

**Obesity
and
Metabolism**



ISSN-2071-8713 (Print)
ISSN-2306-5521 (Online)

ожирение и метаболизм

332

Научные
исследования

357

Научные
обзоры



Научно-практический
журнал

том 17 **4** 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Научные исследования

СРАВНЕНИЕ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК, ОСОБЕННОСТЕЙ ОБРАЗА ЖИЗНИ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Е.А. Шестакова, Ю.И. Яшков, О.Ю. Реброва, М.В. Кац, М.Д. Самсонова, И.И. Дедов332

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЭЯКУЛЯТА, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СНИЖЕНИЕМ МАССЫ ТЕЛА У МОЛОДЫХ БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН С ПАТОЗООСПЕРМИЕЙ, ПОСТПУБЕРТАТНЫМ ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И НЕОТЯГОЩЕННЫМ АНДРОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ

Д.Н. Бобков, Р.В. Роживанов, Л.В. Савельева.....340

ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Р. Азаматов346

Научные обзоры

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ НА КОСТНЫЙ ОБМЕН ПРИ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.Ю. Юкина, М.О. Чернова, Н.Ф. Нуралиева, А.К. Еремкина, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева357

ПСОРИАЗ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.А. Уфимцева, А.А. Попов, Л.В. Федотова, Е.С. Мыльникова, Ю.М. Бочкарев, Д.С. Жунисова.....369

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ И ОЖИРЕНИЕМ. УРОКИ ТЕКУЩЕЙ ПАНДЕМИИ

Т.Ю. Демидова, Е.И. Волкова, Е.Ю. Грицкевич375

ПРЕИМУЩЕСТВА ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Т.Ю. Демидова, В.В. Титова.....385

ВЫСОКОБЕЛКОВАЯ ДИЕТА: ПОЛЬЗА И РИСКИ

М.В. Алташина, Е.В. Иванникова, Е.А. Трошина393

ОЖИРЕНИЕ и МЕТАБОЛИЗМ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, №4 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
Мкртумян А.М., профессор
Насонов Е.Л., академик РАН
Петеркова В.А., академик РАН
Полуэктов М.Г., канд. мед. наук
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 60x90/8

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
Грайвороновский пр-д, дом 4

Сдано в набор 10.02.2021 г.
Подписано в печать 03.03.21 г.

При перепечатке ссылка
на журнал «Ожирение
и Метаболизм» обязательна

OBESITY and METABOLISM

QUARTERLY PEER-REVIEWED MEDICAL
JOURNAL

Volume 17 Issue 4 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)
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)
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)
Voszhnesenskaya 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

Original studies

OBESITY WITH AND WITHOUT TYPE 2 DIABETES: ARE THERE DIFFERENCES IN OBESITY HISTORY, LIFESTYLE FACTORS OR CONCOMITANT PATHOLOGY?

Shestakova E.A., Yashkov Y.I., Rebrova O.Y., Kats M.V., Samsonova M.D., Dedov I.I.332

SEMEN QUALITY INDICATORS ASSOCIATED WITH REDUCED BODY WEIGHT IN YOUNG INFERTILE MEN WITH PATHOZOOSPERMIA, POSTPUBERTAL VISCERAL OBESITY AND NORMAL ANDROLOGICAL HISTORY

Bobkov D.N., Rozhivanov R.V., Savelyeva L.V.340

DYSMETABOLIC MECHANISMS OF PREECLAMPSIA DEVELOPMENT

Lipatov I.S., Tezikov Y.V., Azamatov A.R.346

Reviews

EFFECT OF GLUCOCORTICOIDS ON BONE METABOLISM IN REPLACEMENT THERAPY OF ADRENAL INSUFFICIENCY. LITERATURE REVIEW

Yukina M.Y., Chernova M.O., Nuralieva N.F., Eremkina A.K., Troshina E.A., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G.357

PSORIASIS AND METABOLIC SYNDROME: A REVIEW

Ufimtseva M.A., Popov A.A., Fedotova L.V., Mylnikova E.S., Bochkarev Y.M., Zhunisova D.S.369

PECULIARITIES OF THE COVID-19 COURSE AND CONSEQUENCES IN OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS. LESSONS FROM THE CURRENT PANDEMIC

Demidova T.Y., Volkova E.I., Grickevich E.Y.375

ADVANTAGES OF PHYSICAL ACTIVITY OF VARYING INTENSITY FOR PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES AND ITS INFLUENCE ON GLUCOSE METABOLISM

Demidova T.Y., Titova V.V.385

HIGH PROTEIN DIET: BENEFITS AND RISKS

Altashina M.V., Ivannikova E.V., Troshina E.A.393

СРАВНЕНИЕ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК, ОСОБЕННОСТЕЙ ОБРАЗА ЖИЗНИ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© Е.А. Шестакова^{1*}, Ю.И. Яшков², О.Ю. Реброва^{1,3}, М.В. Кац⁴, М.Д. Самсонова⁴, И.И. Дедов¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Обоснование. Ожирение является значимым фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2), однако многие пациенты с морбидным ожирением могут длительно сохранять нормогликемию. Причины несоответствия выраженности ожирения и компенсации углеводного обмена до конца не ясны. В клинической практике необходимы легкодоступные характеристики, позволяющие оценить риск наступления СД2 у лиц с ожирением.

Цель. Выявить анамнестические факторы, особенности образа жизни и сопутствующие заболевания, ассоциированные с наличием СД2 у пациентов с ожирением.

Методы. Одномоментное одноцентровое сравнительное исследование проводилось среди пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², пришедших на прием к бариатрическому хирургу в период с 2002 по 2017 гг. Врачом оценивались рост, вес пациентов, в ходе анкетирования пациенты указывали данные об анамнезе избыточной массы тела и ожирения (возрасте дебюта, длительности, семейном анамнезе), особенностях образа жизни, наличии СД2 и сопутствующих заболеваний. Для оценки факторов, ассоциированных с СД2, пациенты были разделены на группу лиц без анамнеза нарушений углеводного обмена и группу с известным диагнозом СД2. Анализ данных проведен с использованием ППП Statistica 13.3.

Результаты. В исследование были включены 698 пациентов, из которых 170 сообщили о наличии СД2 и 528 не имели известных им нарушений углеводного обмена. Пациенты двух групп были сопоставимы по полу, текущему и пиковому ИМТ. Не было найдено значимых различий в длительности и семейном анамнезе избыточной массы тела и ожирения, пищевых привычках, курении. Пациенты с ожирением без СД2 в нашем исследовании были моложе, чем пациенты с СД2 в момент постановки им данного диагноза (медианы 40 и 45 лет соответственно), а также отличались более ранним стартом набора веса (медианы 17 и 25 лет). Пациенты без СД2 достигали пиковой массы тела чаще в последний год перед консультацией хирурга, чем лица с СД2. Анализ частот сопутствующих заболеваний с учетом возраста показал, что у пациентов с СД2 в более позднем возрасте развивалась АГ, чем при отсутствии СД2 (медианы возраста развития АГ — 51 и 47 лет соответственно), также они реже указывали на наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и хронической боли в спине по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена.

Заключение. Показателями, отличающими лиц с ожирением с наличием и отсутствием СД2, оказались возраст начала набора веса, частоты сопутствующих заболеваний — артериальной гипертензии, ГЭРБ, хронической боли в спине — в соответствующих возрастах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; избыточная масса тела; сахарный диабет 2 типа; факторы риска; образ жизни; возраст дебюта; ИМТ.

OBESITY WITH AND WITHOUT TYPE 2 DIABETES: ARE THERE DIFFERENCES IN OBESITY HISTORY, LIFESTYLE FACTORS OR CONCOMITANT PATHOLOGY?

© Ekaterina A. Shestakova^{1*}, Yuri I. Yashkov², Olga Yu. Rebrova^{1,3}, Maria V. Kats⁴, Margarita D. Samsonova⁴, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Center of Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

BACKGROUND: Obesity is one of the most significant risk factors for type 2 diabetes (T2D), but a large number of patients with morbid obesity maintain normal glycemia for a long time. There are no definite easy-to-measure clinical features that distinguish severely obese people who will or will not develop T2D. These features may be useful in clinical practice to predict T2D development in obese patients.

AIMS: We aimed to identify clinical features (lifestyle factors, obesity history, concomitant diseases) that may be associated with T2D in obese patients.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS: The study was conducted at single center during 2002 and 2017 and recruited patients with BMI ≥ 30 kg/m² who attended bariatric surgeon. Patients weight and height were assessed by the doctor, other features were obtained from the questionnaire: overweight and obesity history (age of onset, duration, family history of obesity), lifestyle factors, T2D and concomitant diseases medical history. Patients were divided into 2 groups with regard to the presence of T2D. Data analysis was performed with Statistica 13.3.

RESULTS: The study included 170 patients with known T2D and 528 patients without history of T2D and prediabetes. Both groups had similar gender structure, as well as current and peak BMI. There were no significant differences in overweight/obesity duration, obesity family history, lifestyle factors and smoking status of patients. Obese patients without T2D were younger than T2D patients at the time of T2D onset (median age 40 and 45 years respectively). Patients without T2D started to gain weight earlier than those with T2D (median age 17 and 25 years respectively) and reached their peak BMI during 1 year before study entry, while patients with T2D went through maximum weight previously. The frequencies of concomitant diseases didn't differ between the groups with the exception of hypertension that started later in patients with T2D (median age 51 and 47 years in patients with and without T2D respectively); also patients with T2D had gastroesophageal reflux disease (GERD) and chronic back pain less often than patients without T2D with regard to age.

CONCLUSIONS: Clinical features that distinguished obese patients with and without T2D were age at the start of overweight/obesity and concomitant disease profile (hypertension, GERD, chronic back pain) at corresponding age.

KEYWORDS: obesity; overweight; type 2 diabetes; risk factors; lifestyle; age of onset; BMI.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение является одним из наиболее значимых факторов риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2) [1]. Однако, по данным международных и российских эпидемиологических исследований, далеко не все пациенты, страдающие ожирением, заболевают СД2 [2–4]. По результатам российского эпидемиологического исследования NATION, даже среди лиц с ИМТ ≥ 40 кг/м² распространенность нарушений углеводного обмена (СД2 и предиабета) не достигала 60% [5]. Иными словами, у пациентов с ожирением с большой вероятностью, но не обязательно развиваются нарушения углеводного обмена.

Понимание причин развития СД2 у одних пациентов с ожирением и отсутствия СД2 у других может помочь найти пути профилактики нарушений углеводного обмена. С практической точки зрения полезным является выявление характерных особенностей протективного (без СД2) фенотипа ожирения. Знание таких особенностей позволит оценивать риск развития СД2 у лиц с ожирением и установить оптимальную частоту наблюдения за пациентами.

По данным исследований, пациенты с равной выраженностью ожирения, но различной степенью нарушений углеводного обмена могут отличаться генетической предрасположенностью к развитию СД2, характером распределения жировой ткани, особенностями морфологии адипоцитов и т.д. [6, 7].

Однако для клинической практики может быть полезна оценка легкодоступных показателей (особенностей анамнеза, простых в оценке характеристик образа жизни), по которым уже в ходе опроса врач мог бы быстро отнести пациента с ожирением к группе большего или меньшего риска развития СД2.

ЦЕЛЬ

Целью настоящего исследования является выявление у пациентов с ожирением анамнестических факторов, особенностей образа жизни и сопутствующих заболеваний, ассоциированных с наличием СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе Центра эндохирургии и литотрипсии, Москва, Россия.

Время исследования. Анализировались анкеты, заполненные пациентами, пришедшими на консультативный прием к бариатрическому хирургу в период с 2002 по 2017 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Критерии включения:

1. пациенты обоих полов в возрасте от 18 лет;
2. ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²);
3. визит на консультативный прием к бариатрическому хирургу.

Критерии исключения:

1. отсутствие указаний пациента на наличие/отсутствие нарушений углеводного обмена;
2. предиабет со слов пациента.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное сравнительное исследование.

Методы

Анкеты содержали информацию об антропометрических показателях (вес, рост), измеренных на приеме врача. В ходе приема врач просматривал медицинские документы и интервьюировал пациентов об анамнестических данных, характеристиках образа жизни и сопутствующих заболеваниях.

В ходе интервью фиксировались данные по различным показателям:

- демографические характеристики: возраст пациентов; статус курения в настоящий момент и в анамнезе;
- анамнез избыточной массы тела или ожирения: длительность избыточной массы тела или ожирения (период, который указал пациент при

ответе на вопрос о длительности его жалоб на избыточный вес); наличие избыточной массы тела или ожирения в детском и подростковом периодах (до 16 лет); возраст дебюта избыточной массы тела или ожирения (в годах); максимальный вес (в кг); период максимального веса (пациенты отвечали на вопрос «Когда у Вас наблюдался максимальный вес?»); анамнез избыточной массы тела или ожирения у родственников; наличие попыток снижения массы тела;

- особенности пищевого поведения: частота приемов пищи в сутки; преимущественное употребление продуктов, богатых простыми углеводами или жирами; преимущественное время приема пищи (в дневное или вечернее время);
- сопутствующие заболевания, ассоциированные с ожирением: СД2, предиабет, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), хроническая венозная недостаточность, холелитиаз, мочекаменная болезнь (МКБ), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, недержание мочи, нарушение менструального цикла у женщин, бесплодие у женщин, хроническая боль в спине, грыжи брюшной стенки.

При положительном ответе пациента на вопрос о наличии СД2 или АГ врач уточнял длительность наличия (в годах) соответствующего диагноза.

Антропометрические показатели (вес, рост) регистрировались врачом-исследователем. Все остальные сведения указывались в анкете во время интервьюирования со слов пациентов. Время дебюта сопутствующих заболеваний и состояний, а также хронологический период, соответствующий особенностям образа жизни, не фиксировались.

ИМТ вычислялся как отношение массы тела (кг) к росту² (м²). Пиковый ИМТ соответствовал ИМТ, рассчитанному в период максимального веса пациента.

Статистический анализ

Анализ проведен с использованием ППП Statistica 13.3. Описательные статистики количественных данных представлены в виде медиан и интерквартильного размаха [Q1; Q3], а также минимума и максимума для ряда показателей. Распределения качественных данных представлены в виде абсолютных и относительных частот. При поперечном анализе групп для сравнения количественных показателей использовался непараметрический тест Манна-Уитни, для качественных показателей — критерий χ^2 по Пирсону. При оценке времени до наступления исхода был применен одномерный анализ (лог-ранговый тест для бинарных показателей, критерий χ^2 для категориальных показателей). Проблема множественных сравнений решалась установкой порогового уровня значимости $p=0,001$. Рассчитанные уровни значимости в интервале [0,001; 0,049] рассматривали как свидетельство статистической тенденции.

Этическая экспертиза

Все пациенты подписывали информированное согласие на обработку данных и представление их в научных публикациях в обобщенной и обезличенной форме. Протокол исследования был одобрен в ЛЭК Центра эндокринологии и литотрипсии, протокол №3 от 15.01.2002.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Критериям включения соответствовали 762 пациента. Критерии исключения имели 64 пациента (40 пациентов имели предиабет и 24 человека не сообщили о статусе углеводного обмена). Таким образом, в исследование были включены 698 пациентов и разделены на две группы: группу пациентов, сообщивших о наличии СД2 ($n=170$), и группу пациентов без известных им нарушений углеводного обмена ($n=528$). Доля пациентов с СД2 составила 24% от общего числа пациентов изучаемой выборки.

Основные результаты исследования

В таблице 1 представлены характеристики пациентов с СД2 и отсутствием нарушений углеводного обмена.

Пациенты изучаемых групп были сопоставимы по полу, текущему и пиковому ИМТ. Также не было найдено значимых различий в простых для оценки пищевых привычках пациентов и семейном анамнезе ожирения. Однако пациенты с отсутствием нарушений углеводного обмена были моложе пациентов с СД2 (в т.ч. и к моменту диагностики СД2), а также более часто имели дебют ожирения в детском и подростковом возрасте. Длительность ожирения к моменту проведения исследования у лиц без нарушений углеводного обмена была меньше, чем у пациентов с СД2, но при расчете длительности ожирения к моменту диагностики СД2 (для группы с СД2) этот показатель стал сопоставим. Пациенты без СД2 чаще сообщали, что пришли к максимальному весу в течение периода от нескольких месяцев до 1 года до консультации у бариатрического хирурга. По этому показателю они статистически значительно отличались от пациентов с СД2, которые в половине случаев говорили о достижении максимального веса ≥ 1 года назад.

Обращает на себя внимание тот факт, что по длительности ожирения группы пациентов клинически значимо не различались. Увеличение длительности ожирения, по мнению ряда авторов, является одним из ключевых факторов, определяющих риск развития СД2, наряду с возрастом и степенью ожирения [8–10]. В нашем исследовании при разделении пациентов по длительности ожирения мы обнаружили, что даже при анамнезе ожирения более 30 лет 84,2% пациентов не сообщали о наличии нарушений углеводного обмена, более того, имела статистическая тенденция к снижению доли лиц с СД2 с увеличением длительности избыточного веса или ожирения ($\chi^2=9,24$; $p=0,026$) (рис. 1).

Частоты сопутствующих заболеваний и состояний в двух группах представлены в таблице 2. Поскольку группы существенно (на 10 лет по медианам) различались по возрасту, для их сравнения выполнен анализ с учетом возраста (но без учета времени наступления

Таблица 1. Демографические характеристики и особенности образа жизни пациентов с известным сахарным диабетом 2 типа и с нормальным углеводным обменом на фоне ожирения

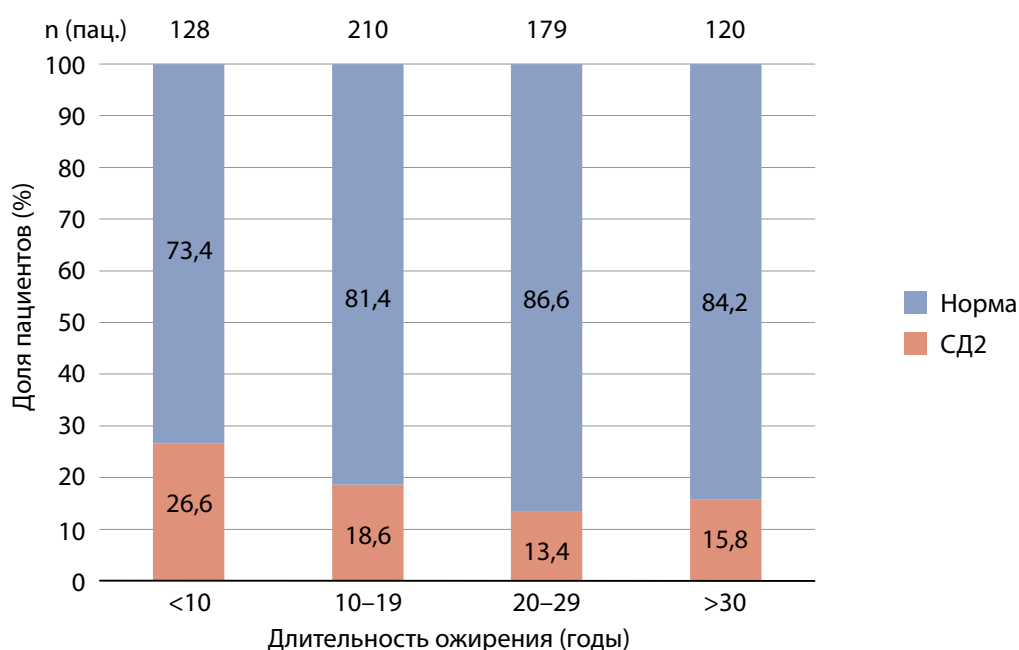
	Известный СД2 типа + ожирение		Нормальный углеводный обмен + ожирение		p*
	Описательная статистика	N	Описательная статистика	N	
Пол, муж., n (%)	71 (41,8)	170	181 (34,3)	528	0,07721
Возраст, годы	50 [42; 57] min=21, max=71	170	40 [33; 48] min=18, max=75	524	0,000000
Возраст к моменту развития СД2, годы	45 [38; 51] min=19, max=65	118			0,000014
Длительность СД2, годы	5 [3; 9] min=0,5, max=24	118	-	-	-
Длительность избыточной массы тела или ожирения, годы	20 [15; 33] min=2, max=55	169	18 [10; 27] min=1, max=65	521	0,000810
Длительность избыточной массы тела или ожирения к моменту развития СД2, годы	16 [8; 26] min=0, max=26	116			0,038445
ИМТ, кг/м ²	46,5 [38,5; 54,3]	169	44,2 [38,8; 51,5]	522	0,211353
Наличие избыточной массы тела или ожирения в детском возрасте, n (%)	63 (37,1)	170	280 (53,1)	527	0,00027
Возраст дебюта избыточной массы тела или ожирения, годы	25 [10; 34]	131	17 [8,5; 27]	420	0,000207
Пиковый ИМТ, кг/м ²	48,4 [40,2; 56,1]	157	45,8 [39,9; 53]	476	0,082921
Наличие семейного анамнеза ожирения, n (%)	120 (71,9)	167	323 (63,8)	506	0,05806
Родственники с анамнезом ожирения, n (%)		116		318	
Только близкие	83 (71,6)		194 (61)		0,12274
Только дальние (бабушки, дедушки, тети, дяди)	13 (11,2)		53 (16,7)		
Близкие и дальние	20 (17,2)		71 (22,3)		
Максимальный вес достигнут в течение последнего года, n (%)	80 (50,3)	159	328 (68,5)	479	0,00004
Частое употребление сладостей, n (%)	57 (34,3)	166	189 (37)	511	0,53757
Частое употребление жирных продуктов, n (%)	113 (71)	159	349 (70,7)	494	0,91908
Преимущественный прием пищи в вечернее время, n (%)	110 (74,3)	148	375 (77,6)	483	0,40272
Частота приемов пищи, n (%)		164		516	
1–2 раза в день	18 (11)		87 (16,9)		0,05889
3 раза в день	63 (38,4)		209 (40,5)		
4–5 раз в день	53 (32,3)		161 (31,2)		
>5 раз в день	30 (18,3)		59 (11,4)		
Наличие попыток снижения массы тела, n (%)	147 (88,6)	166	496 (95,4)	520	0,00157
Курение в настоящий момент и в прошлом, n (%)	55 (32,5)	169	206 (39,5)	522	0,10684

Примечание. *Использован критерий Манна–Уитни для количественных признаков (представлены медианы [Q1; Q3]), χ^2 Пирсона для качественных признаков (представлены абсолютные и относительные (%) частоты), N — число пациентов с указанным в анкете признаком.

Таблица 2. Частоты заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и пациентов с нормальным углеводным обменом на фоне ожирения, n (%)

	Известный СД2 типа + ожирение		Нормальный углеводный обмен + ожирение		Р, лог-ранговый тест
	Описательная статистика	N	Описательная статистика	N	
Артериальная гипертензия, возраст*	139 (81,8%) 51 [45; 58]	170	290 (55%) 47 [39; 54]	429	0,00024
Длительность анамнеза АГ	10 [6; 17]	83	9 [4; 15]	140	0,052699 U-test
Максимальные значения АД					
<140/90 мм рт. ст.	29 (22,3%)	130	88 (32,6%)	270	0,00748 χ^2
<160/100 мм рт. ст.	37 (28,5%)		92 (34,1%)		
<180/110 мм рт. ст.	64 (49,2%)		90 (33,3%)		
ИБС/ИМ	51 (32,9%)	155	51 (10,9%)	469	0,202
СОАС	80 (47,6%)	168	150 (28,6%)	524	0,036
Венозная недостаточность	62 (38%)	163	141 (27,6%)	511	0,002
ЖКБ	51 (30,4%)	168	92 (17,6%)	524	0,058
МКБ	45 (26,8%)	168	55 (10,6%)	519	0,224
ГЭРБ, возраст*	47 (28,3%) 63 [53; ---]	166	184 (35%) 54 [41; 63]	526	0,00000
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	16 (9,6%)	167	48 (9,3%)	519	0,002
Недержание мочи	48 (29,6%)	162	112 (22,1%)	507	0,0013
Нарушения менструального цикла у женщин	29 (32,2%)	90	108 (33,3%)	324	0,006
Бесплодие у женщин	31 (31%)	100	59 (16,5%)	358	0,423
Хроническая боль в спине, возраст*	119 (71,3%) 52 [46; 59]	167	392 (74,4%) 43 [35; 52]	527	0,00000
Грыжи брюшной стенки	27 (16,9%)	160	58 (11,6%)	499	0,038

Примечание. *Возраст, к которому 50% [25%; 75%] пациентов имели данную патологию.

**Рисунок 1.** Доли пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без нарушений углеводного обмена («норма») при различной длительности избыточного веса или ожирения (над столбцами указано абсолютное число пациентов в каждой группе).

этих событий, т.к. оно не фиксировалось при опросе пациента).

