J, Jiang Y, Wang O, et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J*. 2017;64(7):675-683. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0587>
23. Kobayashi H, Ito N, Akiyama T, et al. Prevalence and clinical outcomes of hip fractures and subchondral insufficiency fractures of the femoral head in patients with tumour-induced osteomalacia. *Int Orthop*. 2017;41(12):2597-2603. doi: <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3610-3>
24. Hana T, Tanaka S, Nakatomi H, et al. Definitive surgical treatment of osteomalacia induced by skull base tumor and determination of the half-life of serum fibroblast growth factor 23. *Endocr J*. 2017;64(10):1033-1039. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0177>
25. Carter JM, Caron BL, Dogan A, Folpe AL. A novel chromogenic in situ hybridization assay for FGF23 mRNA in phosphaturic mesenchymal tumors. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(1):75-83. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000290>
26. Higley M, Beckett B, Schmahmann S, et al. Locally aggressive and multifocal phosphaturic mesenchymal tumors: two unusual cases of tumor-induced osteomalacia. *Skeletal Radiol*. 2015;44(12):1825-1831. doi: <https://doi.org/10.1007/s00256-015-2246-x>
27. Wang H, Zhong D, Liu Y, et al. Surgical Treatments of Tumor-Induced Osteomalacia Lesions in Long Bones: Seventeen Cases with More Than One Year of Follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(13):1084-1094. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01299>
28. Hodgson SF, Clarke BL, Tebben PJ, et al. Oncogenic osteomalacia: localization of underlying peripheral mesenchymal tumors with use of Tc 99m sestamibi scintigraphy. *Endocr Pract*. 2006;12(1):35-42. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.12.1.35>
29. Broski SM, Folpe AL, Wenger DE. Imaging features of phosphaturic mesenchymal tumors. *Skeletal Radiol*. 2019;48(1):119-127. doi: <https://doi.org/10.1007/s00256-018-3014-5>
30. Schober HC, Kneitz C, Fieber F, et al. Selective blood sampling for FGF-23 in tumor-induced osteomalacia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0006>
31. Lee JY, Park HS, Han S, et al. Localization of Oncogenic Osteomalacia by Systemic Venous Sampling of Fibroblast Growth Factor 23. *Yonsei Med J*. 2017;58(5):981-987. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.5.981>
32. Zuo QY, Wang H, Li W, et al. Treatment and outcomes of tumor-induced osteomalacia associated with phosphaturic mesenchymal tumors: retrospective review of 12 patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):403. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1756-1>
33. Kobayashi H, Akiyama T, Okuma T, et al. Three-dimensional fluoroscopic navigation-assisted surgery for tumors in patients with tumor-induced osteomalacia in the bones. *Comput Assist Surg (Abingdon)*. 2017;22(1):14-19. doi: <https://doi.org/10.1080/24699322.2017.1282044>
34. Miller CB, Bergwitz C, Blau J, et al. Response of tumor-induced osteomalacia (TIO) to the FGFR inhibitor BGJ398. *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):e22500-e22500. doi: https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e22500
35. Fukumoto S. Anti-fibroblast growth factor 23 antibody therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(4):346-351. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000447012.98357.da>

36. Yavropoulou MP, Poullos C, Foroulis C, et al. Distant lung metastases caused by a histologically benign phosphaturic mesenchymal tumor. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0023>
37. Qiu S, Cao LL, Qiu Y, et al. Malignant phosphaturic mesenchymal tumor with pulmonary metastasis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6750. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006750>
38. Morimoto T, Takenaka S, Hashimoto N, et al. Malignant phosphaturic mesenchymal tumor of the pelvis: A report of two cases. *Oncol Lett*. 2014;8(1):67-71. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2081>
39. Bahrami A, Weiss SW, Montgomery E, et al. RT-PCR analysis for FGF23 using paraffin sections in the diagnosis of phosphaturic mesenchymal tumors with and without known tumor induced osteomalacia. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(9):1348-1354. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181aa2311>
40. White KE, Larsson TE, Econs MJ. The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: frizzled related protein-4, matrix extracellular phosphoglycoprotein, and fibroblast growth factor 23. *Endocr Rev*. 2006;27(3):221-241. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2005-0019>
41. Toyosawa S, Tomita Y, Kishino M, et al. Expression of dentin matrix protein 1 in tumors causing oncogenic osteomalacia. *Mod Pathol*. 2004;17(5):573-578. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800084>
42. Shiba E, Matsuyama A, Shibuya R, et al. Immunohistochemical and molecular detection of the expression of FGF23 in phosphaturic mesenchymal tumors including the non-phosphaturic variant. *Diagn Pathol*. 2016;11:26. doi: <https://doi.org/10.1186/s13000-016-0477-3>
43. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018;33(2):139-146. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.139>
44. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(12):1429-1440. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0089>
45. de Menezes Filho H, de Castro LC, Damiani D. Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(4):802-813. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000400025>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD];** адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 4568-4179; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Мирная Светлана Сергеевна, к.м.н. [Svetlana S. Mirnaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1341-0397>; eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com