Результаты показывают, что относительная частота АГ в группе пациентов с ожирением и СД2 была больше, чем в группе пациентов без СД2, однако при учете возраста обнаружилось, что АГ диагностировалась у пациентов с ожирением и СД2 статистически значимо позже, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Также пациенты с СД2 реже страдали ГЭРБ и предъявляли жалобы на хроническую боль в спине, чем лица без СД2. По остальным заболеваниям и состояниям различий групп не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Пациенты с ожирением без нарушений углеводного обмена были моложе, чем пациенты с СД2 в момент постановки им данного диагноза, а также отличались более ранним стартом ожирения по сравнению с лицами с СД2. В отличие от пациентов с СД2, прошедших пик увеличения массы тела за год и более до анкетирования, пациенты без нарушений углеводного обмена достигали максимальной массы тела на момент анкетирования. Пациенты с СД2 реже страдали АГ, ГЭРБ и указывали на наличие хронической боли в спине. Длительность ожирения и особенности образа жизни значимо не отличались у пациентов двух групп.

Обсуждение основного результата исследования

Феномен длительного существования ожирения без развития нарушений углеводного обмена представляет интерес для изучения механизмов профилактики СД2. По данным нашего наблюдения, даже при анамнезе ожирения более 30 лет только 15,8% страдали СД2, большинство же пациентов с длительностью ожирения >30 лет не сообщали о наличии у них нарушений углеводного обмена. В клинической практике пациенты с ожирением и СД2 нуждаются в более тщательном медицинском наблюдении по сравнению с лицами без СД2. Поэтому обнаружение факторов, которые позволяют дифференцировать пациентов высокого риска СД2 среди лиц с ожирением, важны для определения интенсивности последующего наблюдения.

Главной целью нашего исследования являлось выявить возможные различия в анамнестических характеристиках, особенностях пищевого поведения и спектре сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов с ожирением и наличием или отсутствием нарушений углеводного обмена. Для ответа на этот вопрос была выбрана база данных пациентов, пришедших на амбулаторный прием к бариатрическому хирургу. Особенность данной выборки заключается в том, что в большинстве случаев пациенты обращаются к бариатрическому хирургу после многократных попыток снизить массу тела с помощью нехирургических методов, поэтому часто имеют длительный анамнез ожирения и высокий риск развития СД2. Таким образом, выборка пациентов соответствовала поставленной цели.

По результатам нашего исследования пациенты обеих групп были сопоставимы по выраженности ожирения (не имели значимых различий по текущему и пиковому

ИМТ). При этом лица без нарушений углеводного обмена были моложе и имели более ранний старт ожирения по сравнению с лицами с СД2.

Безусловно, ранний возраст дебюта ожирения у лиц без нарушений углеводного обмена по сравнению с пациентами с СД2 представляется парадоксальным. Мы не склонны думать, что раннее начало ожирения может иметь протективный эффект в отношении развития СД2 в дальнейшем. По результатам многих исследований ранний дебют ожирения был ассоциирован с более высоким риском развития СД2 [11–13]. Мы допускаем, что возраст начала ожирения в нашей работе мог быть обозначен не точно, так как информация о нем собиралась со слов пациентов, а не из медицинской документации.

Тем не менее объяснение более раннего старта ожирения у лиц без нарушений углеводного обмена может крыться в темпе набора массы тела. В нашей работе большинство пациентов с нормальным углеводным обменом, начав набирать массу тела в более молодом возрасте, сообщали о том, что максимального веса они достигли в течение короткого времени до консультации у бариатрического хирурга. В отличие от них, пациенты с СД2 характеризовались более поздним стартом ожирения и более хронологически ранним пиком массы тела. Иными словами, косвенно мы можем предположить, что пациенты с СД2 набирали максимальный вес в течение более короткого периода времени, и именно быстрый темп увеличения веса приводил к метаболическим нарушениям. Эта гипотеза требует подтверждения, однако в литературе имеются данные о важности пиковой массы тела как фактора, ассоциированного с функциональными возможностями бета-клетки [14].

Помимо этого предположения, возможны альтернативные объяснения более раннего дебюта ожирения у лиц без нарушений углеводного обмена. Так, старт увеличения веса с детского и подросткового возраста может говорить о наличии у данных пациентов особого типа ожирения, в частности в рамках наследственных синдромов. Тестирования на наличие таких типов ожирения в данном исследовании не проводилось. Однако необходимо отметить, что синдромальное ожирение встречается в популяции редко [15].

В нашем исследовании проводилась оценка сопоставимости двух групп пациентов по длительности ожирения. Длительность ожирения на момент анкетирования и консультации бариатрического хирурга была значимо больше в группе пациентов с СД2, однако при расчете длительности ожирения к моменту дебюта СД2 различия пропадали (16 лет в группе СД2 против 18 лет в группе лиц без нарушений углеводного обмена).

Длительность ожирения многими авторами признается одним из ведущих факторов, влияющих на риск развития СД2 в будущем [8–10]. Тем не менее это утверждение не является общепризнанным, и длительность ожирения не включается в калькуляторы риска развития СД2, в том числе FINDRISC и ADA-DRS [16, 17]. В ряде работ отрицалась связь между длительностью ожирения и риском развития метаболических расстройств [18]. Некоторые исследования демонстрировали зависимость риска развития СД2 от длительности ожирения, однако она не была линейной [19]; другие работы свидетельствовали о том, что может иметь значение не столько

длительность, сколько другие параметры оценки избыточности жировой ткани, такие как вариабельность массы тела [20] или медианный ИМТ [21]. Мы полагаем, что полученные в нашем исследовании результаты о сопоставимости длительности ожирения в группах лиц с и без СД2 говорят о том, что длительность ожирения не является первостепенным фактором, определяющим риск развития нарушений углеводного обмена у пациентов с ожирением.

Для многих поведенческих факторов имеются доказательства влияния на риск развития СД2 [22, 23]. В нашем исследовании мы использовали для оценки следующие параметры: частота и время приемов пищи, пристрастие пациентов к пище, богатой простыми углеводами или жирами, а также наличие попыток к снижению массы тела. Простота оценки этих параметров заключалась в том, что пациенты указывали конкретный ответ либо в цифровом значении (кратность приемов пищи), либо временной параметр (преимущественный прием пищи в утреннее или вечернее время), либо факт наличия попыток снижения массы тела или злоупотребления продуктами, богатыми простыми углеводами или жирами. Все обозначенные параметры не различались у пациентов с СД2 и лиц с отсутствием нарушений углеводного обмена, однако сложность интерпретации этих данных заключается в том, что пациенты не указывали в анкете период (до/после развития СД2), к которому относятся характеристики образа жизни.

Наконец, в нашем исследовании были обнаружены некоторые различия в составе сопутствующих заболеваний/состояний у пациентов с ожирением и различным метаболическим статусом. Так, пациенты с СД2 в более позднем возрасте указывали на наличие АГ, а также реже указывали на проявления ГЭРБ и хронической боли в спине.

Ограничения исследования

Все показатели, проанализированные в данном исследовании (за исключением текущих роста и веса пациентов), были записаны по памяти пациентов, что могло приводить к искажению данных, таких как длительность, возраст начала избыточного веса или ожирения и др. Наличие диагноза СД2 также фиксировалось со слов пациентов, в связи с чем в группу пациентов без нарушений углеводного обмена могли войти лица с недиагностированным СД2. В анкете также не регистрировалось

время дебюта сопутствующих заболеваний, в связи с чем нельзя оценить очередность развития и причинно-следственную связь между СД2 и сопутствующей патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение считается одним из наиболее значимых факторов риска развития СД2, однако отсутствие нарушений углеводного обмена у пациентов даже с длительными (>30 лет) анамнезом ожирения встречается нередко. В нашем исследовании лица без нарушений углеводного обмена отличались более молодым (на 5 лет) возрастом по сравнению с пациентами с СД2 на момент постановки диагноза СД2 у последних, а также имели более ранний дебют ожирения (с медианами 17 и 25 лет соответственно) при сопоставимой выраженности и длительности ожирения. Ранний дебют ожирения у лиц без нарушений углеводного обмена сочетался с более поздним достижением пиковой массы тела, что могло характеризовать более медленный темп увеличения массы тела у данных пациентов; однако судить об этом мы можем лишь косвенно. Показателями, отличающими лиц с ожирением с наличием и отсутствием СД2, также оказались меньшие частоты сопутствующих заболеваний (АГ, ГЭРБ, хронической боли в спине) у первых в соответствующих возрастах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Грант РФФИ 17-15-01435 «Ожирение и сахарный диабет: поиск протективных генетических, гормонально-метаболических и молекулярно-клеточных факторов, препятствующих развитию сахарного диабета у лиц с ожирением».

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

Участие авторов. Шестакова Е.А. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ результатов, написание статьи; Яшков Ю.И. — проведение обследования пациентов, редактирование текста статьи; Реброва О.Ю. — анализ результатов, редактирование текста статьи; Кац М.В. — составление базы данных пациентов, анализ литературы; Самсонова М.Д. — составление базы данных пациентов, анализ литературы; Дедов И.И. — разработка концепции исследования, редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194127. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194127>
2. Bradshaw PT, Reynolds KR, Wagenknecht LE, Ndumele CE, Stevens J. Incidence of components of metabolic syndrome in the metabolically healthy obese over 9 years follow-up: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Int J Obes*. 2018;42(3):295-301. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.249>
3. Kim JA, Kim DH, Kim SM, et al. Impact of the Dynamic Change of Metabolic Health Status on the Incident Type 2 Diabetes: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Endocrinol Metab*. 2019;34(4):406. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.4.406>
4. Rotar O, Boyarinova M, Orlov A, et al. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(3):251-254. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0221-z>
5. Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р., и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION // Сахарный диабет. — 2020. — Т.23. — №1. — С.4-11. [Shestakova EA, Lunina EY, Galstyan GR, Shestakova MV, Dedov II. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in the NATION study. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):4-11. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12286>
6. Hocking S, Samocha-Bonet D, Milner K-L, et al. Adiposity and Insulin Resistance in Humans: The Role of the Different Tissue and Cellular Lipid Depots. *Endocr Rev*. 2013;34(4):463-500. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1041>

7. Navarro E, Funtikova AN, Fito M, Schröder H. Can metabolically healthy obesity be explained by diet, genetics, and inflammation? *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(1):75-93. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400521>
8. Abdullah A, Stoelwinder J, Shortreed S, et al. The duration of obesity and the risk of type 2 diabetes. *Public Health Nutr*. 2011;14(1):119-126. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980010001813>
9. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Kalyani RR, et al. Obesity Severity and Duration Are Associated With Incident Metabolic Syndrome: Evidence Against Metabolically Healthy Obesity From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4117-4124. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2460>
10. Dankel SJ, Loenneke JP, Loprinzi PD. Health Outcomes in Relation to Physical Activity Status, Overweight/Obesity, and History of Overweight/Obesity: A Review of the WATCH Paradigm. *Sport Med*. 2017;47(6):1029-1034. doi: <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0641-7>
11. The NS, Richardson AS, Gordon-Larsen P. Timing and Duration of Obesity in Relation to Diabetes: Findings from an ethnically diverse, nationally representative sample. *Diabetes Care*. 2013;36(4):865-872. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0536>
12. Tanamas SK, Wong E, Backholer K, et al. Age of onset of obesity and risk of type 2 diabetes. *Aust N Z J Public Health*. 2016;40(6):579-581. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12593>
13. Luo J, Hodge A, Hendryx M, Byles JE. Age of obesity onset, cumulative obesity exposure over early adulthood and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(3):519-527. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05058-7>
14. Ozawa H, Fukui K, Komukai S, et al. Clinical Significance of the Maximum Body Mass Index Before Onset of Type 2 Diabetes for Predicting Beta-Cell Function. *J Endocr Soc*. 2020;4(4):519-527. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz023>
15. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-757. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573>
16. Lindstrom J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725-731. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.725>
17. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S14-S31. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
18. Hekimsoy Z, Oktem IK. Duration of obesity is not a risk factor for type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and hyperlipidemia. *Diabetes, Obes Metab*. 2003;5(6):432-437. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2003.00298.x>
19. Reis JP, Hankinson AL, Loria CM, et al. Duration of Abdominal Obesity Beginning in Young Adulthood and Incident Diabetes Through Middle Age: The CARDIA Study. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1241-1247. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1714>
20. Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, et al. Unstable bodyweight and incident type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2017;8(4):501-509. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12623>
21. Ng CD, Elliott MR, Riosmena F, Cunningham SA. Beyond recent BMI: BMI exposure metrics and their relationship to health. *SSM - Popul Heal*. 2020;11(4):100547. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2020.100547>
22. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med*. 2017;15(1):131. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0901-x>
23. Magkos F, Hjorth MF, Astrup A. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(10):545-555. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0381-5>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Шестакова Екатерина Алексеевна, к.м.н. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., Moscow, Russia] 117036; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: katiashestakova@mail.ru

Яшков Юрий Иванович, д.м.н. [Yuriy I. Yashkov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6592-1036>; eLibrary SPIN: 8933-3745; e-mail: yu@yashkov.ru

Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н. [Olga Yu. Rebrova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; eLibrary SPIN: 7360-3254; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Кац Мария Витальевна, студент [Maria V. Kats, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1556-6942>; e-mail: maryk99@rambler.ru

Самсонова Маргарита Денисовна, студент [Margarita D. Samsonova, student]; <https://orcid.org/0000-0003-2852-807X>; e-mail: samsonovamag@gmail.com

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова Е.А., Яшков Ю.И., Реброва О.Ю., Кац М.В., Самсонова М.Д., Дедов И.И. Сравнение анамнестических характеристик, особенностей образа жизни и сопутствующих заболеваний у пациентов с ожирением при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №4. — С. 332-339. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12701>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova EA, Yashkov YI, Rebrova OY, Kats MV, Samsonova MD, Dedov II. Obesity with and without type 2 diabetes: are there differences in obesity history, lifestyle factors or concomitant pathology? *Obesity and metabolism*. 2020;17(4):332-339. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12701>

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЭЯКУЛЯТА, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СНИЖЕНИЕМ МАССЫ ТЕЛА У МОЛОДЫХ БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН С ПАТОЗООСПЕРМИЕЙ, ПОСТПУБЕРТАТНЫМ ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И НЕОТЯГОЩЕННЫМ АНДРОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ



© Д.Н. Бобков*, Р.В. Роживанов, Л.В. Савельева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Учитывая роль висцерального ожирения в развитии мужского бесплодия, актуально исследование показателей качества эякулята, ассоциированных со снижением массы тела.

Цель. Оценка ассоциации показателей качества эякулята и снижения массы тела у пациентов с бесплодием, постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом.

Методы. В ретроспективное исследование случай-контроль были включены 33 бесплодных мужчины с постпубертатным алиментарным висцеральным ожирением в возрасте до 30 лет. Всем пациентам были даны рекомендации по снижению массы тела (гипокалорийное питание, ежедневные аэробные физические нагрузки). Проводилась оценка массы тела, индекса массы тела, окружности талии, липидного спектра крови, антиоксидантной активности эякулята, его электронно-микроскопическое исследование исходно и в динамике через 6 мес. По окончании исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — снизившие массу тела на 5% и более (n=16) и 2-я — не достигшие этого результата (n=17).

Результаты. Исходные значения изучаемых показателей у пациентов двух групп не различались, за исключением массы тела. Через 6 мес изменения всех показателей эякулята (количество сперматозоидов в 1 мл эякулята, доля их морфологически нормальных форм, число сперматозоидов с недостаточно конденсированным хроматином и увеличение антиоксидативной активности эякулята оказались статистически значимо различными. Были выявлены статистически значимые различия в величинах изменений исследуемых показателей за 6 мес у пациентов сравниваемых групп. При этом увеличение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята, увеличение содержания их морфологически нормальных форм, уменьшение числа сперматозоидов с недостаточно конденсированным хроматином и увеличение антиоксидативной активности эякулята являлись настолько выраженными, что при отсутствии статистически значимых различий между группами в этих параметрах на момент начала медицинского вмешательства по снижению массы тела, через 6 мес эти изменения привели к тому, что показатели оказались статистически значимо лучше в 1-й, нежели во 2-й группе.

Заключение. У молодых мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом клинически значимое снижение массы тела ассоциировано с улучшением показателей качества эякулята.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; сперматогенез; эякулят.

SEMEN QUALITY INDICATORS ASSOCIATED WITH REDUCED BODY WEIGHT IN YOUNG INFERTILE MEN WITH PATHOZOOSPERMIA, POSTPUBERTAL VISCERAL OBESITY AND NORMAL ANDROLOGICAL HISTORY

© Daniil N. Bobkov*, Roman V. Rozhivanov, Larisa V. Savelyeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Considering the negative impact of visceral obesity on fertility, it is important to study semen quality indicators associated with reduced body weight.

AIMS: Evaluation of semen quality indicators associated with reduced body weight in patients with infertility, postpubertal visceral obesity and normal andrological history.

MATERIALS AND METHODS: 33 infertile men under 30 years with post-pubertal and alimentary visceral obesity were included into retrospective case-control study. All patients have been followed through a six month weight loss program (hypocaloric diet, daily aerobic physical activity). The waist circumference, blood lipid levels, seminal antioxidant capacity and scanning electron microscopy analysis were determined before and after weight loss program. At the end of the study, patients were divided into two groups according to weight loss. The first group reduced their body weight by 5% or more (n=16), second group didn't achieve the goal (n=17).

RESULTS: Statistically significant differences were identified in the ejaculate parameters between patients of two groups. Though at the time of initiation of medical intervention two groups were comparable except for body mass, after six months in the first group the number of sperm in 1 ml ejaculate, morphologically normal forms and the total antioxidant capacity of ejaculate increased while the number of sperm DNA integrity decreased.

CONCLUSION: In young men with postpubertal visceral obesity and normal andrological history clinically significant body weight reduction is associated with improved semen quality indicators.

KEYWORDS: obesity; spermatogenesis; ejaculate.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОБОСНОВАНИЕ

Как в отечественных, так и в зарубежных работах была установлена негативная роль висцерального ожирения в развитии патозооспермии [1–3]. Одной из основных гипотез патогенеза бесплодия является гипотеза о роли избыточной ароматизации тестостерона в жировой ткани [4]. При этом у мужчин с ожирением часто развивается гипогонадизм, связанный с нарушением механизма отрицательной обратной связи гипофиз-гонады [5]. В предлагаемом нами исследовании предполагается оценить показатели качества эякулята, ассоциированные со снижением жировой массы тела у пациентов с патозооспермией в условиях отсутствия в патогенезе бесплодия гипогонадизма.

ЦЕЛЬ

Оценка показателей качества эякулята, ассоциированных со снижением массы тела у пациентов с бесплодием, постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное исследование случай-контроль.

Критерии соответствия

Критерии включения: совершеннолетние пациенты мужского пола с постпубертатным алиментарным висцеральным (окружность талии от 98 см) ожирением в возрасте до 30 лет включительно с патозооспермией (астено-, тератозооспермия и любые их комбинации, а также нормозооспермия при выявлении недостаточно конденсированного хроматина) из пар, проходивших обследование по поводу бесплодия, наблюдаемого в течение 1 года и более.

Критерии исключения: индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м², объем любого из яичек менее 15 мл, нарушения кариотипа, задержка полового развития, наличие в анамнезе крипторхизма, варикоцеле, воспалительных заболеваний, опухолей, травм или хирургических вмешательств на половых органах и области головного мозга, включая гипофиз, олигозооспермия, криптозооспермия, азооспермия, бактериоспермия, лейкоспермия, урогенитальные инфекции, носительство антиспермальных антител, сахарный диабет, гипогонадизм (уровень тестостерона < 12 нмоль/л), гипотиреоз, гиперпролактинемия, гиперэстрогемия, гиперкортицизм, невыполнение программы исследования.

Условия проведения

Пациенты, проходившие обследование в отделениях андрологии и урологии; терапии эндокринопатий ЛРО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования

С октября 2019 г. по апрель 2020 г. Данные собирались двукратно.

Описание медицинского вмешательства

Осуществлялся забор крови в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены, а также эякулята в стерильные контейнеры путем мастурбации (половое воздержание 3–5 сут).

Всем мужчинам были даны рекомендации по снижению массы тела, включающие гипокалорийное питание, ежедневные аэробные физические нагрузки. Расчет калорийности суточного рациона в килокалориях проводился по формуле, рекомендованной ВОЗ, с учетом возраста, веса, уровня физической активности мужчин 18–30 лет: $(0,0630 \times \text{вес в кг} + 2,8957) \times 240$. Поскольку у всех исследуемых уровень физической активности был низким, использовался коэффициент 1. Для снижения массы тела полученную величину уменьшали на 20%. Минимальная суточная калорийность рациона питания составила 1800 ккал. В случае исходного потребления больными 3000 ккал и более в сутки постепенно уменьшали калорийность суточного рациона на 300–500 ккал в неделю до достижения рассчитанной индивидуальной нормы калорий. Всем пациентам рекомендовали дробный прием пищи (не менее 4 раз в день), так, чтобы ее основной объем приходился на первую половину дня, ужин был калорийностью не более 15–20% суточной нормы и не позднее чем за 4 ч до сна. Баланс макронутриентов распределяли следующим образом: потребление жиров сокращалось до 25–30% нормы суточной калорийности, белков — 15–20%, углеводов — 55–60%. Пациентам с дислипидемией рекомендовали соблюдение гиполлипидемической диеты. Для повышения уровня физической активности всем пациентам рекомендовалась ежедневная ходьба 10 000 шагов и умеренные силовые нагрузки по 30–45 мин в день не менее 3 раз в неделю. Длительность вмешательства по снижению массы тела составила 6 мес.

Основной исход исследования

Основным исходом исследования является получение данных о показателях качества эякулята, ассоциированных со снижением массы тела у пациентов с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительным исходом исследования является выявление метаболических факторов, ассоциированных со снижением массы тела.

Анализ в подгруппах

Анализ в подгруппах проводился ретроспективно. Поскольку снижение массы тела являлось исходом медицинского вмешательства, подгруппы формировались по этому исходу: снизившие — 1-я группа и не снизившие массу тела — 2-я группа. За снижение массы тела принималась величина, составляющая не менее 5% исходной массы тела. Выбор данной величины был обусловлен тем, что, по данным различных авторов, для того, чтобы обеспечить метаболические эффекты лечения ожирения, необходимо снизить массу тела не менее чем на 5% (клинически значимое снижение массы тела) [6–8].

Методы регистрации исходов

У всех пациентов были определены ИМТ и окружность талии (ОТ). Концентрацию биохимических показателей сыворотки крови — холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли на биохимическом анализаторе HITACHI (Biohringer Mannheim, Япония). Оценка спермограмм осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2010 г. путем световой микроскопии с помощью микроскопа Olimpus 41 CX (Япония) и камеры Маклера того же производителя [9]. Учитывая, что на параметры спермограммы может влиять множество различных факторов, ее анализировали двукратно (ориентировались на лучший результат). Кроме того, с целью оценки содержания сперматозоидов с интактными головками и отсутствием патологических изменений (норма >4%), сперматозоидов с недостаточно конденсированным хроматином (норма <30%), а также оценки патологических изменений головки, шейки, акросомы и жгутика сперматозоидов проводилось электронно-микроскопическое исследование эякулята (ЭМИС). Эякулят после разжижения фиксировали 2,5% раствором глutarового альдегида на 0,1 М какодилатном буфере (pH 7,2–7,4) и 1% р-ром осмиевой кислоты и заливали в эпоксидную смолу. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Reichert III и просматривали в электронном микроскопе Hitachi 700 [10–12]. Кроме того, по экспериментальной методике определялась антиоксидативная активность (АОА) эякулята с использованием многофункционального потенциометрического анализатора «МПА-1» (НПВП «Ива», г. Екатеринбург) и медиаторной системы, содержащей $K_3[Fe(CN)_6]$ / $K_4[Fe(CN)_6]$ в соотношении 0,01 М/0,0001 М. Аликвота эякулята 0,2 мл, буферный раствор с медиаторной системой – 1 мл [13].

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании ученого совета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (Протокол №1 от 01.02.2017 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: исследование «пилотное», размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. США, версия 8.0). Сравнение исходных данных обследования двух групп пациентов, величин изменения исследуемых параметров, а также данных обследования, полученных через 6 мес после начала вмешательства по снижению массы тела, осуществлялось с использованием U-критерия Манна–Уитни. Сравнение данных в динамике (исходных и конечных значений) в каждой из групп пациентов — путем теста Вилкоксона. Распределения количественных данных представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. Базовым уровнем статистической значимости считали 0,05. Применялась поправка Бонферрони на множественные сравнения, в связи с чем при сравнении групп до терапии по 14 показателям пороговый

$P_0=0,0035$, после терапии группы сравнивались по 13 показателям, $P_0=0,0038$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 33 совершеннолетних пациента мужского пола с постпубертатным алиментарным висцеральным (ОТ от 98 см) ожирением, патозооспермией (нормозооспермия с нарушенной конденсацией хроматина — 3 пациента, астенозооспермия — 1, астенозооспермия с нарушенной конденсацией хроматина — 14, астенотератозооспермия — 1, астенотератозооспермия с нарушенной конденсацией хроматина — 14) в возрасте до 30 лет. Через 6 мес, после завершения программы снижения массы тела, пациенты были разделены на 2 подгруппы: 1-я — 16 мужчин со снижением массы тела 5% и более (12,0 [11,0; 14,0]%) и 2-я — 17 мужчин со снижением массы тела менее 5% (2,2 [1,0; 4,1]%).

Основные результаты исследования

Исходные значения изучаемых показателей пациентов двух групп статистически значимо не различались, кроме массы тела (табл. 1). Через 6 мес у мужчин, снизивших массу тела более чем на 5%, были отмечены статистически значимые увеличение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята, содержание в эякуляте живых сперматозоидов, их морфологически нормальных форм, уменьшение числа сперматозоидов с недостаточно конденсированным хроматином и увеличение АОА эякулята. Эти параметры у пациентов, не снизивших массу тела, статистически значимо не изменились. Были выявлены статистически значимые различия в величинах изменений за 6 мес всех исследуемых показателей эякулята у пациентов сравниваемых групп. При этом увеличение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята, увеличение содержания их морфологически нормальных форм, уменьшение числа сперматозоидов с недостаточно конденсированным хроматином и увеличение АОА эякулята являлись настолько выраженными, что при отсутствии статистически значимых различий между группами в этих параметрах на момент начала медицинского вмешательства по снижению массы тела через 6 мес эти изменения привели к тому, что показатели этих параметров оказались статистически значимо лучше в 1-й, нежели во 2-й группе.

Дополнительные результаты исследования

Наряду с улучшением ряда показателей качества эякулята у пациентов со снижением массы тела более 5% было отмечено статистически значимое уменьшение уровней холестерина и ЛПНП, чего не отмечалось у пациентов 2-й группы. При этом уменьшение уровня холестерина, при отсутствии статистически значимых различий между группами на момент начала исследования, привело к появлению статистически значимых различий через 6 мес от начала вмешательства по снижению массы тела.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

Таблица 1. Результаты обследования мужчин

	Группа 1 (n=16)	Группа 2 (n=17)	p*
Возраст, лет	29 [26; 30]	29 [28; 29]	0,682
ИМТ, кг/м ²	29,0 [28,1; 30,4]	28,7 [26,8; 30,3]	0,363
ИМТ через 6 мес, кг/м ²	25,1 [24,8; 26,6]	28,1 [26,7; 29,3]	0,002
**p	<0,001	0,002	
Величина изменения ИМТ, кг/м ²	-3,8 [-4,3; -3,1]	-0,6 [-1,1; -0,3]	<0,001
Масса тела, кг	93 [88; 96]	85 [82; 89]	0,010
Масса тела через 6 мес, кг	81 [78; 84]	85 [80; 89]	0,101
**p	<0,001	0,002	
Величина изменения массы тела, кг	-12 [-14; -11]	-2 [-4; -1]	<0,001
ОТ, см	102 [100; 109]	100 [99; 107]	0,204
ОТ через 6 мес, см	97 [94; 102]	98 [97; 104]	0,136
**p	<0,001	<0,001	
Величина изменения ОТ, см	-6 [-7; -5]	-2 [-3; -1]	<0,001
ХС, ммоль/л	5,6 [5,4; 5,7]	6,0 [5,4; 6,5]	0,465
ХС через 6 мес, ммоль/л	4,9 [4,7; 5,2]	5,6 [5,1; 6,2]	0,001
**p	<0,001	0,004	
Величина изменения ХС, ммоль/л	-0,7 [-1,0; -0,4]	-0,3 [-0,6; 0,0]	0,007
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8 [3,5; 4,4]	4,0 [3,2; 4,9]	0,901
ХС ЛПНП через 6 мес, ммоль/л	3,5 [3,4; 4,0]	3,9 [3,2; 4,3]	0,762
**p	0,001	0,041	
Величина изменения ХС ЛПНП, ммоль/л	-0,2 [-0,2; -0,1]	-0,1 [-0,3; 0,1]	0,231
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,9; 1,0]	1,0 [1,0; 1,2]	0,109
ХС ЛПВП через 6 мес, ммоль/л	0,9 [0,9; 1,1]	1,2 [1,0; 1,2]	0,058
**p	1,0	0,551	
Величина изменения ХС ЛПВП, ммоль/л	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [-0,1; 0,2]	0,845
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,7; 2,4]	2,0 [1,8; 2,3]	0,986
ТГ через 6 мес, ммоль/л	1,7 [1,5; 2,1]	2,0 [1,7; 2,2]	0,260
**p	0,006	0,706	
Величина изменения ТГ, ммоль/л	-0,2 [-0,4; -0,0]	0,0 [-0,1; 0,1]	0,006
Кол-во сперматозоидов в 1 мл, млн	35 [24; 57]	22 [17; 37]	0,094
Кол-во сперматозоидов в 1 мл через 6 мес, млн	42 [29; 66]	22 [16; 29]	0,002
**p	0,001	0,030	
Величина изменения кол-ва сперматозоидов в 1 мл, млн	6 [3; 10]	-1 [-6; 0]	<0,001
Живые сперм-ды, %	90 [86; 92]	86 [82; 90]	0,191
Живые сперм-ды через 6 мес, %	93 [90; 97]	82 [80; 93]	0,010
**p	0,002	0,074	
Величина изменения живых сперматозоидов, %	2 [1; 5]	-2 [-4; 1]	<0,001
(a+b), %	53 [34; 69]	32 [20; 61]	0,217
(a+b) через 6 мес, %	57 [38; 71]	30 [18; 44]	0,012
**p	0,006	0,115	
Величина изменения (a+b), %	3 [1; 6]	-2 [-4; 1]	0,001
Нормальные формы, %	5 [3; 8]	3 [2; 8]	0,167
Нормальные формы через 6 мес, %	7 [4; 9]	4 [1; 5]	0,002
**p	0,001	0,071	
Величина изменения нормальных форм, %	1 [1; 2]	0 [-2; 0]	<0,001
АОА эякулята, Мм-экв	0,9 [0,7; 1,0]	1,0 [0,9; 1,2]	0,063
АОА эякулята через 6 мес, Мм-экв	2,1 [2; 2,2]	1,0 [0,8; 1,1]	<0,001
**p	<0,001	0,140	
Величина изменения АОА эякулята, Мм-экв	1,3 [1,2; 1,4]	-0,1 [-0,2; 0,1]	<0,001
Недостаточно конденсированный хроматин, %	46 [43; 65]	38 [36; 46]	0,058
Недостаточно конденсированный хроматин через 6 мес, %	27 [23; 29]	38 [35; 49]	<0,001
**p	<0,001	0,164	
Величина изменения недостаточно конденсированного хроматина, %	-21 [-34; -15]	1 [-1; 3]	<0,001

*U-критерий Манна-Уитни; ** тест Вилкоксона.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Со снижением жировой массы тела за счет гипокалорийной диеты и аэробной физической активности ассоциировано улучшение показателей качества эякулята при условии, что снижение массы тела является результатом.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные результаты свидетельствуют о возможном благоприятном влиянии снижения массы тела на качество эякулята. Сложно однозначно утверждать о пользе только снижения массы тела пациентов, поскольку оно, как правило, сопряжено и с другими качественными изменениями образа жизни. Тем не менее при клинически значимом снижении массы тела мы отметили улучшение большинства параметров спермограммы. Исходные данные пациентов вряд ли могли повлиять на результат лечения, так как по исходным исследуемым параметрам статистические различия между группами отсутствовали. Однако, поскольку масса тела являлась критерием ретроспективного формирования групп, является целесообразным рассмотреть исходные различия групп (до применения поправки Бонферрони) в отношении этого первичного показателя. Без применения поправки Бонферрони различия между группами в исходной величине массы тела являются статистически значимыми, $p=0,010$. Но эти различия не искажают сделанных заключений, так как та группа, которая продемонстрировала наилучшие результаты как в отношении снижения массы тела, так и в отношении показателей качества эякулята, имела исходно большую величину массы тела (ожирение было более выраженным) по сравнению с группой пациентов, которые продемонстрировали в динамике худшие результаты. Наличие более выраженного ожирения на момент начала лечения у пациентов с хорошим результатом дополнительно подтверждает положительное влияние снижения массы тела на показатели качества эякулята. Ожидаемо, что наряду с хорошим снижением массы тела, у пациентов 1й группы улучшился липидный спектр крови и АОА эякулята. При этом маловероятно, что дислипидемия действует на сперматогенез напрямую, но она может быть ассоциирована с оксидативным стрессом [14]. В ряде работ было установлено, что оксидативный стресс может являться патогенетическим фактором патозооспермии [15–17].

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей. Так, группа пациентов с наибольшей потерей веса при соблюдении гипокалорий-

ной диеты имели статистически значимое увеличение сперматозоидов с нормальной морфологией, общего количества сперматозоидов и уменьшения фрагментации ДНК [18, 19]. В другом исследовании оценивали влияние бариатрической хирургии — через год после проведения операции было отмечено увеличение концентрации сперматозоидов, которое являлось статистически значимым у мужчин с исходной патозооспермией [20]. В некоторых работах при улучшении антропометрических показателей значимо уменьшались уровни маркеров оксидативного стресса: данные показаны в серии клинических случаев, где при уменьшении абдоминального жира улучшались целостность ДНК сперматозоидов и исходы беременности, а также снижалось количество поврежденных белков в результате оксидативного стресса и увеличивался уровень супероксиддисмутазы 2 [5, 21].

Ограничения исследования

Наряду со снижением массы тела благоприятно сказаться на качестве эякулята могли и другие позитивные факторы изменения образа жизни пациентов. Также ограничениями являются: малый размер выборки, ретроспективное деление пациентов на группы и валидность метода оценки АОА эякулята, так как методика является экспериментальной и требует проведения дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У молодых мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом клинически значимое снижение массы тела ассоциировано с улучшением показателей качества эякулята.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

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

Участие авторов. Бобков Д.Н. — набор материала, обработка полученных данных, написание статьи; Роживанов Р.В. — разработка концепции исследования, набор материала, редактирование текста статьи; Савельева Л.В. — набор материала, редактирование текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Структура патозооспермии у молодых мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №4. — С. 32-37. [Rozhivanov RV, Kurbatov DG. The structure of pathozoospermia in young men with post-pubertal visceral obesity and a non-aggravated andrologic anamnesis. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(4):32-37. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017432-37>
2. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(5):593-604. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.07.012>
3. Faure C, Dupont C, Baraibar MA, et al. In Subfertile Couple, Abdominal Fat Loss in Men Is Associated with Improvement of Sperm Quality and Pregnancy: A Case-Series. *PLoS One*. 2014;9(2):e86300. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086300>
4. Xu X, Sun M, Ye J, et al. The Effect of Aromatase on the Reproductive Function of Obese Males. *Horm Metab Res*. 2017;49(08):572-579. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-107835>

5. Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(1):11-21. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13723>
6. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S102-S138. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
7. Williamson DA, Bray GA, Ryan DH. Is 5% weight loss a satisfactory criterion to define clinically significant weight loss? *Obesity*. 2015;23(12):2319-2320. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21358>
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'nichenko 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. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>
9. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, fifth edition. WHO 2010. Available at: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/>
10. Хаят С.Ш., Брагина Е.Е., Курило Л.Ф. Ультраструктурное исследование сперматозоидов у пациентов с астенозооспермией. Андрология и генитальная хирургия. — 2012. — Т.13. — №4. — С. 54-61. [Khayat SS, Bragina EE, Kurilo LF. Ultrastructural investigation of human sperm from asthenozoospermic men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2012;13(4):54-61. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2012-4-54-61>
11. Брагина Е.Е., Бочарова Е.Н. Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия. — 2014. — Т.15. — №1. — С. 41-50. [Bragina YY, Bocharova YN. Quantitative electron microscopic examination of sperm for male infertility diagnosis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2014;15(1):41-50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2014-1-41-50>
12. Брагина Е.Е., Замяткина В.А., Бочарова Е.Н., и др. Количественное ультраструктурное исследование хроматина сперматозоидов при нарушении фертильности // Андрология и генитальная хирургия. — 2009. — Т.10. — №1. — С. 44-49. [Bragina EE, Zamyatnina VA, Bocharova EN, et al. Quantitative ultrastructural research of spermatozoon from patients with fertility infringement. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2009;10(1):44-49. (In Russ.)]
13. Герасимова Е.Л. Потенциометрия в исследовании антиоксидантной активности биологических объектов. Дис.: канд. хим. наук. — Казань, 2010. [Gerasimova E.L. Potenciometriya v issledovanii antioksidantnoj aktivnosti biologicheskikh obyektoy. [dissertation] Kazan; 2010. (In Russ.)]
14. Koppers AJ, Garg ML, Aitken RJ. Stimulation of mitochondrial reactive oxygen species production by unesterified, unsaturated fatty acids in defective human spermatozoa. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(1):112-119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.10.033>
15. Giulini S, Sblendorio V, Xella S, et al. Seminal plasma total antioxidant capacity and semen parameters in patients with varicocele. *Reprod Biomed Online*. 2009;18(5):617-621. doi: [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60004-1](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60004-1)
16. Roychoudhury S, Sharma R, Sikka S, Agarwal A. Diagnostic application of total antioxidant capacity in seminal plasma to assess oxidative stress in male factor infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(5):627-635. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0677-5>
17. Subramanian V, Ravichandran A, Thiagarajan N, et al. Seminal reactive oxygen species and total antioxidant capacity: Correlations with sperm parameters and impact on male infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2018;45(2):88-93. doi: <https://doi.org/10.5653/cerm.2018.45.2.88>
18. Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health*. 2011;8(1):24. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4755-8-24>
19. Mir J, Franken D, Andrabi SW, Ashraf M, Rao K. Impact of weight loss on sperm DNA integrity in obese men. *Andrologia*. 2018;50(4):e12957. doi: <https://doi.org/10.1111/and.12957>
20. El Bardisi H, Majzoub A, Arafa M, et al. Effect of bariatric surgery on semen parameters and sex hormone concentrations: a prospective study. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(5):606-611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.08.008>
21. 1Gutiérrez L, García JR, Rincón M de J, et al. Efecto de una dieta hipocalórica en el estrés oxidativo en sujetos obesos sin prescripción de ejercicio y antioxidantes. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.12.015>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Бобков Даниил Николаевич**, аспирант [Daniil N. Bobkov, MD, postgraduate student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7145-8954>; eLibrary SPIN: 5311-5050; e-mail: danil-0000@mail.ru

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>;
eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Савельева Лариса Викторовна, к.м.н. [Larisa V. Savelyeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2808-4846>;
eLibrary SPIN: 1452-8793; e-mail: slv63@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бобков Д.Н., Роживанов Р.В., Савельева Л.В. Показатели качества эякулята, ассоциированные со снижением массы тела у молодых бесплодных мужчин с патозооспермией, постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №4. — С. 340-345. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12679>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bobkov DN, Rozhivanov RV, Savelyeva LV. Semen quality indicators associated with reduced body weight in young infertile men with pathozoospermia, postpubertal visceral obesity and normal andrological history. *Obesity and metabolism*. 2020;17(4):340-345. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12679>



ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

© И.С. Липатов*, Ю.В. Тезиков, А.Р. Азаматов

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Обоснование. Учитывая, что беременность рассматривается в качестве естественной модели метаболического синдрома (МС), а также важное значение метаболических нарушений в развитии эссенциальной гипертензии, актуализировано углубленное исследование дисметаболических механизмов в генезе преэклампсии (ПЭ).

Цель. Для оценки роли метаболических нарушений в развитии ПЭ выявить клинко-лабораторные параллели при беременности, осложненной ПЭ без сопутствующей соматической патологии, и беременности, протекающей на фоне МС.

Методы. В динамике беременности обследованы 82 женщины с МС, которые по факту реализации ПЭ были разделены на 2 группы: I группу составили 50 женщин с ПЭ на фоне МС, II группу 32 женщины с МС без ПЭ. Для оценки патогенетического значения метаболических нарушений в развитии ПЭ была сформирована III группа, состоящая из 44 беременных с ПЭ без сопутствующей соматической патологии. IV (контрольную) группу составили 30 здоровых женщин с физиологической беременностью. У всех беременных определялись метаболические, гематологические показатели, гормоны, маркеры провоспалительного состояния, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, децидуализации и плацентарного ангиогенеза, динамика накопления и локусы распределения жировой ткани.

Результаты. В группах беременных с ПЭ выявлены схожие с МС изменения: выраженные диабетогенные и атерогенные нарушения с развитием патологических инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и лептинемии, гиперактивация эндотелиально-тромбоцитарного звена, тромботический и воспалительный статус, висцеральный тип жировоголожения, гиперурикемия, гиперсимпатикотония. Доказано, что в иерархии механизмов формирования ПЭ плацентарная дисфункция выступает второстепенным фактором альтерации, дополнительно потенцирующим нарастание инсулинорезистентности и эффекты структурно-функциональной дестабилизации сосудистого эндотелия.

Заключение. Направленность метаболических изменений при беременности, общность развития ПЭ и МС свидетельствуют о важной роли дисметаболических механизмов в формировании ПЭ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преэклампсия; метаболический синдром; дисметаболические механизмы патогенеза; инсулинорезистентность; гиперинсулинемия; дислипидемия.

DYSMETABOLIC MECHANISMS OF PREECLAMPSIA DEVELOPMENT

© Igor S. Lipatov*, Yuri V. Tezikov, Amir R. Azamatov

Samara State Medical University, Samara, Russia

BACKGROUND: An in-depth study of dismetabolic mechanisms in the genesis of pre-eclampsia (PE) has been updated because pregnancy is considered as a natural model of metabolic syndrome (MS), as well as the metabolic disorders are important in development of essential hypertension.

AIMS: to reveal clinical and laboratory parallels in pregnancy complicated by PE without MS and pregnancy proceeding on the background of MS to assess the role of metabolic disturbances in the development of PE.

MATERIALS AND METHODS: 82 women with MS were examined in the dynamics of pregnancy and were divided into 2 groups depending on the implementation of PE: group I consisted of 50 women with PE on the background of MS, group II 32 women with MS without PE. We formed group III consisting of 44 pregnant women with PE without accompanying diseases to assess the pathogenetic value of metabolic disorders in the development of PE. The IV (control) group consisted of 30 healthy women with physiological pregnancy. Metabolic, hematological parameters, hormones, markers of the pro-inflammatory state, endothelial hemostasiological dysfunction, decidualization and placental angiogenesis, accumulation dynamics and distribution loci of adipose tissue were determined in all pregnant women.

RESULTS: In the groups of pregnant women with PE, changes similar to MS were revealed: pronounced diabetic and atherogenic disorders with the development of pathological insulin resistance, hyperinsulinemia and leptinemia, endothelial-platelet link hyperactivation, thrombotic and inflammatory status, visceral type of fat deposition, hyperuricemia, hyper-sympathicotonia. It is proved that in the hierarchy of mechanisms of PE formation, placental dysfunction is a secondary alteration factor, which additionally potentiates the insulin resistance increase and the effects of structural and functional destabilization of the vascular endothelium.

CONCLUSIONS: The direction of metabolic changes during pregnancy, the common development of PE and MS indicate the important role of dismetabolic mechanisms in the formation of PE.

KEYWORDS: pre-eclampsia; metabolic syndrome; pathogenesis; insulin resistance; hyperinsulinemia; dyslipidemia.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОБОСНОВАНИЕ

По данным ВОЗ, в 2018 г. 2 млрд населения планеты имели избыточную массу тела [1]. Проводимые мета-анализы показывают, что метаболический синдром (МС) имеет место у каждого 3–4-го в популяции взрослого населения. За ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%, что обусловлено изменениями образа жизни и технологий производства продуктов питания [1, 2]. В связи с этим становится понятной столь масштабная распространенность во всем мире артериальной гипертензии (АГ), одним из важнейших звеньев которой являются метаболические нарушения. Среди причин эссенциальной АГ у взрослых более 80% занимает МС [2, 3]. Характерные для МС инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ) способствуют повышению реабсорбции Na^+ и воды в почках, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, гипертрофии и ремоделированию стенок сосудов и сердца — важнейшим патогенетическим звеньям АГ. К факторам кардиоваскулярного риска относятся многие признаки МС: изменения уровней общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой/высокой плотности (ЛПВП/ЛПНП), мочевой кислоты, протромбогенное состояние, сахарный диабет, избыточный вес или ожирение [4, 5].

С точки зрения общесоматических подходов, преэклампсия (ПЭ) является вариантом осложненного гипертонического криза [6]. При этом МС выступает независимым фактором риска как эссенциальной АГ, так и ПЭ, частота реализации которой при наличии МС достигает 80% [4, 7]. Необходимо отметить, что жизнеобеспечение плода, являющееся главенствующей функцией беременности, осуществляется за счет эволюционно закрепленных и в определенной степени неблагоприятных для организма будущей матери изменений, схожих с МС (формирование «диабетогенного» состояния, проявляющегося ИР и ГИ в ответ на выработку плацентарных контринсулярных гормонов, атерогенный сдвиг липидного спектра, эндотелиально-тромбоцитарная активация, провоспалительные и гиперкоагуляционные изменения, гиперурикемия, симпатикотония) [8, 9]. Это позволяет рассматривать физиологическую беременность как естественную модель МС. Однако характерный для «нормы беременности» баланс факторов «физиологического повреждения» и механизмов перманентной гестационной адаптации обеспечивает благоприятный исход как для плода, так и для беременной [10]. Учитывая, что ПЭ является болезнью дезадаптации, вышеуказанная направленность метаболических процессов при патологическом нарастании изменений может активно участвовать в патогенезе данного тяжелого осложнения гестации.

ЦЕЛЬ

Для оценки роли метаболических нарушений в развитии ПЭ выявить клиничко-лабораторные параллели при беременности, осложненной ПЭ без сопутствующей соматической патологии, и беременности, протекающей на фоне МС.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное наблюдательное клиническое исследование.

Критерии соответствия

Критериями отбора женщин с МС выступали: выявляемые до гестации критерии МС (1 обязательный признак — абдоминальное ожирение (окружность талии >80 см) и 2 дополнительных: содержание триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови $>1,7$ ммоль/л, уровень ЛПВП в сыворотке крови $<1,29$ ммоль/л, АД $\geq 130/\geq 85$ мм рт.ст.), возраст женщин до 35 лет, сохраненные менструальный и овуляторный яичниковый циклы. С целью ограничения влияния изначально существующей гипергликемии на процессы гестационной метаболической перестройки все женщины с МС имели догестационный уровень глюкозы венозной крови $<6,1$ ммоль/л. Критерии включения в III группу: догестационные индекс массы тела (ИМТ) $18,5\text{--}24,9$ кг/м², уровень АД $<130/\text{<}85$ мм рт.ст., отсутствие метаболических нарушений, возраст женщин до 35 лет. Критериями исключения из исследования являлись: догестационные нарушения углеводного обмена, гестационный сахарный диабет, тяжелая соматическая, инфекционно-воспалительная, генетическая, психическая патология (кроме МС в I и II группах), синдром поликистозных яичников, аномалии половых органов, беременность после вспомогательных репродуктивных технологий, врожденная патология плода. Все участницы получили исчерпывающие ответы на интересующие вопросы и подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Перинатального центра ГБУЗ «СОКБ им В.Д. Середавина» г.о. Самара.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в 2015–2019 гг. Клинико-лабораторное обследование беременных I, II, IV групп выполнялось в динамике в 11–14 и 30–34 нед, беременные с ПЭ III группы обследовались в 30–34 нед.

Описание медицинского вмешательства

У всех женщин выполнялся забор венозной крови утром натощак с целью определения метаболических (глюкоза венозной крови, ОХ, ЛПВП, ТГ в сыворотке крови с вычислением коэффициента атерогенности (КА) и отношения ТГ/ЛПВП, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), мочевая кислота) и гематологических (количество, агрегация (с коллагеном), средний объем и фракция незрелых тромбоцитов, количество лейкоцитов, нейтрофилов) показателей, уровней гормонов (инсулина, лептина, плацентарного лактогена (ПЛ)), провоспалительных маркеров (фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), С-реактивного белка (СРБ)), индекса активации лейкоцитов, показателей состояния эндотелия сосудов (циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), метаболитов оксида азота (II), фибронектина (ФН)), плацентарного альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1) и фактора роста плаценты (ФРП). Методом УЗИ определяли

динамику накопления и локусы распределения жировой ткани: толщину подкожного (тПКЖ) и преперитонеального (тППЖ) жира с расчетом индекса жира брюшной стенки (ИЖБС=тППЖ/тПКЖ). В условиях акушерского стационара оценены тип суточной вариабельности АД, эпизоды ночного апноэ. Субъективная оценка характеристики сна осуществлялась путем заполнения анкеты Я.И. Левина (1995).

Основной исход исследования

Получение данных метаболических, гематологических показателей, гормонов, маркеров провоспалительного состояния, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, децидуализации, данных о динамике накопления и локусах распределения жировой ткани, типах суточной вариабельности АД, эпизодах гестационного сонного апноэ и о признаках инсомнии с целью оценки их роли в патогенезе ПЭ.

Дополнительные исходы исследования

Получение данных о содержании ФРП и особенно в случаях клинической реализации плацентарной недостаточности (ПН) в группах сравнения с целью оценки роли ПН в развитии ПЭ.