Паневин Тарас Сергеевич [Taras S. Panevin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; eLibrary SPIN: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

Воронкова Ия Александровна, к.м.н. [Iya A. Voronkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6687-3240>; eLibrary SPIN: 9685-1371; e-mail: iya-v@yandex.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Еремкина А.К., Мирная С.С., Горбачева А.М., Паневин Т.С., Воронкова И.А., Мокрышева Н.Г. Случай гипопаратиреозической остеомалации опухолевого генеза // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 220-227. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12472>

TO CITE THIS ARTICLE:

Eremkina AK, Mirnaya SS, Gorbacheva AM, Panevin TS, Voronkova IA, Mokrysheva NG. The case of oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):220-227. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12472>

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К МАТЕРИАЛАМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ»

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. **Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. **Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 6000 слов, включая пробелы. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 6000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» - «Просмотреть свойства документа» - «Статистика»). В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. **Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

1.3. **Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

1.3.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**
- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.)
- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения необходимо в скобках указать ФИО руководителя учреждения и его должность. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем

регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме не должен превышать 250 слов (для коротких сообщений, новостей, некрологов, редакторских заметок – не более 150 слов).

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова - от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

1.3.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию
- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом, или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).
- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
- **Key words.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

1.3.3. **Полный текст** (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материалы и методы (пациенты и методы), результаты, выводы, обсуждение (дискуссия).

1.3.4. **Дополнительная информация** (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.
 - **Информация о спонсорстве.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
 - **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся её авторами.
- 1.3.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти на сайте журнала в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них:
- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.
 - Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах – до 60 источников;
 - В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.
 - В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «и др.» или "et al.". Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.
 - Формат пристатейных списков литературы должен соответствовать требованиям и стандартам MedLine (U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]), что обеспечит в дальнейшем индексирование статьи в международных базах данных (см. раздел «Оформление библиографии»). При ссылке на журнальные статьи (наиболее частый источник информации для цитирования) следует придерживаться шаблона:
Автор АА, Соавтор ББ. Название статьи. Название журнала. Год;Том(Номер):стр-стр.
 - Следует обратить внимание на то, что после инициал авторов не следует ставить точки. Название статьи и журнала не следует разделять знаком «/». Для описания даты выхода, тома, номера журнала и страниц, на которых опубликована статья, следует использовать сокращенный формат записи. Пример:
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. NEJM. 2002 Jul 25;347(4):284-287.
Дедов ИИ, Шестакова МВ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Ожирение и метаболизм. 2010;(3):17–22.
2. **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.
 3. **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.
 4. **Рисунки** должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключение работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.
 5. **Изображения** (НЕ графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие рисованные иллюстрации) необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. К изображениям относятся снимки, полученные в ходе визуализирующих методов исследования, фотографии, скриншоты экранов и др. Файлам изображений необходимо

присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисовочную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

6. **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен

этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, её расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

7. **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

Интернет-сайт журнала «Ожирение и Метаболизм»:
<http://omet.endojournals.ru/>

Журнал «Ожирение и Метаболизм» рекомендован ВАК для публикации результатов научных работ.

**Оформить подписку на журнал можно
 в любом почтовом отделении связи.
 Индекс издания – 18351**

Рукописи для публикации в журнале следует подавать в редакцию через сайт <http://omet.endojournals.ru/>