Анализ в подгруппах

В динамике беременности проведено углубленное клинико-лабораторное обследование 82 женщин с МС, которые по факту реализации ПЭ были разделены на 2 группы: I группу составили 50 беременных с МС, у которых развилась ПЭ; во II вошли 32 беременные с МС без ПЭ. В I группе ПЭ диагностирована в сроки 28–35 нед беременности. Для оценки патогенетического значения метаболических нарушений в развитии ПЭ была сформирована III группа из 44 женщин с ПЭ без сопутствующей соматической патологии, имеющих аналогичные I группе сроки манифестации и степень тяжести ПЭ. IV (контрольную) группу составили 30 здоровых женщин с физиологической гестацией.

Методы регистрации исходов

Уровень глюкозы в плазме венозной крови определялся гексокиназным методом, значение ОХ, ТГ, ЛПВП, метаболитов NO (II) — колориметрическим методом. Коэффициент атерогенности рассчитывался по формуле А.Н. Климова (1984). НОМА-IR (D. Matthews (1985)) рассчитывался по следующей формуле: НОМА-IR = уровень глюкозы крови натощак (ммоль/л) × уровень инсулина крови натощак (пмоль/л) × 0,138/22,5.

Концентрации инсулина, лептина, ПЛ, ФНО-α, СРБ, ФРП, ПАМГ-1 в сыворотке крови, ФН в плазме крови определялись методом ELISA. Подсчет количества ЦЭК в крови осуществлялся методом Н.Н. Петрищева (2001). Индекс активации лейкоцитов рассчитывался способом, предложенным Н.Ю. Сотниковой (1998) [9]. Диагностика и оценка степени тяжести ПЭ проводились в соответствии с рекомендациями ВОЗ [11]. Диагностика степени тяжести ПН осуществлялась по критериям А.Н. Стрижкова и соавт. (2014) [12]. В исследовании использованы биохимический анализатор Architect c4000 (Abbott, США), гематологический анализатор Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония), лазерный анализатор агрегации

тромбоцитов АЛАТ-2 ООО НПФ «Биола», ультразвуковая система экспертного класса Voluson E6 GE Healthcare (Австрия).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Комитетом по биоэтике и Научно-образовательным центром доказательной медицины при ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России (протокол № 158 от 19.02.2015).

Статистический анализ

Расчет размера выборки. Размер выборки рассчитывали по номограмме Альтмана с учетом данных предварительного исследования: при мощности исследования 80% достаточная численность групп будет от 30 наблюдений.

Статистический анализ. Статистическая обработка числового массива данных выполнена при помощи специализированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25 HC IMAGO 5.0, лицензия №5725-A54. Нормальность распределений значений оценивалась по критериям Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Для показателей с нормальным распределением вычислялись среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), статистическая значимость межгрупповых различий определялась по критерию Тьюки. При непараметрическом распределении вычислялась медиана (Me) с межквартильным интервалом [$Q_1(25\%)$; $Q_3(75\%)$], рассчитывался критерий U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. При сравнении зависимых выборок (динамика показателей в течение беременности) использовался парный критерий Вилкоксона. Для выявления взаимосвязей применяли корреляционный анализ Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости принимали менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Средняя масса тела до беременности в I и II группах составила 93 (6) кг и 92 (7) кг соответственно ($p=0,84$). ИМТ у женщин с МС составил 33,6 (1,1) кг/м² и 33,3 (1,4) кг/м². В I группе ИМТ 30–35 кг/м² имел место у 88% (44/50) женщин, а ИМТ 35–40 кг/м² — у 12% (6/50); во II группе ИМТ 30–35 кг/м² имел место у 90,6% (29/32) женщин, а ИМТ 35–40 кг/м² — у 9,4% (3/32). Межгрупповые статистические различия по ИМТ отсутствуют ($\chi^2=0,14$; $p=0,71$). Среднее значение окружности талии — 104 (6) см и 102 (5) см соответственно в I и II группах ($p=0,71$). У 46% (23/50) женщин I группы и 43,8% (14/32) женщин II группы была контролируемая АГ. Средний уровень АДс составил 128 (6) мм рт.ст. в I группе и 127 (5) мм рт.ст. во II группе ($p=0,85$); средний уровень АДд составил 78 (5) мм рт.ст. в I группе и 76 (6) мм рт.ст. во II группе ($p=0,83$). У женщин с МС до беременности наблюдались атерогенные изменения липидного спектра: средние значения ОХ равнялись 6,23 ммоль/л [5,37; 6,83] и 6,12 ммоль/л [5,24; 6,71] ($p=0,82$), ТГ — 1,86 ммоль/л [1,76; 2,35] и 1,84 ммоль/л [1,77; 2,31] ($p=0,89$), ЛПВП — 1,05 ммоль/л [0,97; 1,16] и 1,03 ммоль/л [0,98; 1,12] ($p=0,79$), соотношения ТГ/ХС ЛПВП — 1,63 [1,34; 2,61] и 1,61 [1,37; 2,55] ($p=0,81$), КА — 5,3 [4,9; 5,8] и 5,1 [4,7–5,5] ($p=0,63$) соответственно в I и II группах. Следовательно, основу I и II групп сравне-

ния составили пациентки с абдоминальным ожирением, нарушенным липидным спектром и контролируемой АГ.

Среди женщин III группы из независимых факторов высокого риска ПЭ в 63,6% (28/44) наблюдений выявлен отягощенный ПЭ акушерский анамнез, в 36,4% (16/44) — отягощенный семейный анамнез с наличием ПЭ у матери или родных сестер. Анализ медицинской документации подтвердил отсутствие догестационного нарушения лабораторных показателей углеводного и липидного обмена, а также повышения АД в указанной группе.

Основные результаты исследования

Анализ медико-социального статуса женщин сравниваемых групп не показал статистически значимых различий по возрасту, профессиональной принадлежности, семейному положению, району проживания, бытовым условиям ($p > 0,05$). Перво- и повторнобеременные в группах составили: первобеременные — 34 (17/50), 31,2 (10/32), 29,5 (13/44), 33,3% (10/30); повторнобеременные — 66 (33/50), 68,8 (22/32), 70,5 (31/44), 66,7% (20/30) соответственно I, II, III, IV группам ($\chi^2 = 0,25$; $p = 0,97$).

Частота реализации ПЭ среди женщин с МС составила 61% (50/82), при этом умеренная ПЭ диагностирована в 60% (30/50) и 56,8% (25/44) ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,92$), тяжелая ПЭ — в 40% (20/50) и 43,2% (19/44) ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,92$) наблюдений I и III групп соответственно, что объективизирует их сопоставимость по степени тяжести ПЭ. Среди прочих осложнений гестации у женщин I, II, III групп встречались: среднетяжелый токсикоз — в 20,0, 18,8 и 6,8% ($\chi^2_{1-3} = 2,39$, $p_{1-3} = 0,12$; $\chi^2_{2-3} = 0,01$, $p_{2-3} = 0,92$; $\chi^2_{1-2} = 0,02$, $p_{1-2} = 0,88$), угроза прерывания беременности — в 54,0, 43,8 и 31,8% ($\chi^2_{1-3} = 4,68$, $p_{1-3} = 0,03$; $\chi^2_{2-3} = 0,68$, $p_{2-3} = 0,41$; $\chi^2_{1-2} = 0,46$, $p_{1-2} = 0,50$), угроза преждевременных родов — в 34,0, 9,4 и 29,5% ($\chi^2_{1-3} = 0,06$, $p_{1-3} = 0,81$; $\chi^2_{2-3} = 3,40$, $p_{2-3} = 0,07$; $\chi^2_{1-2} = 5,15$, $p_{1-2} = 0,02$), патология околоплодных вод — в 28,0, 21,9 и 22,7% ($\chi^2_{1-3} = 0,12$, $p_{1-3} = 0,73$; $\chi^2_{2-3} = 0,04$, $p_{2-3} = 0,85$; $\chi^2_{1-2} = 0,13$, $p_{1-2} = 0,72$) наблюдений соответственно. В I и III группах встречались преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — в 8,0 и 6,8% ($\chi^2 = 0,03$; $p = 0,86$), HELLP-синдром — в 4,0 и 2,3% ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,91$) случаев соответственно. Индуцированные и самопроизвольные преждевременные роды преобладали в I (70% — 35/50) и III (68,2% — 30/44) группах по сравнению со II (9,4% — 3/32) — $\chi^2_{1-2} = 26,5$, $p_{1-2} < 0,001$ и $\chi^2_{2-3} = 23,7$, $p_{2-3} < 0,001$.

Проведенный анализ типов суточной вариабельности АД показал, что все беременные группы контроля имели нормальный тип вариабельности — *дipper* (снижение АД ночью на 10–20%) [13]. У женщин I, II и III групп встречались патологические типы суточной вариабельности АД: *non-dipper* (снижение АД ночью на 0–10%) — в 38,0 (19/50), 21,9 (7/32) и 31,8% (14/44) наблюдений соответственно ($\chi^2_{1-3} = 0,39$, $p_{1-3} = 0,53$; $\chi^2_{2-3} = 0,91$, $p_{2-3} = 0,34$; $\chi^2_{1-2} = 2,34$, $p_{1-2} = 0,13$), тип вариабельности *night-picker* (повышение АД ночью) более чем в 3 раза чаще отмечался в I (22,0% — 11/50) и III (18,2% — 8/44) группах в отличие от женщин с МС без ПЭ (6,3% — 2/32): $\chi^2_{1-3} = 0,21$, $p_{1-3} = 0,64$; $\chi^2_{2-3} = 2,31$, $p_{2-3} = 0,13$; $\chi^2_{1-2} = 2,54$, $p_{1-2} = 0,11$. Нами получены данные, показывающие, что частота наличия гестационного сонного апноэ составила: в I группе — 66,0 (33/50), во II — 37,5 (12/32), в III — 52,3% (23/44) наблюдений,

при этом в I группе статистически значимо чаще, чем во II ($\chi^2_{1-2} = 5,30$, $p_{1-2} = 0,01$; $\chi^2_{1-3} = 1,31$, $p_{1-3} = 0,25$; $\chi^2_{2-3} = 1,08$, $p_{2-3} = 0,28$). По результатам субъективной оценки характеристик сна отмечено наличие инсомнии (≤ 18 баллов; низкое качество сна, частые пробуждения, долгое засыпание, негативные сновидения, сонливость днем) у женщин I, II и III групп в 46,0 (23/50), 15,6 (5/32) и 43,2% (19/44) наблюдений соответственно ($\chi^2_{1-3} = 0,08$, $p_{1-3} = 0,78$; $\chi^2_{2-3} = 6,51$, $p_{2-3} = 0,01$; $\chi^2_{1-2} = 8,01$, $p_{1-2} = 0,01$). У беременных контрольной группы гестационное сонное апноэ отсутствовало, при субъективной оценке характеристик сна все женщины набрали > 22 баллов, что является нормой.

Оценку динамики накопления и локусов распределения жировой ткани у беременных групп сравнения показала, что тПЖ, изначально не различающаяся в 11–14 нед гестации в группах с МС (для I группы — 24,4 (17,1; 28,7) мм, для II группы — 23,0 (17,5; 28,0) мм; $p = 0,68$), к концу беременности статистически значимо увеличилась в 1,3 раза в I группе с реализовавшейся ПЭ (32,6 (28,4; 34,5) мм), при этом различия со II группой (25,3 (21,3; 29,2) мм) имели достоверный характер ($p = 0,01$). тПЖ также был значительно выражен у женщин III группы (23,5 (20,3; 27,8) мм), превышая значения контрольной группы (11,2 (8,8; 14,6) мм) более чем в 2 раза ($p < 0,001$). ИЖБС имел схожие тенденции в I (1,4 (1,3; 1,6)) и III (1,6 (1,5; 1,7)) группах с достоверным превышением значений по сравнению со II группой (1,0 (0,9; 1,1)) — p_{1-2} и $p_{2-3} < 0,001$.

Согласно данным таблиц 1 и 2, уровни инсулина и НОМА-IR в I и II группах с МС соответственно в 1,8 и 1,9 раза превышали показатели контрольной группы в 11–14 нед ($p_{и1-4'} < 0,001$; $p_{и2-4'} < 0,001$; $p_{иR1-4'} < 0,001$; $p_{иR2-4'} < 0,001$), при этом динамика обоих показателей отражает более выраженное нарастание значений в случае реализации ПЭ (в III триместре $p_{и1-2'} < 0,001$). Полученные данные в III группе по уровням инсулина и НОМА-IR статистически значимо выше, чем у женщин с МС без ПЭ ($p_{и} < 0,001$, $p_{иR} < 0,001$; табл. 2). Уровень глюкозы во всех группах соответствовал норме, что определяется критериями включения и исключения.

Анализ динамики показателей липидного спектра выявил формирование статистических различий по уровням ОХ, ТГ, ЛПВП, КА, ТГ/ЛПВП между I и II группами в III триместре гестации в сторону нарастания изменений при развитии ПЭ ($p_{ОХ} = 0,01$, $p_{ТГ} = 0,03$, $p_{ЛПВП}$, $p_{КА}$, $p_{ТГ/ЛПВП} < 0,001$; табл. 1, 2). В III группе полученные значения липидного профиля статистически не различались по сравнению со II группой с МС без ПЭ ($p_{ОХ} = 0,75$, $p_{ТГ} = 0,82$, $p_{ЛПВП} = 0,87$, $p_{КА} = 0,83$, $p_{ТГ/ЛПВП} = 0,81$). Уровень лептина в I и II группах достоверно не отличался в 11–14 нед ($p = 0,78$), однако статистически превышал значения здоровых беременных ($p_{1-4'}$, $p_{2-4'} < 0,001$). В III триместре гестации более высокая лептинемия сопутствовала развитию ПЭ как на фоне МС, так и без сопутствующей соматической патологии ($p_{1-2'}$, $p_{2-3} < 0,001$).

Показано, что уже с конца I триместра отмечается значительное превышение ПЛ у беременных с ПЭ на фоне МС ($p_{1-2'}$, $p_{1-4'} < 0,001$). В 30–34 нед гестации данная закономерность сохранилась, при этом у женщин с ПЭ III группы выявлена аналогичная тенденция. Схожие изменения отмечены при оценке уровня ПАМГ-1 (табл. 1, 2).

Анализ содержания ФНО- α , ведущего провоспалительного цитокина, показал наличие статистических различий между группами уже в 11–14 нед гестации

Таблица 1. Результаты лабораторного тестирования женщин I, II, IV групп сравнения в 11–14 нед гестации (Me [Q₁; Q₃])

Лабораторные показатели	I группа (n=50)	II группа (n=32)	IV группа (n=30)
Глюкоза, ммоль/л	4,6 [4,1; 4,9]	4,5 [4,1; 4,9]	4,5 [4,1; 4,8]
Инсулин, пмоль/мл	95,3 ^{xx} [87,7; 105,6]	92,1 ^{xx} [83,1; 101,7]	52,6 [40,7; 58,1]
НОМА-IR	2,70 ^{xx} [2,32; 3,18]	2,61 ^{xx} [2,36; 3,02]	1,40 [1,12; 1,58]
ОХ, ммоль/л	6,62 ^{xx} [6,39; 6,85]	6,47 ^{xx} [5,92; 6,69]	4,99 [4,58; 5,28]
ТГ, ммоль/л	2,31 ^{xx} [2,22; 2,44]	2,21 ^{xx} [2,13; 2,37]	1,69 [1,45; 1,82]
ЛПВП, ммоль/л	0,96 ^{xx} [0,91; 1,01]	1,06 ^{xx} [0,98; 1,12]	1,35 [1,29; 1,40]
ТГ/ЛПВП	2,39 ^{xx,y} [2,17; 2,65]	2,08 ^{xx} [1,88; 2,32]	1,25 [1,06; 1,41]
КА	5,9 ^{xx,y} [5,3; 6,4]	5,1 ^{xx} [4,3; 5,6]	2,7 [2,3; 3,0]
Лептин, нг/мл	46,7 ^{xx} [41,1; 54,8]	41,4 ^{xx} [37,6; 50,1]	18,9 [13,6; 23,2]
Плацентарный лактоген, мг/л	8,5 ^{xx,yyy} [7,3; 9,9]	2,5 [1,4; 3,7]	2,1 [0,9; 3,1]
ПАМГ-1, нг/мл	28,7 ^{xx,yyy} [24,2; 33,0]	12,4 [8,7; 16,5]	10,1 [7,5; 13,2]
Мочевая кислота, мкмоль/л	302,3 ^{xx,yyy} [275,8; 336,1]	217,5 ^x [189,7; 241,6]	184,7 [163,4; 207,9]
ЦЭК, кл/100 мкл	27 ^{xx,y} [22; 33]	21 ^{xx} [15; 25]	8 [5; 11]
ФНО-α, пг/мл	16,6 ^{xx,yyy} [14,3; 19,7]	11,2 ^{xx} [7,5; 13,7]	4,9 [3,6; 6,1]
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	56,2 ^{xx,yyy} [52,0; 59,4]	40,7 [37,9; 44,1]	37,7 [34,6; 40,1]
ФН, мкг/мл	347 ^{xx,yyy} [321; 392]	305 ^{xx} [281; 332]	219 [197; 242]
ФРП, пг/мл	219 [196; 245]	224 [199; 252]	237 [204; 270]

Примечание. x — статистически значимое отличие с IV группой (x — p=0,03; xx — p<0,001); y — статистически значимое отличие со II группой (y — p=0,04; yy — p=0,02; yyy — p=0,01; yyyy — p<0,001).

(p₁₋₂, p₁₋₄, p₂₋₄<0,001), при этом нарастание показателя в I группе составило 1,8 раза, во II — 1,3 раза. Уровень ФНО-α в III группе в 30–34 нед по тенденции изменений аналогичен I группе, достоверно превышает значения во II и контрольной группах (p₂₋₃, p₃₋₄<0,001). Оценка содержания СРБ в III триместре показала достоверное превышение параметра в группах с ПЭ по сравнению со II группой (p₁₋₂, p₂₋₃<0,001). Параллельно отмечено повышение в I и III группах количества лейкоцитов, нейтрофилов, функциональной активности лейкоцитов, которая у беременных с ПЭ достоверно выше, чем у женщин с МС без ПЭ (p₁₋₂, p₂₋₃<0,001) (табл. 3). У женщин с ПЭ также выявлено статистически значимое повышение тромбоцитарных показателей по сравнению со II и контрольной группами (p₁₋₂, p₁₋₄, p₂₋₃, p₃₋₄<0,001).

Выявленный у беременных с ПЭ без сопутствующей соматической патологии и на фоне МС повышенный уровень мочевой кислоты приобретает значение патологической гиперурикемии (p₁₋₂, p₂₋₃<0,001). Выявлена сильная положительная корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и содержанием ЦЭК, агрегацией тромбоцитов (r от 0,83 до 0,91 при p<0,001).

Для объективизации эндотелиальной дисфункции при МС и ПЭ определялись количество ЦЭК, содержание ФН и метаболитов NO в крови. Уже в конце I триместра получены достоверные различия между группами по количеству ЦЭК (p₁₋₂=0,02, p₁₋₄, p₂₋₄<0,001), нарастающие к III триместру. Значение показателя в III группе статистически выше, чем в группе с МС без ПЭ и контроле (p₂₋₃, p₃₋₄<0,001; табл. 1, 3). Изменение концентрации ФН имеет аналогичные тенденции в исследуемых группах. У женщин I, II и III групп уровень метаболитов NO в крови достоверно ниже, чем в контроле (p<0,001 во всех группах), при этом в группах с ПЭ снижение метаболитов NO значительнее, чем при МС без ПЭ.

Нами выявлена сильная положительная корреляционная связь между уровнями инсулина, НОМА-IR и уровнем ФНО-α, агрегацией тромбоцитов, ЦЭК и сильная отрицательная связь с уровнем метаболитов NO (r от 0,82 до 0,95 при p<0,001), а также положительная связь средней силы между уровнями инсулина, НОМА-IR и индексом активации лейкоцитов (r 0,74, и 0,69 при p<0,05).

Таблица 2. Значения метаболических и гормональных показателей у женщин групп сравнения в 30–34 нед гестации (Me[Q₁; Q₃])

Лабораторные показатели	I группа (n=50)	II группа (n=32)	III группа (n=44)	IV группа (n=30)
Глюкоза, ммоль/л	4,4 [4,1; 4,8]	4,1 [3,7; 4,4]	4,1 [3,8; 4,5]	4,3 [3,9; 4,8]
Инсулин, пмоль/мл	177,7 ^{x,yy,zz} [166,8; 188,2]	115,4 ^x [105,4; 124,3]	152,7 ^{x,yy} [140,3; 162,9]	67,1 [56,1; 79,3]
НОМА-IR	4,88 ^{x,yy,zz} [4,39; 5,54]	2,98 ^x [2,63; 3,42]	3,85 ^{x,yy} [3,48; 4,28]	1,69 [1,32; 2,14]
ОХ, ммоль/л	7,17 ^{x,yy} [6,98; 7,28]	6,94 ^x [6,76; 7,13]	7,05 ^x [6,84; 7,23]	5,92 [5,53; 6,42]
ТГ, ммоль/л	3,34 ^{x,y} [3,18; 3,51]	3,19 ^x [3,02; 3,31]	3,24 ^x [3,09; 3,38]	2,21 [2,01; 2,47]
ЛПВП, ммоль/л	0,87 ^{x,yy,zz} [0,83; 0,91]	0,97 ^x [0,91; 1,03]	1,02 ^x [0,98; 1,06]	1,15 [1,09; 1,21]
ТГ/ЛПВП	3,84 ^{x,yy,zz} [3,62; 3,99]	3,29 ^x [3,05; 3,59]	3,18 ^x [2,95; 3,42]	1,91 [1,68; 2,25]
КА	7,3 ^{x,yy,zz} [6,7; 7,7]	6,2 ^x [5,8; 6,8]	5,9 ^x [5,5; 6,3]	4,1 [3,6; 4,7]
Мочевая кислота, мкмоль/л	429,8 ^{x,yy,zz} [401,4; 462,1]	286,9 ^x [258,5; 312,4]	371,7 ^{x,yy} [342,4; 395,8]	245,9 [218,6; 269,3]
Лептин, нг/мл	86,2 ^{x,yy} [81,9; 92,3]	59,8 ^x [51,3; 67,7]	83,9 ^{x,yy} [76,3; 88,1]	34,6 [29,2; 40,8]
Плацентарный лактоген, мг/л	14,6 ^{x,yy,zz} [13,6; 15,3]	8,6 [7,5; 9,8]	12,5 ^{x,yy} [11,2; 13,4]	7,4 [6,2; 8,7]
ПАМГ-1, нг/мл	52,6 ^{x,yy,z} [47,4; 58,1]	32,1 ^x [27,8; 36,9]	47,4 ^{x,yy} [42,2; 51,8]	21,9 [18,3; 26,1]

Примечание. x — статистически значимое отличие с IV группой (x — p<0,001); y — статистически значимое отличие со II группой (y — p=0,03, yy — p=0,01, yyy — p<0,001); z — статистически значимое отличие с III группой (z — p=0,01, zz — p<0,001).

Таблица 3. Значения гематологических показателей, маркеров провоспалительного состояния и эндотелиальной дисфункции у женщин групп сравнения в 30–34 нед гестации (Me [Q₁; Q₃])

Лабораторные показатели	I группа (n=50)	II группа (n=32)	III группа (n=44)	IV группа (n=30)
Кол-во тромбоцитов, x10 ⁹ /л	207 ^{x,yy,zz} [197; 218]	259 ^x [245; 273]	232 ^{x,yy} [221; 243]	283 [278; 308]
Средний объем тромбоцита, фл	9,94 ^{x,yy,zz} [9,59; 10,33]	8,16 ^x [7,82; 8,41]	8,92 ^{x,yy} [8,63; 9,25]	7,46 [7,21; 7,69]
Фракция незрелых тромбоцитов, %	8,9 ^{x,yy,z} [7,6; 10,5]	3,5 [2,4; 6,2]	6,9 ^{x,y} [5,1; 8,3]	2,9 [1,7; 4,4]
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	68,9 ^{x,yy,zz} [65,8; 71,5]	55,5 ^x [51,3; 58,6]	62,3 ^{x,yy} [59,1; 65,5]	47,4 [44,1; 50,2]
Кол-во лейкоцитов, М (SD); x10 ⁹ /л	10,9 (1,7) ^{x,yy}	8,1 (1,3)	9,6 (1,5) ^x	6,8 (1,3)
Кол-во нейтрофилов, М (SD); x10 ⁹ /л	8,4 (1,4) ^{x,yy}	5,5 (0,9)	7,3 (1,1) ^{x,y}	4,8 (0,8)
Индекс активации лейкоцитов, М (SD); %	93 (12) ^{x,yy,zz}	44 (8) ^x	68 (9) ^{x,yy}	0±9
ЦЭК, кл/100 мкл	55 ^{x,yy,zz} [51; 59]	34 ^x [29; 38]	45 ^{x,yy} [40; 49]	22 [16; 27]
ФНО-α, пг/мл	30,3 ^{x,yy,zz} [27,7; 32,4]	14,7 [11,2; 17,1]	22,8 ^{x,yy} [19,6; 26,3]	12,2 [10,7; 14,8]
СРБ, мкг/мл	33,2 ^{x,yy,zz} [29,8; 36,9]	15,1 [11,6; 18,2]	24,7 ^{x,yy} [21,4; 27,6]	13,5 [9,1; 15,9]
ФН, мкг/мл	496 ^{x,yy,zz} [472; 521]	367 [341; 394]	449 ^{x,yy} [422; 465]	349 [323; 376]
Метаболиты NO, мкмоль/л	23,7 ^{x,yy,zz} [20,8; 26,1]	35,7 ^x [33,4; 38,6]	29,7 ^{x,yy} [26,4; 31,9]	44,6 [40,4; 47,5]
ФРП, пг/мл	368 ^x [335; 412]	395 ^x [354; 433]	376 ^x [338; 415]	582 [532–626]

Примечание. x — статистически значимое отличие с IV группой (x — p<0,001); y — статистически значимое отличие со II группой (y — p=0,01, yy — p<0,001); z — статистически значимое отличие с III группой (z — p=0,01, zz — p<0,001).

Дополнительные результаты исследования

В связи с дискуссионным взглядом на роль эмбрио(фето)плацентарного комплекса в развитии ПЭ особый интерес вызывает частота реализации ПН в группах сравнения. Показано, что данное осложнение беременности диагностировалось примерно одинаково часто, без статистических различий, среди женщин с ПЭ без сопутствующей соматической патологии, ПЭ на фоне МС и у женщин с МС без ПЭ — 40,9 (18/44), 44,0 (22/50) и 34,4% (11/32) наблюдений соответственно ($\chi^2=0,75$, $p=0,68$). ПН II–III степени (ЗРП на 3–4 нед и более) встречалась у женщин I (36,0% — 18/50) и III (34,1% — 15/44) групп чаще, чем во II (28,1% — 9/32) в 1,3 и 1,2 раза соответственно, однако также без статистически значимых отличий: $\chi^2_{1-3}=0,04$, $p_{1-3}=0,85$; $\chi^2_{2-3}=0,09$, $p_{2-3}=0,76$; $\chi^2_{1-2}=0,25$, $p_{1-2}=0,61$.

К одним из факторов, отражающих состояние фетоплацентарного комплекса (ФПК), относится уровень ФРП. Оценка содержания фактора роста в конце I триместра беременности не показала различий в исследуемых группах ($p_{1-2}=0,88$, $p_{1-4}=0,66$, $p_{2-4}=0,79$). В 30–34 нед гестации отмечено значимое снижение концентрации ФРП в I, II, III группах по сравнению с контролем ($p_{1-2}=0,34$, $p_{1-3}=0,52$, $p_{2-3}=0,70$, p_{1-4} , p_{2-4} , $p_{3-4}<0,001$).

Для полноты характеристики результатов исследования нами представлены методы родоразрешения и перинатальные исходы в группах сравнения. Основными показаниями к родоразрешению беременных I и III групп путем операции кесарева сечения явились нарастание тяжести ПЭ, патология ФПК: абдоминальным методом родоразрешены 78% (39/50) и 75% (33/44) беременных I и III групп соответственно ($\chi^2=0,12$; $p=0,73$). Во II группе оперативное родоразрешение выполнено у 31,2% (10/32) беременных в основном по совокупности показаний (нарушение состояния плода, несвоевременное излитие околоплодных вод, тазовое предлежание, рубец на матке, неправильное положение плода) — $\chi^2_{1-2}=17,73$, $p_{1-2}<0,001$; $\chi^2_{2-3}=14,43$, $p_{2-3}<0,001$. В IV группе 100% (30/30) беременных родоразрешены через естественные родовые пути. Средняя масса новорожденных составила 2260 (320), 2905 (285), 2350 (307), 3320 (235) г ($p_{1-2}=0,04$, $p_{1-3}=0,81$, $p_{1-4}=0,01$, $p_{2-3}=0,04$, $p_{2-4}=0,15$, $p_{3-4}=0,01$), индекс Кетле I (г/см) и пондераловый индекс (г/см³) — 48,1 (2,9) и 2,2 (0,05), 58,3 (2,4) и 2,3 (0,06), 49,9 (2,7) и 2,2 (0,04), 61,3 (2,6) и 2,4 (0,06) — соответственно I, II, III, IV группам (для индекса Кетле I — $p_{1-2}=0,01$, $p_{1-3}=0,65$, $p_{1-4}<0,001$, $p_{2-3}=0,03$, $p_{2-4}=0,32$, $p_{3-4}<0,001$; для пондералового индекса — $p_{1-2}=0,17$, $p_{1-3}=0,92$, $p_{1-4}=0,01$, $p_{2-3}=0,15$, $p_{2-4}=0,25$, $p_{3-4}=0,01$). Без асфиксии, в асфиксии легкой и средней степени тяжести родились соответственно: 48, 44 и 8% новорожденных в I группе; 75, 25% — во II группе; 52, 39 и 9% — в III группе (без асфиксии — $\chi^2_{1-2}=5,86$, $p_{1-2}=0,02$; $\chi^2_{1-3}=0,17$, $p_{1-3}=0,68$; $\chi^2_{2-3}=4,05$, $p_{2-3}=0,04$); 100% новорожденных IV группы родились без асфиксии. На второй этап выхаживания переведены 34% новорожденных I группы, 9% новорожденных II группы, 32% — III группы ($\chi^2_{1-2}=6,42$, $p_{1-2}=0,01$; $\chi^2_{1-3}=0,05$, $p_{1-3}=0,82$; $\chi^2_{2-3}=5,37$, $p_{2-3}=0,02$). Морфофункциональные характеристики новорожденных и показания к переводу на последующий этап лечения обусловлены тяжестью ПЭ и ПН.

Нежелательные явления

При проведении исследования нежелательных явлений выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования позволили выявить сходство между ПЭ без сопутствующей соматической патологии и МС (без ПЭ и с реализацией ПЭ) по диагностике таких состояний, характерных для МС, как патологические типы суточной вариабельности АД, гестационное сонное апноэ, инсомния, что дополняется статистически значимым нарастанием лабораторных изменений, играющих ключевую роль в патогенезе МС вне беременности, таких как диабетогенные и атерогенные нарушения с развитием патологических ИР, ГИ и лептинемии, гиперактивация эндотелиально-тромбоцитарного звена, тромботический и воспалительный статус, висцеральный тип ожирения, гиперурикемия, гиперсимпатикотония, что отражает важность дисметаболических механизмов в патогенезе ПЭ.

Обсуждение основного результата исследования

Частота реализации ПЭ среди женщин с МС, которая составила 61%, более чем в десятки раз превышает среднепопуляционный уровень развития данного осложнения, что, несомненно, отражает связь существующих метаболических нарушений с развитием ПЭ.

Клинический анализ течения беременности у женщин групп сравнения показал наличие патологических типов вариабельности АД (non-dipper, night-picker), характерных для эссенциальной АГ и МС, не только в I и II группах, но и у женщин с ПЭ без сопутствующей соматической патологии. При этом патологические типы вариабельности АД тесно взаимосвязаны с синдромом обструктивного апноэ сна (отдельный клинический вариант МС), который сопровождается периодами гипоксии, окислительным стрессом и выбросом катехоламинов в ночное время [16]. Аналогичные нарушения дыхания при беременности, обозначаемые как гестационное сонное апноэ, формируются как у женщин с МС, так и в группе с ПЭ без сопутствующей соматической патологии, что, по-видимому, обусловлено срывом однотипных механизмов адаптации к возникающим при беременности изменениям дыхательной системы (смещение диафрагмы вверх растущей маткой, снижение на 20% функциональной остаточной емкости легких, повышенное кровенаполнение сосудов слизистой носа, ротоглотки, гортани под действием эстрогенов, ухудшение механики дыхания в результате увеличения и нагрубания молочных желез) [15, 16]. Статистически более частая встречаемость инсомнии в группах с ПЭ по сравнению со II группой наглядно отражает сохранение центральных механизмов ауторегуляции у женщин с МС без ПЭ, несмотря на сниженный резерв адаптации. В то же время отсутствие у беременных контрольной группы патологических типов вариабельности АД, гестационного сонного апноэ, инсомнии отражает сбалансированную работу адаптационных механизмов.

Интерес вызывает динамика накопления и локусы распределения жировой ткани у беременных групп сравнения. Особо важно, что ППЖ (висцеральный, важнейший компонент МС), имеющий высокую метаболическую активность, был значительно выражен к III триместру у женщин III группы, не имеющих догестационных

метаболических нарушений. Преобладание тППЖ над тПКЖ в I и III группах, отражающееся в ИЖБС, указывает на общую закономерность отложения жира при ПЭ без сопутствующей соматической патологии и ПЭ на фоне МС и важную роль ППЖ в развитии ПЭ.

Не менее важным звеном патогенеза МС являются ИР и ГИ [2, 3], что подтверждается полученными уровнями инсулина и HOMA-IR в I и II группах, при этом реализация ПЭ сопровождалась более выраженным нарастанием показателей в динамике. Участие ИР в развитии ПЭ отражают и результаты в III группе, где у исходно несомпрометированных по метаболическим нарушениям женщин уровни инсулина и HOMA-IR статистически значимо выше, чем у женщин с МС без ПЭ, и сопоставимы с ПЭ на фоне МС. Следовательно, физиологическая ИР и компенсаторная ГИ, характерные для «нормы беременности», приобретают в III группе патологический характер с реализацией в ПЭ [10].

При физиологической беременности в развитии и поддержании ИР, наряду с основным фактором действия — плацентарными контринсулярными гормонами, принимают участие повышенные уровни атерогенных фракций липидов, необходимые для энергообеспечения матери [10, 17]. Однако выявленные в группах с ПЭ данные сдвиги метаболизма нарастают значительно, способствуя формированию патологических ИР и ГИ, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, провоспалительному статусу (табл. 2, 3). К аналогичным изменениям ведут характерные для МС гиперлептинемия и лептинорезистентность, вызывающие также формирование гиперсимпатикотонии и повышение АД [2, 3, 18]. Участие лептина в патогенезе ПЭ подтверждается достоверно более высокими уровнями показателя в I и III группах по сравнению со II и контрольной группами.

Специфическим для беременности контринсулярным гормоном является ПЛ [10]. Его повышение при беременности, направленное на формирование физиологической ИР и ГИ, по своей сути сопоставимо с повышением контринсулярных гормонов при МС. Выявленное значительное нарастание уровня ПЛ у женщин в группах с ПЭ указывает на его роль в формировании патологических ИР и ГИ. Схожую динамику имела концентрация ПАМГ-1, синтезируемого дифференцированными клетками децидуальной оболочки. Данный пептид модулирует активность инсулиноподобного фактора роста (ИФР), специфически связываясь с ним и усиливая тем самым ИР и ГИ. Регуляция митогенных функций ИФР ограничивает опухолеподобную инвазивность трофобласта [9, 10]. Выявленные изменения уровней ФНО- α , СРБ, повышение количества лейкоцитов, нейтрофилов и, что особенно важно, функциональной активности лейкоцитов у женщин I и III групп свидетельствуют об активации иммунного ответа при формировании ПЭ. Адаптивная антиоксидантная роль мочевого кислоты при физиологической беременности в условиях гиперурикемии сменяется на альтеративную с повреждением эндотелия и гиперактивацией тромбоцитов [19]. Данное положение подтверждается выявленной сильной положительной корреляционной связью между уровнем мочевого кислоты и ЦЭК, агрегацией тромбоцитов.

Мишенью для всех вышеперечисленных патологических изменений выступает эндотелий сосудистой

стенки. Повреждение гликокаликса, мембраны, эндоплазматического ретикулаума, митохондрий эндотелиоцита вызывает его функциональную дестабилизацию и гибель [20, 21]. В результате в крови повышается количество ЦЭК, при этом наличие у женщин МС определяет достоверность различий с контролем в конце I триместра, а присоединение патогенетического компонента ПЭ обосновывает столь высокие значения показателя как при ПЭ без сопутствующей соматической патологии, так и на фоне МС. Повышенная концентрация ФН в группах с ПЭ, выделяющегося при активации и повреждении эндотелия, также свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. В результате нарастания при ПЭ без сопутствующей соматической патологии и на фоне МС патологических ИР и ГИ, эндотелиальной дисфункции нарушается синтез эндотелиоцитами NO — важнейшего вазодилатора и вазопротектора в организме, возникают схожие условия для гипертрофии и ремоделирования сосудистой стенки и миокарда, в результате повышается общее периферическое сосудистое сопротивление и формируется артериальная гипертензия.

Одновременно с эндотелиальной дисфункцией возникает протромботическое состояние, характерное как для МС, так и для ПЭ. Более выраженный характер активации тромбоцитарного звена у женщин с ПЭ, проявляющийся гиперагрегацией, увеличением объема тромбоцита и фракции незрелых тромбоцитов, несомненно, способствует формированию тяжелых форм ПЭ, а также развитию HELLP-синдрома при ее осложненном течении.

Формирование ИР, ГИ, лептинемии, дислипидемии при физиологической гестации в качестве механизмов гестационной адаптации к росту и развитию плода, их патологическое нарастание с ранних сроков осложненной ПЭ беременности, результаты корреляционного анализа определяют первичность дисметаболических механизмов относительно других патогенетических звеньев ПЭ — антиангиогенного состояния, эндотелиальной дисфункции, гемостазиологических и провоспалительных изменений, вегетативного дисбаланса.

Анализ динамики концентрации ФРП с конца I триместра беременности свидетельствует об отсутствии эмбрио(фето)плацентарной дисфункции в группах женщин с МС, что подтверждается сопоставимостью уровней ФРП с контролем. В 30–34 нед беременности снижение содержания ФРП связано не с манифестацией ПЭ, а с развитием ПН, особенно с ЗРП II–III степени. В то же время ПН была диагностирована после 28 нед гестации, что не соответствует плацентарной теории развития ПЭ, согласно которой пусковым механизмом является ранняя эмбриоплацентарная дисфункция с ишемией плаценты. Полученные данные согласуются с существующим в литературе мнением о вторичности формирования ПН в ответ на гемодинамические изменения при ПЭ [19]. Сопоставление уровня ФРП со сроками диагностики ПН подтверждает участие плацентарной дисфункции лишь на поздних этапах формирования ПЭ.

Как было отмечено, предпосылки всех перечисленных изменений уже изначально заложены в компенсаторно-приспособительных процессах физиологической беременности, что обеспечивает пластическое и энергетическое жизнеобеспечение плода (рис. 1).

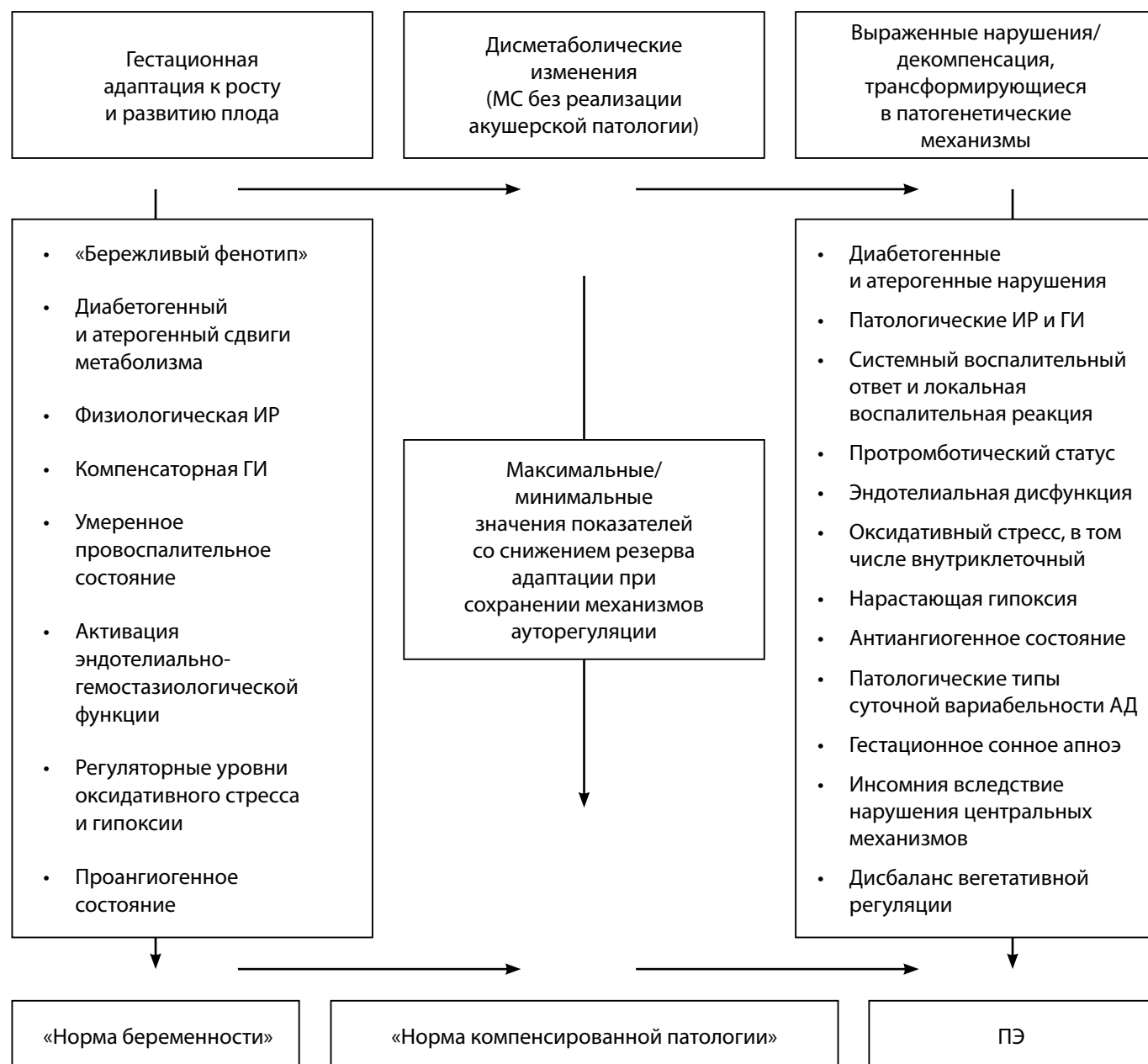


Рис. 1. Метаболические изменения и дисметаболические нарушения при физиологической и осложненной преэклампсией беременности.

Нарастание изменений в рамках «нормы компенсированной патологии» вызывает схожие с МС метаболические нарушения и снижение резерва адаптации, но максимальное напряжение сохраненных механизмов ауторегуляции обеспечивает благоприятный гестационный и перинатальный исход. В свою очередь, наличие выраженных дестабилизирующих эпигенетических, наследственных, экологических факторов, стигматизация образа жизни, пищевого поведения приводят к нарастанию дисметаболических нарушений и ассоциированных с ними механизмов, с последующей клинической реализацией ПЭ.

Ограничения исследования

В исследовании оценивались метаболические нарушения у женщин с ПЭ без сопутствующей соматической патологии и ПЭ на фоне МС, в связи с чем для повышения репрезентативности полученных данных необходимо изучение указанных нарушений

при ПЭ, сочетающейся с другой экстрагенитальной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболические изменения при физиологической беременности, направленные на жизнеобеспечение плода и трансформирующиеся при наличии факторов риска в патогенетические механизмы ПЭ, а также высокая частота манифестации ПЭ (61%) у женщин с МС, схожесть выявленных при ПЭ и МС изменений свидетельствуют о важной роли метаболических нарушений в реализации ПЭ.

Углубленное изучение роли дисметаболических механизмов в развитии ПЭ в перспективе позволит предложить качественно иные подходы в вопросах предикции и превенции данного патологического состояния, стратификации беременных по группам риска, выбора врачебной тактики и лечения одного из самых грозных осложнений гестации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено с использованием ресурсов Перинатального центра ГБУЗ «СОКБ им В.Д. Середавина» г.о. Самара.

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

Участие авторов. Липатов И.С. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Тезиков Ю.В. — концепция

и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, редактирование рукописи статьи; Азаматов А.Р. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. За помощь в организации исследования благодарим заместителя главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «СОКБ им В.Д. Середавина» Тезикову Т.А.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Информационный бюллетень ВОЗ «Ожирение и избыточный вес». Дата обновления 16.02.2018. [WHO's fact sheets «Obesity and overweight». Update date 16.02.2018. (In Russ.)]. Доступ по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>. Ссылка активна на: 26.02.2020.
2. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2019;16(2):118-127. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164119827611>
3. Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сескина А.А. Особенности артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями // *Современные проблемы науки и образования*. — 2019. — №3. — С. 179-190. [Polozova Ehl, Puzanova EV, Ses'kina AA. Peculiarities of arterial hypertension in patients with metabolic disorders. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;3:179-190. (In Russ.)].
4. Тарасова О.А., Чулков В.С., Синицын С.П., и др. Факторы кардиометаболического риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности // *Артериальная гипертензия*. — 2019. — Т. 25. — №1. — С. 97-104. [Tarasova OA, Chulkov VS, Sinitsyn SP, et al. Cardiometabolic risk factors in women with a history of hypertension during pregnancy. *Arterial'naya gipertenziya*. 2019;25(1):97-104. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-97-104>
5. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(12):879-887. doi: <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1540301>
6. Общероссийская общественная организация содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная Лига». *Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией гипертензивным кризом*. — Санкт-Петербург; 2019. 90 с. [All-Russian public organization. Assistance in the prevention and treatment of arterial hypertension «Antihypertensive League». *Algorithms for managing a patient with arterial hypertension, hypertensive crisis*. First edition. St. Petersburg; 2019. 90 p. (In Russ.)].
7. Белинина А.А., Яворская С.Д., Бельницкая О.А. Возможность профилактики тяжелых преэклампсий за счет индивидуальной прегравидарной подготовки // *Аспирантский вестник Поволжья*. — 2016. — №5-6. — С. 50-54. [Belinina AA, Yavorskaya SD, Bel'nitskaya OA. The possibility of preventing severe preeclampsia due to individual pregravid preparation. *Aspirantskii vestnik Povolzh'ya*. 2016;5-6:50-54. (In Russ.)].
8. Kodogo V, Azibani F, Sliwa K. Role of pregnancy hormones and hormonal interaction on the maternal cardiovascular system: a literature review. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(8):831-846. doi: <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01441-x>
9. Фролова Н.А. Обоснование патогенетической связи эмбрио(фето) плацентарной недостаточности с ранней и поздней преэклампсией // *Аспирантский вестник Поволжья*. — 2015. — №1-2. — С. 44-53. [Frolova NA. The evidence of pathogenetic link between embryo(feto)-placental insufficiency with early and late preeclampsia. *Aspirantskii vestnik Povolzh'ya*. 2015;1-2:44-53. (In Russ.)].
10. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferuzzi-Perri AN. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Front Physiol*. 2018. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091>
11. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения). 2016. [National clinical guidelines «Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and postpartum. Pre-eclampsia and Eclampsia». 2016. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode_preeklampsiya_eklampsiya.pdf. Ссылка активна на 25.08.2020.
12. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., и др. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2014 — Т. 13. — №3. — С. 5-12. [Strizhakov AN, Tezikov YuV, Lipatov IS, et al. Standardization of diagnosis and clinical classification of chronic placental insufficiency. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014;13(3):5-12. (In Russ.)].
13. Altikardes ZA, Kayikli A, Korkmaz H, et al. A novel method for dipper/non-dipper pattern classification in hypertensive and non-diabetic patients. *Technol Heal Care*. 2019;27(1):47-57. doi: <https://doi.org/10.3233/THC-199006>
14. Калачин К.А., Пырегов А.В., Шмаков Р.Г. Гестационное сонное апноэ. Связь беременности и преэклампсии с синдромом обструктивного апноэ сна // *Альманах клинической медицины*. — 2019. — Т. 47. — №3. — С. 266-275. [Kalachin KA, Pyregov AV, Shmakov RG. Gestational sleep apnea. The relationship of pregnancy and preeclampsia with obstructive sleep apnea syndrome. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2019;47(3):266-275. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-031>
15. Karan S, Ginosar Y. Gestational sleep apnea: have we been caught napping? *Int J Obstet Anesth*. 2016;26(1):1-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2016.03.001>
16. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Результаты применения карбогенотерапии для профилактики плацентарной недостаточности // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2011. — Т. 11. — №5. — С. 71-77. [Tezikov YuV, Lipatov IS. Results of using carbogen therapy to prevent placental insufficiency. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2011;11(5):71-77. (In Russ.)].
17. Chen X, Stein TP, Steer RA, Scholl TO. Individual free fatty acids have unique associations with inflammatory biomarkers, insulin resistance and insulin secretion in healthy and gestational diabetic pregnant women. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000632. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000632>
18. Echeverria C, Eltit F, Santibanez JF, et al. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(2):165414. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2019.02.009>
19. Moore TA, Ahmad IM, Schmid KK. Oxidative stress levels throughout pregnancy, at birth, and in the neonate. *Biol Res Nurs*. 2019;21(5):485-494. <https://doi.org/10.1177/1099800419858670>
20. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Санталова Г.В., Овчинникова М.А. Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2014. — Т. 14. — №4. — С. 63-68. [Lipatov IS, Tezikov YuV, Santalova GV, Ovchinnikova MA. Prevention of recurrent herpetic infection in pregnant women and intrauterine infection of the fetus with the herpes simplex virus. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(4):63-68. (In Russ.)].
21. Нароев Т.М., Муминова К.Т., Ходжаева З.С., и др. Материнская гемодинамика и преэклампсия // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — №1. — С. 5-11. [Nagoev TM, Muminova KT, Khodzhaeva ZS et al. Maternal hemodynamics and preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;(1):5-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.5-11>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Липатов Игорь Станиславович**, д.м.н., профессор [Igor S. Lipatov, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89 [address: 89 Chapaevskaya street, 4430099 Samara, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7277-7431>; Researcher ID: C-5060-2018; Scopus Author ID: 6603787595; eLibrary SPIN: 9625-2947; e-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Тезиков Юрий Владимирович, д.м.н., профессор [Yuri V. Tezikov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8946-501X>; Researcher ID: C-6187-2018; eLibrary SPIN: 2896-6986; e-mail: yra.75@inbox.ru

Азаматов Амир Русланович [Amir R. Azamatov, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0372-6889>; Scopus Author ID: 57208693102; eLibrary SPIN: 9261-9264; e-mail: azamatov.amir@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Азаматов А.Р. Дисметаболические механизмы развития преэклампсии // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №4. — С. 346-356. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12330>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lipatov IS, Tezikov YV, Azamatov AR. Dysmetabolic mechanisms of preeclampsia development. *Obesity and metabolism*. 2020;17(4):346-356. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12330>

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ НА КОСТНЫЙ ОБМЕН ПРИ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© М.Ю. Юкина*, М.О. Чернова, Н.Ф. Нуралиева, А.К. Еремкина, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия.

Надпочечниковая недостаточность — синдром, обусловленный нарушением синтеза и секреции гормонов коры надпочечников, которые обеспечивают жизнедеятельность организма, энергетический и водно-солевой гомеостаз. Наиболее широкий гормональный дефицит отмечается при первичном гипокортицизме, когда наблюдается снижение не только уровней глюкокортикоидов (ГК) и надпочечниковых андрогенов, но и нарушение синтеза минералокортикоидов. Пожизненная заместительная терапия препаратами ГК при данной патологии может быть ассоциирована с риском потери костной массы и развитием остеопороза. Однако в настоящее время не разработаны четкие рекомендации по необходимости мониторинга минеральной плотности костной ткани на фоне лечения ГК у пациентов с надпочечниковой недостаточностью. В обзоре проводится анализ данных мировой литературы о ключевых патогенетических звеньях глюкокортикоид-индуцированного остеопороза, частоте снижения минеральной плотности кости и возникновения переломов у пациентов с гипокортицизмом, рассматриваются факторы, которые оказывают влияние на костный обмен у данной когорты больных: форма и доза назначаемого ГК, вариант (первичная, вторичная, надпочечниковая недостаточность при врожденной дисфункции коры надпочечников) и длительность гипокортицизма, возраст, пол, наличие сопутствующих эндокринных нарушений (гипогонадизм, недостаточность гормона роста). Обсуждаются результаты исследований, оценивающих состояние костного метаболизма при коррекции дефицита надпочечниковых андрогенов и терапии рекомбинантным гормоном роста при вторичной надпочечниковой недостаточности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: надпочечниковая недостаточность; заместительная терапия; костный обмен; переломы; остеопороз.

EFFECT OF GLUCOCORTICOIDS ON BONE METABOLISM IN REPLACEMENT THERAPY OF ADRENAL INSUFFICIENCY. LITERATURE REVIEW

© Marina Yu. Yukina*, Maria O. Chernova, Nurana F. Nuralieva, Anna K. Eremkina, Ekaterina A. Troshina, Galina A. Melnichenko, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Adrenal insufficiency (AI) is a syndrome caused by disturbance in the synthesis and secretion of hormones of the adrenal cortex, which ensure the vital activity, energy and water-salt homeostasis. The widest hormonal deficiency is observed in primary hypocorticism, when the synthesis of not only glucocorticoids (GC) and adrenal androgens, but also mineralocorticoids is disrupted. Lifelong replacement therapy with GCs for this pathology may be associated with a risk of bone loss and osteoporosis. However, at present, there are no clear guidelines for diagnosis of bone condition, including and bone mineral density (BMD) monitoring during treatment with GCs in patients with AI. This review summarizes collected data on the key pathogenetic links of glucocorticoid-induced osteoporosis, incidence of decreased BMD and fractures in patients with AI. In this review factors that influence bone metabolism in this cohort of patients are considered: the type and the dose of prescribed GCs, the type (primary, secondary, HH in congenital adrenal cortex dysfunction) and the duration of AI, age, gender, and the presence of concomitant endocrine disorders (hypogonadism, growth hormone (GH) deficiency). In addition, the review presents data on the effect of adrenal androgen replacement therapy and recombinant GH therapy on bone metabolism in secondary AI.

KEYWORDS: adrenal insufficiency; replacement therapy; bone metabolism; fractures; osteoporosis.

ВВЕДЕНИЕ

Надпочечниковая недостаточность (НН, гипокортицизм) — синдром, обусловленный нарушением синтеза и секреции гормонов коры надпочечников, обеспечивающих жизнедеятельность организма, энергетический и водно-солевой гомеостаз [1]. В зависимости от уровня поражения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники НН бывает первичной (ПНН, обусловленной

патологией самих надпочечников) и центральной: вторичной (ВНН, при нарушенной секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ) гипофиза) или третичной (ТНН, при нарушенной секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) гипоталамуса) [2]. ПНН (распространенность приблизительно 100–140 случаев на 1 млн населения, заболеваемость — 4:1 000 000 в год [3, 4]) впервые описана Томасом Аддисоном и поэтому называется болезнью Аддисона [1]. Наиболее частые причины

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПНН — аутоиммунная деструкция коры надпочечников у взрослых (более 90%; в том числе в составе аутоиммунных полигландулярных синдромов) и врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) у детей (до 80%). В отличие от ВНН и ТНН, которые характеризуются дефицитом только глюкокортикоидов (ГК) и надпочечниковых андрогенов, при ПНН также отмечается нарушение синтеза минералокортикоидов. В связи с чем ПНН отличается более тяжелым клиническим течением [5]. До эры заместительной терапии ГК ПНН была смертельным заболеванием: 80% заболевших умирали в течение 2 лет с момента постановки диагноза, а 100% смертность отмечалась в течение 5 лет [6]. Риски неблагоприятных исходов при ПНН связаны как с характером течения самого заболевания, так и с неадекватностью заместительной терапии, приводящей либо к развитию экзогенного гиперкортицизма при передозировке, либо адреналового (аддисонического) криза при неадекватно низкой дозе кортикостероидов (КС) [7].

ВНН и ТНН (распространенность приблизительно 150–280 случаев на 1 млн населения) на практике объединяют в одну форму в связи со сложностью их дифференциальной диагностики и обозначают как ВНН [1]. ВНН может быть врожденной и приобретенной. Развитие приобретенной ВНН связано с повреждением клеток гипофиза на фоне патологического процесса (макроаденомы, аутоиммунной деструкции, ишемии) вследствие хирургического или лучевого воздействия. ТНН наиболее часто обусловлена длительным экзогенным введением ГК [2]. Центральная форма гипокортицизма может иметь наследственную природу и манифестировать еще в раннем детском возрасте [8].

При назначении заместительной терапии НН преследуют следующие цели.

1. Подобрать режим и дозы ГК так, чтобы они максимально соответствовали физиологическому и циркадному ритму кортизола.
2. Избежать развития адреналового криза.
3. Избежать хронической передозировки и ее отдаленных последствий (остеопороз, сердечно-сосудистые нарушения, метаболический синдром).
4. Повысить качество жизни пациента.

Оценка адекватности заместительной терапии минералокортикоидами производится по объективным критериям: уровням калия, натрия, активности ренина плазмы, артериального давления. Адекватность заместительной терапии ГК оценивается прежде всего по клиническим симптомам и признакам. Основными симптомами передозировки являются: симптомы кушингоидизации, отеки и повышение артериального давления. Недостаточность характеризуется слабостью, тошнотой, снижением аппетита и веса, сонливостью и гиперпигментацией при ПНН [5, 9, 10].

Негативное влияние заместительной терапии ГК на костную ткань определяется рядом факторов, а именно дозой (в том числе кумулятивной), действующим веществом препарата и продолжительностью лечения [6, 11]. Несмотря на «заместительный» характер терапии при НН, доза получаемого препарата может быть выше истинного физиологического уровня, в результате чего пациенты подвергаются хроническому воздействию небольшого избытка кортизола,

потенциально влияющего на здоровье костей и увеличивающего риск переломов. Кроме того, ВНН, помимо недостаточности кортизола, может характеризоваться дефицитом других гормонов (соматотропного, тиреотропного, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, тироксина, трийодтиронина и половых гормонов), что оказывает дополнительное влияние на костный метаболизм и минеральную плотность кости (МПК) [6], как и неадекватная терапия сочетанных с ПНН других аутоиммунных эндокринопатий: сахарный диабет 1 типа (СД1, до 15% пациентов), аутоиммунные заболевания щитовидной железы (у 50% женщин и у 25% мужчин), гипопаратиреоз, гипергонадотропный гипогонадизм [5].

Помимо применения ГК в качестве заместительной терапии НН, препараты широко используются в клинической практике с противовоспалительной и иммуносупрессивной целью: по разным данным, такое лечение получают около 1% всего взрослого населения.

Отсутствие в настоящее время объективных лабораторных методов оценки хронической передозировки ГК, очевидно, может приводить к возрастанию рисков снижения МПК у пациентов с НН вплоть до остеопороза [11–14]. Однако до сих пор среди экспертов нет единого мнения относительно необходимости регулярного проведения рентгеновской денситометрии пациентам с НН.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА

К прямым эффектам ГК на костные клетки относятся подавление остеобластогенеза, стимуляция апоптоза и аутофагии остеобластов и остеоцитов [15]; повышение активности и увеличение продолжительности жизни остеокластов [16]. Нарушения в ремоделировании кости в значимой мере ассоциированы с влиянием ГК на сигнальные пути остеобластов: повышение экспрессии белка-активатора пролиферации пероксисом $\gamma 2$ (PPAR- $\gamma 2$), Kruppel-подобного фактора 15 (KLF15), CCAAT-энхансер-связывающих белков CCAAT (C/EBP α), белка адипоцитов (aP2), а также подавление сигнального пути Wnt/ β -катенин, регулирующего эмбриогенез, онкогенез и дифференцировку клеток. Активация PPAR- $\gamma 2$, KLF15, C/EBP α и aP2 приводит к преимущественной дифференцировке плюрипотентных клеток-предшественников в адипоциты, в результате этого количество остеобластов уменьшается. Повышенная экспрессия склеростина сопровождается ингибированием сигнального пути Wnt/ β -катенин и, как следствие, снижением дифференцировки предшественников остеобластов в зрелые остеобласты, а также увеличением апоптоза остеобластов и остеоцитов. Кроме того, стимуляция костной резорбции и ингибирование апоптоза остеокластов активируются системой RANK/RANKL (представители семейства факторов некроза опухоли), а повышение экспрессии макрофагального колониестимулирующего (M-CSF) и паракринного факторов из остеобластов приводит к усилению дифференцировки и активности остеокластов [17].

Опосредованные (непрямые) эффекты на костную ткань включают влияние на метаболизм кальция путем ингибирования витамин-D-зависимой кишечной абсорбции и увеличения почечной экскреции; воздействие на секрецию и активность других гормонов, регулирующих минеральный обмен (гонадотропины, половые гормоны, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)) [18, 19]. ГК также подавляют секрецию гормона роста (ГР), изменяя гипоталамический тонус соматостатина и подавляя различные анаболические эффекты ГР на кости. Введение рекомбинантного человеческого ГР увеличивает ремоделирование костей у людей с избыточным уровнем ГК. Секреция гонадотропинов может подавляться ГК, что приводит к потере выработки эстрогена и тестостерона и усилению резорбции костей. В отношении влияния ГК на секрецию паратгормона (ПТГ) получены противоречивые результаты. В частности, некоторые авторы предполагают увеличение чувствительности к ПТГ вследствие изменения числа рецепторов и аффинности к ним. Также ряд исследований выявили повышение ПТГ при терапии ГК, однако эти данные не подтверждены в других работах [18].

Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз (ГИО) развивается в два этапа: быстрое снижение МПК — потеря 10–20% трабекулярной кости в течение первых 6 мес и 2–3% кортикальной кости в течение первого года терапии ГК [20]), далее период медленного постоянного снижения МПК — по 2% трабекулярной кости ежегодно, а также потери кортикальной кости [20]). Вероятно, начальная и долгосрочная фазы ГИО могут быть обусловлены различным влиянием ГК на костные клетки. В начале приема ГК значительно увеличивается резорбция кости за счет стимуляции количества и активности остеокластов, вторичных по отношению к увеличению RANKL и MCSF клетками остеобластного происхождения. Одновременно количество и активность остеобластов подавляются повышенной секрецией ингибиторов сигнального пути Wnt/ β -катенин. Нарушение остеобластогенеза и усиление апоптоза остеобластов и остеоцитов ассоциированы со снижением образования костной ткани и, в долгосрочной перспективе, приводит к подавлению сигнальных молекул и для остеокластогенеза [17].

Приблизительно у 30–50% пациентов, принимающих ГК, диагностируют переломы [21]. При этом наряду с уменьшением МПК ГК также влияют на качество кости. У лиц, принимающих данные препараты, переломы происходят при более высоких значениях МПК по сравнению с пациентами, не получающими ГК. Риск переломов возрастает в первые 3–6 мес. от начала приема ГК, снижаясь после их отмены, однако неизвестно, достигает ли риск исходного уровня [22]. Так как при ГИО отмечается преимущественно потеря трабекулярной кости, переломам подвержены позвоночник (чаще) и ребра [23]. До определенного момента у ряда пациентов компрессионный перелом может быть нераспознанным в связи с анальгезирующим эффектом ГК [24]. ГК также ассоциированы с потерей мышечной массы и силы, в результате чего увеличивается частота падений. Комбинированные эффекты на кости и мышцы объясняют повышение риска низкотравматичных переломов.

ВЛИЯНИЕ НА КОСТНЫЙ ОБМЕН ВИДА НАЗНАЧАЕМОГО ГЛЮКОКОРТИКОИДА И ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

ГК в норме секретируются в пульсирующем и циркадном ритме, с самым высоким уровнем утром и самым низким — около полуночи. У взрослых секреция кортизола зависит от возраста и состава тела и в среднем составляет 5–8 мг/м²/сут (а не 12–15 мг/м²/сут, как считалось ранее [5]), что эквивалентно 15–25 мг гидрокортизона или 20–35 мг кортизона ацетата. ГК обычно назначаются в 2 или 3 приема, в редких случаях в 4 приема, с максимальной дозой в ранние утренние часы, а минимальной — за 4–6 ч до сна [1, 5]. Ретроспективные исследования пациентов, принимающих более высокие дозы ГК, включая преднизолон или дексаметазон, имели неблагоприятный прогноз относительно метаболических нарушений, включая увеличение веса, дислипидемию и СД. Наиболее часто проявляются побочные кушингоидные эффекты на фоне приема дексаметазона, назначения которого следует избегать [5]. К сожалению, проспективные исследования, сравнивающие безопасность и эффективность преднизолона и гидрокортизона в течение длительного времени, еще не проводились.

Таким образом, применявшиеся ранее схемы со среднесуточной дозой гидрокортизона более 30 мг избыточны и приводят к хронической передозировке ГК [25]. Однако необходимо отметить, что в настоящее время, в попытке минимизировать риски адреналового криза при всех вариантах НН, а также с целью подавления избыточной секреции надпочечниковых андрогенов при ВДКН в клинической практике нередко назначаются супрафизиологические дозы ГК [26, 27].

Серьезные сравнительные исследования по фармакокинетике ГК при НН проводились только для гидрокортизона и кортизона ацетата. Фармакокинетическая кривая кортизона ацетата менее крутая и с более поздним началом, чем у гидрокортизона [5], что может быть более предпочтительным, учитывая короткий период полураспада гидрокортизона. Однако необходимо отметить, что гидрокортизон и преднизолон — активные ГК, тогда как для активации кортизона ацетата и преднизона требуется 11-гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа (11 β -ГСД1). Поэтому заместительная терапия неактивными ГК может приводить к значительной фармакокинетической вариабельности у пациентов.

Проведенные исследования по оценке влияния заместительной терапии ГК у пациентов с НН демонстрировали противоречивые результаты. Так, в исследовании Lovas и соавт. [28] у 292 пациентов с болезнью Аддисона (187 больных из Норвегии, получавших ГК в среднесуточной дозе, эквивалентной 32 мг гидрокортизона, и 105 больных из Великобритании и Новой Зеландии, получавших ГК в среднесуточной дозе, эквивалентной 27 мг гидрокортизона) средние значения Z-критерия в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника (ПОП) были снижены по сравнению с группой контроля. Кроме того, у пациентов из Норвегии зафиксировано снижение Z-критерия в бедре в целом. При этом в 1-й группе снижение среднего Z-критерия по total body, в шейке бедренной кости и бедре в целом достоверно связано с дозой гидрокортизона, рассчитанной на 1 кг массы тела, а во 2-й группе такой зависимости выявлено не было.

Полученные данные говорят о том, что даже небольшая передозировка ГК оказывает негативное влияние на костный обмен. Необходимо отметить, что в исследовании включены несколько пациентов, получавших антирезорбтивную терапию: 15 больных — бисфосфонаты, 40 — менопаузальную гормональную терапию эстрогенами. Рентгенография позвоночника была доступна у 84 норвежских пациента в возрасте 50 лет и более, из которых у 14 (16,8%) диагностирован один или несколько переломов. Несмотря на то что частота переломов статистически значимо не отличалась от значения данного показателя в группе контроля, небольшой объем выборки не позволяет сделать однозначных выводов.

Авторы также проанализировали показатели костного обмена у пациентов с сопутствующими эндокринными заболеваниями. Однако наличие СД1 или аутоиммунных тиреопатий не коррелировало со значениями Z-критерия ни в одном отделе, а значения МПК у женщин с преждевременной недостаточностью яичников не отличались от показателей участниц с нормальной функцией гонад [28].

Пациенты с болезнью Аддисона ($n=30$) в исследовании Valero M.-A. и соавт. получали терапию гидрокортизоном (30 мг/сут) или преднизолоном (7,5 мг/сут). При исследовании МПК в ПОП выявлено незначительное снижение показателей у женщин в постменопаузе (по сравнению с показателями условно здоровых лиц), тогда как значения МПК у женщин в пременопаузе и мужчин с болезнью Аддисона и в группе контроля были сопоставимы. Кроме того, авторы не обнаружили изменений уровня маркеров костного метаболизма у пациентов с ПНН [29].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании Wichers M. и соавт. [30] 9 пациентов со ВНН получали случайным образом заместительную терапию гидрокортизоном в дозах 15, 20 и 30 мг/сут в течение 2 нед, при этом еженедельно проводилась оценка уровня неколлагенового белка остеокальцина как маркера костеобразования [31]. Как кратковременный, так и длительный прием ГК может приводить к дозозависимому (но обратимому) снижению его уровня [32]. Действительно, в исследовании Wichers M. и соавт. отмечено статистически значимое снижение (в пределах референсных значений) остеокальцина при увеличении дозы гидрокортизона: $2,3 \pm 0,49$, $2,1 \pm 0,42$, $1,8 \pm 0,38$ соответственно, $P < 0,01$ [30].

Проводились исследования по оценке эффекта ГК на костный обмен с учетом титрования дозы на массу или площадь поверхности тела [5]. Так, в исследовании Chikada N. и соавт. [33] обследовано 15 пациентов (10 — с болезнью Аддисона и 5 — с изолированной ВНН), из которых 12 получали ГК в дозе, эквивалентной $<13,6$ мг/м²/сут гидрокортизона, и 3 — в дозе, эквивалентной $>13,6$ мг/м²/сут гидрокортизона. При этом в 1-й группе снижения МПК ПОП не выявлено ни у одного пациента. Во 2-й группе снижение МПК ($<80\%$ от возрастной нормы) в данном отделе обнаружено у 2 женщин в постменопаузе, получавших гидрокортизон в дозах 15,4 и 14,8 мг/м²/сут соответственно. Еще у одного пациента, получавшего ГК в дозе, эквивалентной 15,2 мг/м²/сут гидрокортизона, значение МПК составляло 87% возрастной нормы. Авторы не обнаружили корреляции между процентом потери МПК и длитель-

ностью заместительной терапии, а также суточной или кумулятивной дозой ГК.

В исследовании Chandy D.D. и соавт. [34] сравнивались значения МПК у 41 пациента с ПНН (получавшего преднизолон в среднесуточной дозе, эквивалентной $13,0 \pm 3,0$ мг/м² гидрокортизона) и группы условно здоровых лиц ($n=677$). При этом у мужчин с ПНН фиксировалось статистически значимое снижение МПК по Z-критерию в ПОП, шейке бедренной кости и в бедре в целом. При сравнении показателей Z-критерия у женщин с ПНН и из группы условно здоровых лиц статистически значимой разницы не выявлено. Также авторами получены различия по частоте остеопороза у женщин с ПНН в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет (43%) по сравнению с группой контроля (25%), $P=0,04$. При этом корреляции МПК с длительностью заместительной терапии или дозой препарата не выявлено.

В другом исследовании с участием 91 пациента с болезнью Аддисона выявлена статистически значимая линейная корреляция между дозой гидрокортизона в пересчете на 1 кг массы тела и МПК ПОП (но не шейки бедра) у мужчин. Пациенты со снижением МПК получали ГК в дозе, эквивалентной $0,43 \pm 0,08$ мг/кг/сут, тогда как с нормальными показателями МПК — $0,35 \pm 0,1$ мг/кг/сут. При расчете среднесуточной эквивалентной дозы гидрокортизона на площадь поверхности тела обнаружено, что у мужчин с нормальной МПК данный показатель составил $13,6$ мг/м², тогда как у мужчин со сниженной МПК — $16,4$ мг/м². У женщин в постменопаузе МПК ПОП и шейки бедренной кости статистически значимо ниже, чем у пациенток в пременопаузе. Однако корреляции между дозой гидрокортизона в пересчете на вес не обнаружено. Показатели МПК у мужчин не зависели от концентраций тестостерона, андростендиона или дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС). В то время как у женщин обнаружена положительная корреляция между МПК и концентрацией тестостерона и андростендиона [35].

В исследовании Ragnarsson O. и соавт. 294 больных с ВНН получали заместительную терапию ГК в среднесуточной эквивалентной дозе гидрокортизона $20,5 \pm 5,8$ мг [36]. При этом у женщин с ВНН (в отличие от пациенток с гипопитуитаризмом без ВНН) отмечалось статистически значимое снижение МПК в ПОП и шейке бедра, у мужчин с ВНН данных различий не наблюдалось. При этом необходимо отметить, что доза гидрокортизона на 1 кг массы тела у женщин в среднем на 15% выше у женщин, чем у мужчин ($0,28$ мг/кг и $0,24$ мг/кг соответственно).

В исследовании Braatvedt G.D. и соавт. [37] у пациентов с ПНН не обнаружено снижения МПК ПОП, шейки бедренной кости, области Варда, большого вертела, лучевой кости и total body по сравнению со здоровым контролем, однако выявлена отрицательная корреляция МПК со среднесуточной и кумулятивной дозами ГК в пересчете на 1 кг массы тела, а также длительностью заболевания.

Большой интерес представляет проспективное исследование Schulz и соавт. [38], в которое включены 33 пациента с ВДКН и 57 пациентов с ПНН иного генеза, разделенных на три группы, в зависимости от суточной дозы ГК. Так, пациенты 1-й группы ($n=50$) на момент включения в исследование и далее в течение 2 лет получали ГК в дозе, эквивалентной $25,2 \pm 8,2$ мг гидрокортизона, у пациентов

2-й группы ($n=13$) в период исследования доза увеличилась с $18,7 \pm 10,3$ до $25,9 \pm 12,0$ мг и у пациентов 3-й группы ($n=27$) — уменьшилась с $30,8 \pm 8,5$ до $21,4 \pm 7,2$ мг. Для оценки МПК проводилась рентгенденситометрия в начале исследования и через 2 года. По результатам исследования, у пациентов 1-й группы изменений показателя Z-критерия в области ПОП и бедренной кости не выявлено; у пациентов 2-й группы обнаружено статистически значимое снижение МПК по Z-критерию в шейке бедренной кости, а у пациентов 3-й группы — статистически значимое увеличение МПК по Z-критерию в ПОП и в бедренной кости в целом. При этом снижение среднесуточной дозы ГК не сопровождалось увеличением риска адреналовых кризов.

В 2017 г. Al Nofal A. и соавт. провели метаанализ 11 исследований по оценке влияния различных схем заместительной ГК на МПК у пациентов с ПНН. Метаанализ продемонстрировал противоречивые результаты по влиянию общей суточной дозы ГК на МПК. Так, в части работ выявлена отрицательная корреляция, тогда как другие авторы не подтверждали полученные данные. Принимая во внимание, что в метаанализ включены обсервационные исследования с небольшим числом пациентов, а при интерпретации результатов зачастую не учитывались возраст и менопаузальный статус, авторы рекомендуют проведение долгосрочных рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффектов заместительной терапии на МПК при ПНН [39].

Необходимо отметить, что снижение МПК является лишь одним из факторов риска переломов. При этом возникновение низкотравматических переломов является ключевым показателем в оценке состояния костного метаболизма [6, 40]. В популяционном исследовании Björnsdóttir S. и соавт. [41] в период с 1964 по 2006 гг. проводилась оценка риска переломов шейки бедра у 3219 пациентов (60% женщин, средний возраст 61 год) с ПНН аутоиммунного генеза. В контрольную группу вошли 31 557 человек. За указанный промежуток времени зафиксирован 221 случай переломов бедра у пациентов с ПНН (6,9%) и 846 случаев в контрольной группе (2,7%). Пациенты с ПНН имели более высокий риск перелома шейки бедра (отношение рисков (HR) 1,8; 95% ДИ 1,6–2,1; $P<0,001$). Указанные риски сохранялись после поправки на СД1, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, ревматоидный артрит или целиакию. Повышение риска перелома не зависело от пола, возраста или календарного периода постановки диагноза. У женщин, у которых диагноз установлен в возрасте ≤ 50 лет, относительный риск перелома выше, чем у пациенток с более поздним возрастом постановки диагноза (HR 2,7; 95% ДИ 1,6–4,5). Подобных взаимосвязей в мужской когорте с ПНН не наблюдалось. В связи с чем не исключается, что у женщин выявленная зависимость может указывать на большее влияние дефицита надпочечниковых андрогенов на костный метаболизм, чем предполагалось ранее. Наибольший риск перелома бедра отмечался за год до и в течение года после постановки диагноза болезни Аддисона. Данный факт позволяет предположить, что низкий уровень кортизола сыворотки крови в период от момента манифестации заболевания до постановки диагноза в сочетании с небольшой передозировкой ГК в первый год после поста-

новки диагноза могли привести к выраженному ускорению костной резорбции.

Samozzi и соавт. оценивали распространенность морфометрических переломов позвоночника у 61 пациента с ПНН, а также у 47 лиц, вошедших в контрольную группу. В ходе исследования обнаружено почти трехкратное повышение риска переломов позвоночника у лиц с ПНН (31%) по сравнению с контрольной группой (13%). У пациентов с переломами отмечена большая длительность заболевания по сравнению с пациентами без переломов в анамнезе. При этом более высокий риск переломов не был ассоциирован со снижением МПК [42]. Возможно, это связано с ложнозавышенными значениями МПК вследствие перенесенных компрессионных переломов позвоночника [26]. Таким образом, МПК для оценки риска переломов у пациентов, получающих ГК-терапию, не является надежным критерием [19, 28]. Это может быть обусловлено тем, что ГК оказывают влияние не только на процесс минерализации костей, но и на микроархитектонику и окружающую соединительную ткань [28].

Samozzi и соавт. также выявили, что у пациентов, получавших заместительную терапию флудрокортизоном, отмечались более высокие показатели МПК во всех отделах позвоночника, за исключением поясничного [42]. В исследовании H. Falhammar и соавт., напротив, отмечается положительная корреляция дозы флудрокортизона и МПК ПОП у пациентов с ВДКН [12]. Известно, что минералокортикоидные рецепторы располагаются на остеобластах и остеокластах, однако их функция на сегодняшний день не установлена [26].

Стоит отметить, что многие исследования демонстрируют значительно более низкие показатели МПК у пациентов с ПНН, получающих преднизолон [38, 43], чем у лиц, находящихся на терапии гидрокортизоном в эквивалентных дозах. Так, в исследовании Koetz K.R. и соавт. [43] пациенты, получавшие преднизолон, демонстрировали значительно более низкие значения Z-критерия в области шейки бедра, зоне Варда и позвонках L1–L11, а также более низкий уровень остеокальцина в сравнении с пациентами, принимавшими гидрокортизон в эквивалентных дозах. Однако необходимо отметить, что и уровень C-концевого телопептида коллагена I типа у пациентов, получавших преднизолон, также снижен. В исследовании Lovas и соавт. [28] пациенты с ПНН, принимавшие синтетические ГК (преднизолон или дексаметазон), имели более низкие значения МПК по сравнению с теми, кто принимал гидрокортизон или кортизона ацетат, но различия были статистически не значимы.

В исследовании Frey и соавт. [44] продемонстрировано значимое снижение МПК у пациентов с ПНН (в т.ч. с ВДКН), получавших преднизолон, по сравнению с пациентами, получавшими гидрокортизон. Однако группы были несопоставимы по дозе ГК. Необходимо отметить, что частота переломов в группах не отличалась. При уменьшении дозы преднизолон на 8% статистически значимого изменения МПК не выявлено.

В исследовании Falhammar H. и соавт. [12] у мужчин с ВДКН заместительная терапия преднизолоном приводила к достоверно более низким показателям остеокальцина и МПК ПОП, шейки бедренной кости и во всем теле, чем терапия гидрокортизоном/кортизоном ацетатом. Кроме того, все случаи развития остеопороза в данном

исследовании были сопряжены только с приемом преднизолона.

Ряд обстоятельств обуславливают более выраженное (по сравнению с другими ГК) негативное влияние преднизолона на метаболизм костной ткани. Так, преднизолон имеет больший период полувыведения, чем гидрокортизон. Только 50% циркулирующего преднизолона находится в комплексе с кортизолсвязывающим глобулином (КСГ), что приводит к закономерно более высокой концентрации свободной, несвязанной фракции [45–47]. Обнаружено, что даже в низких дозах преднизолон способен ингибировать рост костей у детей. Так, широко распространенный с 1980-х годов фактор конверсии (коэффициент преобразования) гидрокортизон/преднизолон 4:1, отражающий степень супрессии выработки АКГГ гипофизом, в отношении влияния на рост у детей составляет 6–8:1 [45]. В исследовании Schulz J. и соавт. [38] пациенты, получавшие преднизолон и гидрокортизон в сопоставимых дозах, не отличались по ИМТ, при этом МПК у пациентов, получавших преднизолон, статистически значимо ниже. Эти данные также предполагают большую чувствительность костной ткани к действию длительно действующих синтетических ГК.

Широко используемые на сегодняшний день препараты ГК не способны в полной мере имитировать физиологический циркадный ритм секреции кортизола [5]. При этом в течение дня отмечается несколько пиков уровня кортизола, что после сатурации КСГ приводит к избыточной концентрации свободного кортизола на тканевом уровне [26]. Предполагается, что более физиологичный профиль кортизола может быть обеспечен приемом гидрокортизона двойного высвобождения [19]. Данный препарат состоит из внешнего слоя, с быстрым (немедленным) высвобождением гидрокортизона, формирующим оптимальный уровень кортизола через 45 мин после приема, и внутреннего ядра, с постепенным (медленным) высвобождением (в течение дня) препарата [48, 49].

В недавнем исследовании Frara и соавт. [50] проводилась оценка влияния приема гидрокортизона двойного высвобождения в течение 2 лет на метаболизм костной ткани у 14 пациентов с гипопитуитаризмом. Необходимо отметить, что все участники получали стандартное лечение ГК в течение минимум 12 мес до перевода на препарат с модифицированным высвобождением. Оценка проводилась посредством определения МПК в ПОП, шейке бедренной кости и в бедре в целом до начала приема гидрокортизона двойного высвобождения и через 2 года. При этом продемонстрирован статистически значимый прирост МПК в ПОП и шейке бедра (+10% и +11,5% соответственно). Учитывая малый объем выборки, отсутствие рандомизации (не исключается, что перевод на гидрокортизон двойного высвобождения был обусловлен неудовлетворительными показателями метаболического профиля или костного обмена), ретроспективный характер исследования, адекватно оценить преимущества препарата не представляется возможным.

В исследовании Frey K.R. и соавт. [44] полученные результаты не подтвердились: после перевода на препарат модифицированного высвобождения 12 пациентов с ПНН, в т.ч. 3 пациентов с ВДКН, получавших ранее стандартный гидрокортизон немедленного высвобождения,

статистически значимых изменений МПК не определялось. Требуются дополнительные, предпочтительно двойные слепые сравнительные исследования с гидрокортизоном и кортизона ацетатом.

В 2019 г. завершено исследование 3-й фазы препарата гидрокортизона медленного высвобождения, позволяющего достичь максимально приближенный к физиологическому профиль кортизолемии [51–53]. По данным 2-й фазы исследования препарата, на фоне приема гидрокортизона медленного высвобождения в начальной дозе 10 мг в 07.00 и 20 мг в 23.00 с дальнейшей титрацией, у пациенток с ВДКН отмечено статистически значимое снижение МПК, что, наиболее вероятно, обусловлено снижением уровня андрогенов [54].

Учитывая противоречивые результаты описанных исследований, нельзя исключить, что на индивидуальный риск снижения костной массы может оказывать влияние генетическая предрасположенность. Так, Løvås K. и соавт. [28] в когорте пациентов с болезнью Аддисона обнаружили, что полиморфизм *rs1045642* гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин (осуществляет транспортную функцию), значимо коррелирует со значениями Z-критерия. По мнению исследователей, нарушение функции Р-гликопротеина может приводить к увеличению внутриклеточного уровня кортизола и увеличивать риск развития ГИО. Также предполагалось, что с риском развития ГИО может ассоциироваться изменение активности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа (11β-ГСД1). Авторы обнаружили более высокие уровни МПК и маркеров костеобразования у лиц с однонуклеотидным полиморфизмом гена *HSD11B1*, ассоциированного со снижением активности данного фермента. Однако полученные результаты не достигли статистической значимости. Авторы также не подтвердили значимого влияния на показатели костного обмена вариантов гена *FKBP5* (кодирующего ко-шаперон рецептора ГК) и *GR* (кодирующего рецептор ГК).

ВЛИЯНИЕ БЛОКИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ НА КОСТНЫЙ ОБМЕН ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии терапии ГК на метаболизм костной ткани у лиц с ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы носят противоречивый характер. Большинство исследователей отмечают снижение МПК у пациентов с ВДКН [55–59], однако в ряде работ указанных изменений не определялось [60].

Так, в трех исследованиях с участием 71 пациента с ВДКН продемонстрировано снижение среднего значения МПК ПОП [56], позвоночника в целом [55], а также среднего значения Z-критерия шейки бедра и ПОП [61]. При этом более высокие среднесуточные [61] и кумулятивные дозы [55, 61] достоверно отрицательно коррелировали с МПК. Кроме того, в исследовании King J.A. и соавт. уровень надпочечниковых андрогенов достоверно выше у женщин в пременопаузе, чем в постменопаузальном периоде, и положительно коррелировал со значениями МПК [56]. В исследовании Falhammar H. и соавт. у мужчин с ВДКН МПК в ПОП, шейке бедренной кости и во всем теле ниже по сравнению с мужчинами, сопоставимыми по возрасту, однако это значимо не влияло

на частоту переломов. В обследуемой группе остеопороз и остеопения выявлены в 67% случаев, а в группе контроля — в 39% ($P=0,054$) [12].

Необходимо отметить, что целью лечения ВДКН ГК является не только восполнение дефицита эндогенного кортизола, но и подавление избыточной секреции АКГГ, предотвращая тем самым избыточную выработку андрогенов надпочечниками [62]. Нередко для этого назначается преднизолон в вечернее время [12]. Отсутствие физиологического снижения уровня кортизола может оказывать негативное влияние на МПК [12, 43]. Таким образом, терапия носит не только заместительный, но и блокирующий характер. Следовательно, дозы ГК преднамеренно супрафизиологичны, и, соответственно, риск потери костной массы выше [56]. Так, в исследовании Koetz K.R. и соавт. [43] у пациенток с ВДКН по сравнению с женщинами с ПНН показатели Z-критерия в шейке бедра и зоне Варда были ниже, однако значения МПК в ПОП не отличались. В обеих группах отсутствовали корреляции между показателями Z-критерия и длительностью заболевания, ИМТ, дозой ГК, в том числе в пересчете на площадь поверхности тела. Селективное снижение МПК в области бедра может быть обусловлено длительным избытком ГК в детстве, нарушенной геометрией бедренной кости.

Предположительно, различия в костном обмене у пациентов с отдельными формами ВДКН могут быть связаны с разной степенью нарушения функции 21-гидроксилазы и, соответственно, особенностями проводимой терапии ГК. Так, в исследовании Riehl G. и соавт., включавшем 244 пациента с ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы (147 женщин, 97 мужчин: 148 случаев — с сольтерющей формой, 71 — с простой вирильной и 25 — с неклассической), у женщин с простой вирильной формой по сравнению с сольтерющей формой отмечались достоверно более низкие показатели МПК в вертеле бедренной кости, а также значения T-критерия бедра в целом и ПОП. Данные особенности могут быть обусловлены большими дозами гидрокортизона на площадь поверхности тела, принимаемыми при простой вирильной форме по сравнению с сольтерющей: 23,2 и 19,7 мг/м² соответственно. При этом заместительная терапия ГК сольтерющей формы начиналась в более раннем возрасте, чем терапия простой вирильной формы. Распространенность переломов не имела значимых различий при различных формах ВДКН [46], что не согласуется с результатами других исследований. Так, El-Maouche D. и соавт. [63] выявили большую распространенность переломов у лиц с классическими формами ВДКН (сольтерющая и простая вирильная).

В исследовании Riehl G. и соавт. [46] у всей когорты пациенток с различными формами ВДКН отмечалась отрицательная корреляция между дозой гидрокортизона на площадь поверхности тела и МПК ПОП, а также выявлена положительная корреляция между ИМТ в 16 лет (пубертат) и T-критерием ПОП во взрослом возрасте. Авторы также оценивали у пациентов соотношение андростендион/тестостерон (А/Т), определенное в 16-летнем возрасте. Данное соотношение позволяет определить источник выработки андрогенов (надпочечники или гонады) у взрослых с ВДКН. Так, у женщин соотношение

А/Т составляет в норме менее 2, у мужчин — менее 0,2; а значения более 4 у женщин и более 1,0 у мужчин отражают гиперпродукцию надпочечниковых андрогенов при ВДКН. Следовательно, более низкие значения данного показателя обычно отражают эффективность терапии в отношении контроля/подавления избыточной продукции андрогенов. У участников исследования определенное в 16-летнем возрасте соотношение А/Т положительно коррелировало с Z-критерием ПОП у женщин и Z-критерием вертела бедренной кости у мужчин. Таким образом, выраженная супрессия андрогенов высокими дозами ГК (низкий уровень соотношения А/Т) в период пубертата приводит к гипогонадизму и оказывает отрицательное влияние на метаболизм костной ткани во взрослом возрасте [46].

Выводы этого исследования согласуются с результатами Falhammar и соавт., показавшими, что мужчины с ВДКН с отсутствием компенсации заболевания и, соответственно, высоким уровнем надпочечниковых андрогенов демонстрируют более высокие значения МПК шейки бедра [12]. Исследование El-Maouche D. и соавт., проведенное на 80 пациентах с ВДКН, также продемонстрировало, что более высокие значения ДГЭАС независимо ассоциированы с лучшими показателями МПК позвоночника, лучевой кости и всего тела [63]. Однако в другом исследовании у пациенток с ВДКН данные взаимосвязи не подтвердились [59].

По результатам недавнего метаанализа, у пациентов с ВДКН терапия дексаметазоном ассоциирована с более выраженной супрессией надпочечниковых андрогенов, а также побочными эффектами, включая снижение МПК [64]. При сравнении степени тяжести побочных эффектов на фоне терапии гидрокортизоном и преднизолоном статистически значимой разницы не выявлено. Однако в исследованиях, включенных в анализ, среднесуточная эквивалентная доза дексаметазона была выше, чем гидрокортизона или преднизолона. Авторы считают, что дексаметазон не должен относиться к терапии первой линии. В случае назначения данного препарата рекомендуются более низкие дозы. У взрослых пациентов (у детей препаратом первой линии является гидрокортизон [65]) решение вопроса о назначении гидрокортизона или преднизолона принимается с учетом дополнительных факторов.

Таким образом, у пациентов с ВДКН на метаболизм костной ткани оказывают влияние тип и доза заместительной терапии ГК. Кроме того, важное значение имеет проводимая ранее терапия. Установлено, что длительный избыток ГК в младенчестве и детском возрасте приводит к персистирующему снижению МПК впоследствии. Также на костный обмен влияет секреция половых гормонов в период пубертата: так, преждевременное половое созревание вследствие избытка андрогенов так же, как и гипогонадизм, обусловленный супрафизиологичными дозами ГК, может оказывать влияние на геометрию кости и МПК [46]. Передозировка ГК и терапия преднизолоном оказывают более выраженное отрицательное влияние на МПК у пациентов с ВДКН, чем неудовлетворительная компенсация и лечение короткодействующими ГК [12]. При этом женщины, как правило, имеют более низкие показатели МПК и подвержены более сильному отрицательному воздействию супрафизиологичных доз

ГК на метаболизм костной ткани [46]. Необходимо также отметить, что при ВДКН потеря МПК происходит, несмотря на защитные эффекты избыточной массы тела, которая часто имеет место у пациентов с данным заболеванием [56].

ВЛИЯНИЕ НА КОСТНЫЙ ОБМЕН КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ АНДРОГЕНОВ

В организме женщин дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и ДГЭАС секретируются преимущественно надпочечниками, при гипокортицизме уровень данных гормонов значительно снижен, вплоть до неопределяемого. Более того, в норме в период постменопаузы надпочечники становятся основным источником эстрогенов, которые играют ключевую роль в регуляции костного метаболизма у женщин. Так, надпочечниковые андрогены посредством фермента ароматазы конвертируются в эстрогены [5, 66]. Предполагается, что ДГЭАС и другие надпочечниковые андрогены оказывают влияние на метаболизм костной ткани на протяжении всей жизни и, особенно, в период адrenaрхе. Доказано, что ДГЭА стимулирует рост и дифференцировку остеобластов [67]. Выявлена корреляция между снижением МПК и низким уровнем ДГЭА у женщин в пре- и постменопаузе, с гипопитуитаризмом и у мужчин с ГИО [41].

Предполагается, что заместительная терапия андрогенами может повысить МПК при НН. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Miller и соавт. 24 женщины репродуктивного возраста с тяжелым дефицитом андрогенов в исходе гипопитуитаризма (с развитием ВНН и/или гипогонадизма) в течение года ежедневно получали 300 мкг тестостерона посредством пластырей. В группу, получавшую плацебо, вошли 27 участниц. При этом на фоне терапии тестостероном зафиксировано статистически значимое увеличение среднего показателя МПК в бедре ($P=0,023$) и лучевой кости ($P=0,007$) [68], что согласуется с результатами рандомизированного двойного слепого исследования Gurnell и соавт. На фоне заместительной терапии микронизированным ДГЭА в дозе 50 мг/сут в течение 12 мес у пациентов (как мужчин, так и женщин) с ПНН отмечалось значимое увеличение МПК шейки бедра [69]. Koetz и соавт. провели сравнительный анализ показателей костного обмена у пациенток с болезнью Аддисона, получавших ($n=17$) и не получавших ($n=41$) заместительную терапию ДГЭА. Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности заболевания, дозе ГК, в том числе в пересчете на площадь поверхности тела. При сравнении групп выявлены значимые различия по уровню Z-критерия в ПОП и области Варда (выше в 1-й группе), а также уровням N-концевого телопептида коллагена I типа и костной щелочной фосфатазы (ниже в 1-й группе, что отражает снижение костной резорбции). Однако по частоте переломов статистически значимых различий не наблюдалось [43].

В то же время в других исследованиях у пациентов (как мужчин, так и женщин [70] или только женщин [71–72]) с ПНН и ВНН прием ДГЭА не демонстрировал какого-либо влияния на костный метаболизм (не только по данным денситометрии, но и по уровню маркеров

костного ремоделирования), что может быть связано с небольшой продолжительностью терапии: 3–6 мес.

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ГОРМОНОМ РОСТА НА КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПРИ ВТОРИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ГР и ИФР-1 обеспечивают рост костной ткани за счет стимулирования процессов деления и дифференцировки остеобластов [73]. Предполагается, что ИФР-1 ингибирует активность 11β -ГСД1, в связи с чем при дефиците ГР (а следовательно, низком уровне ИФР-1) активность данного фермента повышается [74]. Дефицит ГР ассоциирован со снижением МПК и повышением риска переломов [75, 76].

Изменение МПК кости на фоне терапии рекомбинантным ГР у взрослых носит двухэтапный характер: в течение 6 мес после инициации происходит ее снижение (предполагается, что это обусловлено усилением как костеобразования, так и резорбции кости) с последующим (при замедлении костного обмена) приростом через как минимум 1 год лечения. Положительный эффект заместительной терапии рекомбинантным ГР на МПК у пациентов с его дефицитом, в том числе в рамках гипопитуитаризма, выражен в большей степени у мужчин, чем у женщин, а также среди пациентов молодого возраста, больных с более низкими исходными показателями МПК [77].

В открытом проспективном исследовании Agnarsson и соавт. [78] 175 пациентов с дефицитом ГР в рамках гипопитуитаризма, из которых 98 имели ВНН и получали заместительную терапию кортизоном ацетатом (60%) и гидрокортизоном (40%) со среднесуточной эквивалентной дозой гидрокортизона $20,9 \pm 5,0$ мг, различий в МПК в ПОП и шейке бедренной кости у больных с и без ВНН не выявлено. В исследовании все пациенты в течение 2 лет получали терапию рекомбинантным ГР (дозы ГК за этот период статистически значимо не изменились). На этом фоне как у пациентов с ВНН, так и у пациентов с нормальной кортикотропной функцией гипофиза отмечено статистически значимое улучшение показателей МПК ПОП. При этом повышение МПК в области шейки бедренной кости выявлено только у пациентов без ВНН.

Mazziotti и соавт. [79] изучали влияние заместительной терапии ГР на распространенность переломов позвоночника у лиц с гипопитуитаризмом. В исследовании принял участие 51 мужчина (средний возраст 55 лет) с дефицитом ГР и ВНН, получавший заместительную терапию гидрокортизоном (25 пациентов) или кортизоном ацетатом (26 пациентов) со среднесуточной дозой 30 и 35 мг соответственно. Среди них 21 пациент дополнительно получал заместительную терапию рекомбинантным ГР. Переломы позвоночника зафиксированы у 31 больного: у 9 — однократно, у 22 — 2 раза и более. У лиц, не получавших заместительную терапию рекомбинантным ГР, частота переломов была выше при приеме более высоких доз кортизола (возможно, вследствие увеличения активности 11β -ГСД1). При этом в данной группе ассоциация передозировки ГК и высокой частоты переломов не зависела от значений МПК. В то же время у пациентов на заместительной терапии рекомбинантным ГР взаимосвязи частоты переломов

с среднесуточной и кумулятивной дозами ГК зафиксировано не было. Таким образом, у пациентов с компенсированным дефицитом ГР передозировка ГК не влияет на частоту переломов.

МОНИТОРИНГ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ПРОФИЛАКТИКА СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

На сегодняшний день нет общепринятого мнения относительно использования рентгеноденситометрии для оценки риска переломов у пациентов с НН. Ряд исследователей не считают необходимым проведение денситометрии у пациентов, получающих заместительную терапию в эквивалентной дозе гидрокортизона менее 30 мг/сут [10], другие рекомендуют проведение данного исследования всем больным с НН с периодичностью каждые 1–2 года [80]. Falhammar H. рекомендует определение МПК каждые 2–5 лет с оценкой риска переломов позвоночника при помощи морфометрического анализа изображений, полученных при денситометрии, даже при приеме пациентом низких доз ГК. Кроме того, необходим анализ типа и условий возникновения предшествующих переломов [26].

Согласно испанским клиническим рекомендациям по лечению НН, рутинный контроль МПК у пациентов, получающих адекватные дозы заместительной ГК терапии (15–20 мг при ВНН, 20–25 мг — при ПНН), не показан. Проведение денситометрии рекомендовано пациентам, получающим более высокие дозы ГК, имеющим дополнительные риски развития остеопороза (семейный анамнез, переломы в анамнезе, гипогонадизм, постменопауза) или при длительной НН, когда увеличивается вероятность передозировки [48]. В то же время, в соответствии с Консенсусом Европейских Экспертов, всем пациентам с ПНН рекомендовано определение МПК каждые 3–5 лет [81].

С целью профилактики снижения МПК у больных с НН необходимо, прежде всего, адекватно подобрать режим заместительной терапии, обеспечивающий минимизацию симптомов недостаточности и передозировки [6]. Также следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции сопутствующего дефицита половых гормонов и ГР [6]. Для пациентов с ВДКН требуется тщательный контроль уровня надпочечниковых андрогенов [56, 80]. Кроме того, эксперты Американской Коллегии Ревматологов [82] всем взрослым пациентам, получающим $\geq 2,5$ мг преднизолона в сутки в течение ≥ 3 мес, рекомендуют оптимизировать потребление кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (600–800 МЕ/сут). Также необходима модификация образа жизни: сбалансированное питание, поддержание нормального веса, отказ от курения, регулярные силовые тренировки, ограничение потребления алкоголя. Однако необходимо отметить, что в данных рекомендациях не рассматривается когорта пациентов, получающих заместительную терапию ГК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время остеопороз и переломы по-прежнему являются неблагоприятными побочными собы-

тиями, сопровождающими терапию ГК. Проведенные ранее исследования по оценке влияния заместительной терапии ГК у пациентов с НН демонстрировали противоречивые результаты. Однако большинство авторов обнаружили преимущественное влияние на риск потери костной массы высокой кумулятивной или суточной дозы ГК, а также приема синтетических препаратов. Кроме того, снижение МПК чаще отмечается при большей длительности заболевания НН, у пациентов с ВДКН и гипогонадизмом, у женщин в постменопаузе и при андрогенодефиците, при недостаточности ГР на фоне ВНН.

Необходимо отметить, что на сегодняшний день знания о представленной проблеме ограничиваются низкой статистической достоверностью, а также наблюдательным, ретроспективным и перекрестным характером большинства проведенных исследований. Кроме того, подавляющее число исследований посвящено оценке МПК, в то время как информация о распространенности низкотравматических переломов практически отсутствует. В этой связи в настоящее время не разработаны четкие рекомендации по необходимости мониторинга МПК на фоне лечения ГК у пациентов с НН. Учитывая, что в последние годы значимо снижена среднесуточная доза ГК при НН и появились новые препараты замедленного высвобождения, целесообразно проведение дальнейших проспективных исследований для адекватной оценки влияния заместительной терапии на костный метаболизм.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда (проект 17-75-30035).

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

Участие авторов. Юкина М.Ю. — разработка концепции и составление плана рукописи, сбор и систематизация данных, участие в написании основного текста статьи, формулировка выводов и заключения; Чернова М.О. — участие в написании основного текста статьи, анализ публикаций, сбор и систематизация данных, касающихся влияния на костный обмен блокирующей терапии глюкокортикостероидами при врожденной дисфункции коры надпочечников, влияния заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста на костный метаболизм при вторичной надпочечниковой недостаточности; Нуралиева Н.Ф. — анализ публикаций, сбор и систематизация данных, касающихся оценки влияния на костный обмен коррекции дефицита надпочечниковых андрогенов у женщин с надпочечниковой недостаточностью; Еремкина А.К. — анализ публикаций, сбор и систематизация данных, касающихся анализа патогенетических звеньев глюкокортикоидиндуцированного остеопороза, влияния на костный обмен вида и дозы назначаемого глюкокортикостероидного препарата; Трошина Е.А. — редактирование и внесение важных правок, утверждение итогового варианта текста рукописи; Мельниченко Г.А. — внесение важных правок, утверждение итогового варианта текста рукописи; Мокрышева Н.Г. — утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. *Надпочечниковая недостаточность* / Сборник методических рекомендаций (в помощь практическому врачу). Под ред. Е.А. Трошиной. — Тверь: 2017. С. 149-192. [Yukina MYu, Troshina EA, Platonova NM, Bel'tsevid DG. *Nadpochechnikovaya nedostatochnost'*. Sbornik metodicheskikh rekomendatsii (v pomoshch' prakticheskomu vrachu). Ed. by Troshina EA. Tver'; 2017:149-192. (In Russ.)].
2. Martine KF, Simons A, Ramet J. Food Refusal, Loss of Appetite, Chronic Fatigue and Depression due to Central Adrenal Insufficiency Presenting as Anorexia Nervosa in an Adolescent Girl. *J Clin Case Reports*. 2013;03(10). doi: <https://doi.org/10.4172/2165-7920.1000310>
3. Chakera AJ, Vaidya B. Addison Disease in Adults: Diagnosis and Management. *Am J Med*. 2010;123(5):409-413. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.017>
4. Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008–2012. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):367-373. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0756>
5. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364-389. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>
6. Bentivegna G, Osella G, Pia A, Terzolo M. Effects on bone health of glucocorticoid replacement therapy in primary and secondary adrenal insufficiency: A review. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2018;3(3):31-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2018.02.008>
7. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, et al. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(1):2-11. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12603>
8. Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM. Central Hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4027-4036. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2476>
9. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю., и др. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект) // *Consilium Medicum*. — 2017. — Т. 19. — №4. — С. 8-19. [Mel'nichenko GA, Troshina EA, Yukina MYu, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency in adult: a russian association of endocrinology clinical practice guideline (project). *Consilium Medicum*. 2017;19(4):8-19. (In Russ.)].
10. Arlt W. Adrenal insufficiency. *Clin Med (Northfield Il)*. 2008;8(2):211-215. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.8-2-211>
11. Городецкий В.В., Тополянский А.В., Лаптев А.О. Глюкокортикоидная терапия сегодня: эффективность и безопасность // *Лечащий врач*. — 2002. — №3. — С. 10-14. [Gorodetskii VV, Topolyanskii AV, Laptev AO. Glyukokortikoidnaya terapiya segodnya: effektivnost' i bezopasnost'. *Lechashchii vrach*. 2002;3:10-14. (In Russ.)].
12. Falhammar H, Filipsson Nyström H, Wedell A, et al. Bone mineral density, bone markers, and fractures in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):331-341. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0865>
13. Giordano R, Marzotti S, Balbo M, et al. Metabolic and cardiovascular profile in patients with Addison's disease under conventional glucocorticoid replacement. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:917-923. doi: <https://doi.org/10.3275/6437>
14. Komerduš IV, Budul NA, Chekanova AV. Systemic effects of glucocorticoid drugs: a guide for the General practitioner (literature review). *RMJ*. 2017;1:45-48.
15. Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol*. 2010;49(3):239-248. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04322.x>
16. Teitelbaum, SL. Glucocorticoids and the osteoclast. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2015;33:37-39
17. Chotiarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16:437-447. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0>
18. Баранова И.А. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз: патогенез, профилактика, лечение // *Современная ревматология*. — 2008. — №1. — С. 31-39. [Baranova IA. Glyukokortikoidinducirovannyj osteoporoz: patogenez, profilaktika, lechenie. *Sovremennaya revmatologiya*. 2008;1:31-39 (In Russ.)].
19. Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, et al. Management of endocrine disease: Risk of overtreatment in patients with adrenal insufficiency: current and emerging aspects. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(5):R231-R248. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0154>
20. Pereira RMR, Carvalho JF de, Paula AP, et al. Diretrizes para prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):580-593. doi: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042012000400009>
21. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000014-e000014. doi: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000014>
22. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018;61(1):7-16. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2>
23. Durmaz B. Steroid-Induced Osteoporosis; At a Glance. *Am J Biomed Sci Res*. 2019;4(3):147-149. doi: <https://doi.org/10.34297/AJBSR.2019.04.000786>
24. Park SY, Gong HS, Kim KM, et al. Korean Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *J Bone Metab*. 2018;25(4):195. doi: <https://doi.org/10.11005/jbm.2018.25.4.195>
25. Jung C, Greco S, Nguyen HH, et al. Plasma, salivary and urinary cortisol levels following physiological and stress doses of hydrocortisone in normal volunteers. *BMC Endocr Disord*. 2014;14(1):91. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-91>
26. Falhammar H. Skeletal fragility induced by overtreatment of adrenal insufficiency. *Endocrine*. 2018;59(2):239-241. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1501-4>
27. Murray RD, Ekman B, Uddin S, et al. Management of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency shows notable heterogeneity - data from the EU-AIR. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(3):340-346. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13267>
28. Løvås K, Gjesdal CG, Christensen M, et al. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(6):993-1002. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0880>
29. Valero M-A, Leon M, Valdepeñas MPR, et al. Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. *Bone Miner*. 1994;26(1):9-17. doi: [https://doi.org/10.1016/S0169-6009\(08\)80158-4](https://doi.org/10.1016/S0169-6009(08)80158-4)
30. Wichers M, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D. The influence of hydrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(6):759-765. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00723.x>
31. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т. 10. — №2. — С. 11-18. [Pankratova YuV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix GLA-protein and extra osseous effects. *Obesity and metabolism*. 2013;10(2):11-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4818>
32. Bone and Tooth Society of Great Britain, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. Glucocorticoid-induced Osteoporosis: Guidelines for Prevention and Treatment; 2002.
33. Chikada N, Imaki T, Hotta M, et al. An Assessment of Bone Mineral Density in Patients with Addison's Disease and Isolated ACTH Deficiency Treated with Glucocorticoid. *Endocr J*. 2004;51(3):355-360. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.51.355>
34. Chandy DD, Bhatia E. Bone Mineral Density In Patients With Addison Disease On Replacement Therapy With Prednisolone. *Endocr Pract*. 2016;22(4):434-439. doi: <https://doi.org/10.4158/EP151014.0R>
35. Zelissen PMJ. Effect of Glucocorticoid Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Patients with Addison Disease. *Ann Intern Med*. 1994;120(3):207. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00005>
36. Ragnarsson O. *Glucocorticoids — outcome in patients with glucocorticoid deficiency and Cushing's syndrome*. Göteborg; 2012.
37. Braatvedt GD, Joyce M, Evans M, et al. Bone Mineral Density in Patients with Treated Addison's Disease. *Osteoporos Int*. 1999;10(6):435-440. doi: <https://doi.org/10.1007/s001980050251>
38. Schulz J, Frey KR, Cooper MS, et al. Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(4):531-538. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1096>

39. Al Nofal A, Bancos I, Benkhadra K, et al. Glucocorticoid Replacement Regimens in Chronic Adrenal Insufficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2017;23(1):17-31. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161428.0R>
40. Leelarathna L, Breen L, Powrie JK, et al. Co-morbidities, management and clinical outcome of auto-immune Addison's disease. *Endocrine.* 2010;38(1):113-117. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9359-8>
41. Björnsdóttir S, Sääf M, Bensing S, et al. Risk of hip fracture in Addison's disease: a population-based cohort study. *J Intern Med.* 2011;270(2):187-195. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02352.x>
42. Camozzi V, Betterle C, Frigo AC, et al. Vertebral fractures assessed with dual-energy X-ray absorptiometry in patients with Addison's disease on glucocorticoid and mineralocorticoid replacement therapy. *Endocrine* 2018;59:319-329. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1380-8>
43. Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone Mineral Density Is Not Significantly Reduced in Adult Patients on Low-Dose Glucocorticoid Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):85-92. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2036>
44. Frey KR, Kienitz T, Schulz J, et al. Prednisolone is associated with a worse bone mineral density in primary adrenal insufficiency. *Endocr Connect.* 2018;7(6):811-818. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0160>
45. Quinkler M, Ekman B, Marelli C, et al. Prednisolone is associated with a worse lipid profile than hydrocortisone in patients with adrenal insufficiency. *Endocr Connect.* 2017;6(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-16-0081>
46. Riehl G, Reisch N, Roehle R, et al. Bone mineral density and fractures in congenital adrenal hyperplasia: Findings from the dsd-LIFE study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;92(4):284-294. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14149>
47. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenases: Intracellular Gate-Keepers of Tissue Glucocorticoid Action. *Physiol Rev.* 2013;93(3):1139-1206. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2012>
48. Miguel Novoa P de, Vela ET, García NP, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in adults. *Endocrinol y Nutr (English Ed.* 2014;61:1-34. doi: [https://doi.org/10.1016/S2173-5093\(14\)70069-8](https://doi.org/10.1016/S2173-5093(14)70069-8)
49. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdóttir R, et al. Improved Cortisol Exposure-Time Profile and Outcome in Patients with Adrenal Insufficiency: A Prospective Randomized Trial of a Novel Hydrocortisone Dual-Release Formulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):473-481. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1926>
50. Frara S, Chiloiro S, Porcelli T, et al. Bone safety of dual-release hydrocortisone in patients with hypopituitarism. *Endocrine.* 2018;60(3):528-531. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1512-1>
51. ClinicalTrials.gov: *Comparison of Chronocort® With Standard Glucocorticoid Therapy in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia.* [Internet]. Available from: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02716818>.
52. Falorni A, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine.* 2013;43(3):514-528. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9835-4>
53. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, et al. Modified-Release Hydrocortisone to Provide Circadian Cortisol Profiles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1548-1554. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2380>
54. Mallappa A, Sinai N, Kumar P, et al. A Phase 2 Study of Chronocort, a Modified-Release Formulation of Hydrocortisone, in the Treatment of Adults With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1137-1145. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3809>
55. Hagenfeldt K, Martin Ritzén E, Ringertz H, et al. Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy. *Eur J Endocrinol.* 2000;667-671. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1430667>
56. King JA, Wisniewski AB, Bankowski BJ, et al. Long-Term Corticosteroid Replacement and Bone Mineral Density in Adult Women with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):865-869. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0745>
57. Scianamblo M, Russo G, Cuccato D, et al. Reduced Bone Mineral Density and Increased Bone Metabolism Rate in Young Adult Patients with 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4453-4458. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2823>
58. Bachelot A, Plu-Bureau G, Thibaud E, et al. Long-Term Outcome of Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2007;67(6):268-276. doi: <https://doi.org/10.1159/000098017>
59. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, et al. Fractures and Bone Mineral Density in Adult Women with 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4643-4649. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0744>
60. Stikkelbroeck NMML, Oyen WJG, van der Wilt G-J, et al. Normal Bone Mineral Density and Lean Body Mass, but Increased Fat Mass, in Young Adult Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1036-1042. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021074>
61. Jääskeläinen J, Voutilainen R. Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(6):707-713. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.8620871.x>
62. New M, Yau M, Lekarev O, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia. Endotext [Internet]. Ed. by Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
63. El-Maouche D, Collier S, Prasad M, et al. Cortical bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(3):330-337. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12507>
64. Whittle E, Falhammar H. Glucocorticoid Regimens in the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endocr Soc.* 2019;3(6):1227-1245. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00136>
65. Dabas A, Vats P, Sharma R, et al. Management of Infants with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Indian Pediatrics.* 2020;57:159-165.
66. Goldstein I, Clayton AH, Goldstein AT, et al. *Textbook of Female Sexual Function and Dysfunction.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2018. doi: <https://doi.org/10.1002/9781119266136>
67. Qiu X, Gui Y, Xu Y, et al. DHEA promotes osteoblast differentiation by regulating the expression of osteoblast-related genes and Foxp3+ regulatory T cells. Goldstein I, Clayton AH, Goldstein AT, Kim NN, Kingsberg SA, eds. *Biosci Trends.* 2015;9(5):307-314. doi: <https://doi.org/10.5582/bst.2015.01073>
68. Miller KK, Biller BMK, Beauregard C, et al. Effects of Testosterone Replacement in Androgen-Deficient Women with Hypopituitarism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1683-1690. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2596>
69. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, et al. Long-Term DHEA Replacement in Primary Adrenal Insufficiency: A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):400-409. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1134>
70. Hunt PJ. Improvement in Mood and Fatigue after Dehydroepiandrosterone Replacement in Addison's Disease in a Randomized, Double Blind Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4650-4656. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.85.12.4650>
71. Christiansen JJ, Bruun JM, Christiansen JS, et al. Long-term DHEA substitution in female adrenocortical failure, body composition, muscle function, and bone metabolism: a randomized trial. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):293-300. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0289>
72. Johannsson G, Burman P, Wirén L, et al. Low Dose Dehydroepiandrosterone Affects Behavior in Hypopituitary Androgen-Deficient Women: A Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2046-2052. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8494>
73. Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. *Int J Endocrinol.* 2014;2014(5):1-25. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/235060>
74. Sigurjonsdottir HA, Andrew R, Stimson RH, et al. Lack of regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 during short-term manipulation of GH in patients with hypopituitarism. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(3):375-380. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0315>
75. Fleseriu M. Recombinant growth hormone treatment, osteoporosis and fractures, more complicated than it seems! *Endocrine.* 2018;59(3):463-465. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1519-7>
76. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, et al. Increased Prevalence of Radiological Spinal Deformities in Adult Patients With GH Deficiency: Influence of GH Replacement Therapy. *J Bone Miner Res.* 2006;21(4):520-528. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.060112>

77. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of Recombinant Human Growth Hormone Therapy on Bone Mineral Density in Adults With Growth Hormone Deficiency: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):852-860. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3921>
78. Ragnar Agnarsson H, Johannsson G, Ragnarsson O. The Impact of Glucocorticoid Replacement on Bone Mineral Density in Patients With Hypopituitarism Before and After 2 Years of Growth Hormone Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1479-1485. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3851>
79. Mazziotti G, Porcelli T, Bianchi A, et al. Glucocorticoid replacement therapy and vertebral fractures in hypopituitary adult males with GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(1):15-20. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0125>
80. Lukert BP. Glucocorticoid Replacement—How Much Is Enough? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):793-794. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2737>
81. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* 2014;275(2):104-115. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12162>
82. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1521-1537. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40137>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Юкина Марина Юрьевна**, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: kuronova@yandex.ru

Чернова Мария Олеговна, ординатор [Maria O. Chernova, MD, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>; e-mail: maryblack22@mail.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна [Nurana F. Nuralieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: dr.nuralievanf@yandex.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Чернова М.О., Нуралиева Н.Ф., Еремкина А.К., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Влияние заместительной терапии глюкокортикоидами на костный обмен при надпочечниковой недостаточности. Обзор литературы // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №4. — С. 357-368. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12700>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MY, Chernova MO, Nuralieva NF, Eremkina AK, Troshina EA, Melnichenko GA, Mokrysheva NG. Effect of glucocorticoids on bone metabolism in replacement therapy of adrenal insufficiency. Literature review. *Obesity and metabolism.* 2020;17(4):357-368. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12700>

ПСОРИАЗ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© М.А. Уфимцева, А.А. Попов, Л.В. Федотова, Е.С. Мыльникова*, Ю.М. Бочкарев, Д.С. Жунисова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Псориаз является самым распространенным хроническим дерматозом и встречается у 1–2% населения развитых стран. В Российской Федерации отмечается прирост заболеваемости на 11% за период с 2011 по 2018 гг. Псориаз — хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи — часто ассоциируется с полным метаболическим синдромом или его компонентами: ожирением, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью, дислипидемией. Риск развития метаболического синдрома у пациентов с псориазом на 40% выше, чем в общей популяции. Общими звеньями патогенеза псориаза и метаболического синдрома являются хроническое системное вялотекущее воспаление и повышение уровня провоспалительных цитокинов. Системное воспаление способствует развитию ожирения, заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2 типа. Эти состояния приводят к повышению смертности среди пациентов с псориазом. Существует положительная связь между тяжестью течения псориаза и наличием метаболического синдрома, что проявляется большей распространенностью высыпаний, сокращением сроков ремиссии и повышенным риском развития псориатического артрита. У носителей аллелей риска ожирения гена *FTO* наблюдается более тяжелое течение псориаза, наличие псориатического артрита, повышение индекса массы тела. В статье представлен обзор литературы, посвященный вопросам эпидемиологии, этиологии, патогенеза псориаза и метаболического синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз; метаболический синдром; ожирение; коморбидность; полиморфизм генов; *FTO*.

PSORIASIS AND METABOLIC SYNDROME: A REVIEW

© Marina A. Ufimtseva, Artem A. Popov, Larisa V. Fedotova, Ekaterina S. Mylnikova*, Yuri M. Bochkarev, Dinara S. Zhunisova

Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Psoriasis is the most common chronic dermatosis and affects 1–2% of the population of developed countries. In Russia, psoriasis incidence rate has increased by 11% since 2011. Psoriasis is a chronic inflammatory and immune-mediated skin disease and it is often associated with metabolic syndrome and its components such as obesity, arterial hypertension, insulin resistance and dyslipidemia. The risk of developing metabolic syndrome in patients with psoriasis is 40% higher than in the general population. Psoriasis and metabolic syndrome share some pathogenic mechanisms such as chronic low-grade systemic inflammation and an increased level of pro-inflammatory cytokines. Systemic inflammation causes obesity, cardiovascular diseases, diabetes. These conditions increase the risk of mortality among patients. There is a link between the severity of psoriasis and metabolic syndrome and associated with severe rash, reduction of the remission and higher risk of psoriatic arthritis development. The carriers of the risk allele of *FTO* gene are associated with severe psoriasis, presence of psoriatic arthritis and obesity. The article presents the issues of epidemiology, etiology and pathogenesis of psoriasis and metabolic syndrome.

KEYWORDS: psoriasis; metabolic syndrome; obesity; comorbidity; genetic polymorphism; alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase *FTO*.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз является одним из наиболее распространенных хронических дерматозов и среди населения развитых стран встречается в 1–2% случаев. В 2018 г. распространенность псориаза в Российской Федерации (РФ) составила 242,4, заболеваемость — 66,5 на 100 тысяч населения. Отмечается прирост распространенности псориаза в популяции на 11% за период 2011–2018 гг. [1].

Псориаз — хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи — нередко сочетается как с полным метаболическим синдромом (МС), так и отдельными его компонентами: заболеваниями сердечно-сосудистой

системы, сахарным диабетом (СД) 2 типа, ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени [2].

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию. Критерии постановки диагноза МС представлены в табл. 1. МС выявляется у 25% населения [5]. В России распространенность ожирения и избыточной массы тела в общей популяции составляет от 20,5 до 54% [6]. А среди пациентов с ожирением у 72% выявляется абдоминальное ожирение, у 40% — артериальная гипертензия, у 30% — дислипидемия, у 12% — нарушение толерантности к глюкозе [7].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Таблица 1. Критерии диагностики метаболического синдрома IDF (2005) и NCEP ATP III (2001)

Критерии IDF (2005) [3]	Критерии NCEP ATP III (2001) [4]
Центральное (абдоминальное) ожирение (ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин).	Любые три пункта из нижеперечисленных.
Любые два пункта из нижеперечисленных:	1. ОТ у мужчин ≥ 102 см, у женщин ≥ 88 см.
1. Повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л	2. Повышение уровня триглицеридов выше $\geq 1,7$ ммоль/л.
2. Низкая концентрация ЛПВП (мужчины $< 1,03$ ммоль/л, женщины $< 1,29$ ммоль/л).	3. Низкая концентрация ЛПВП (мужчины $< 1,03$ ммоль/л, женщины $< 1,29$ ммоль/л).
3. Повышение АД: систолическое АД ≥ 130 мм рт.ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или лечение прежде диагностированной АГ.	4. Повышение АД: систолическое АД ≥ 130 мм рт.ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной АГ.
4. Повышение уровня глюкозы натощак выше $\geq 5,6$ ммоль/л или ранее диагностированный СД.	5. Повышение уровня глюкозы натощак выше $\geq 6,1$ ммоль/л или прежде диагностированный СД.

Примечание. IDF — International Diabetes Federation; NCEP ATP III — National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; ОТ — окружность талии; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; АД — артериальное давление; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия.

Многочисленные исследования указывают на взаимосвязь псориаза и МС [8–10]. Риск развития МС у пациентов с псориазом выше на 40%, чем в общей популяции [5]. Псориаз и МС имеют общие звенья патогенеза, а именно хроническое вялотекущее системное воспаление и повышенный уровень провоспалительных цитокинов: интерферон-гамма, интерлейкинов (IL) IL-17, IL-23, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Воспаление индуцирует инсулинорезистентность, эндотелиальную дисфункцию и, как следствие, развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Системное воспаление также провоцирует развитие ожирения, артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и СД 2 типа, являющихся причиной повышенной смертности пациентов с псориазом [5, 8, 11].

В настоящем обзоре рассмотрены вопросы коморбидности псориаза и МС, влияния полиморфизмов гена *FTO* на развитие ожирения и течение дерматоза. Исследование проводилось с помощью поисково-информационных баз данных PubMed, eLibrary методом анализа и интерпретации. Поиск научных публикаций проводился по ключевым словам: «метаболический синдром; псориаз; ожирение; ген *FTO*; metabolic syndrome; psoriasis; obesity; *FTO* gene» за последние 10 лет. Всего найдено 3057 работ, после удаления дублирующих публикаций и работ, не соответствующих целям исследования, было получено 52 ссылки.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Описана положительная связь между МС и тяжестью течения псориаза, проявляющаяся большей распространенностью высыпаний, сокращением сроков ремиссии. Обострения нередко сопровождаются более выраженной воспалительной реакцией: резкой гиперемией, инфильтрацией, обильным шелушением, вплоть до образования чешуе-корок [12]. При нерациональном выборе наружной терапии и нарушении техники применения существует вероятность присоединения бактериальной инфекции и возникновения пиодермических элементов. Кроме того, у пациентов с псориазом и нарушением углеводного обмена часто встречается кандидозная инфекция в области

складок кожи вследствие нарушенного потоотделения, мацерации и повышенного трения [12]. Нерациональная наружная терапия в этом случае приводит к распространению грибковой инфекции, появлению обширных очагов, выраженной инфильтрации, яркой гиперемии. Коморбидность псориаза и МС характеризуется повышенным риском развития псориатического артрита, сердечно-сосудистых заболеваний [13, 14]. Кроме того, психоэмоциональные нарушения в виде повышения уровня личностной и ситуативной тревожности, также депрессивные состояния встречаются у больных псориазом, сочетанным с МС, значимо чаще, чем у больных дерматозом без признаков МС [15].

У пациентов с псориазом и МС показатели уровня С-реактивного белка, общей окислительной активности значимо выше, чем у пациентов с псориазом без признаков МС. В то же время значения общей антиоксидантной защиты и одного из важнейших компонентов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы — оказались существенно ниже, чем у пациентов с псориазом без МС [16–19].

При легком течении дерматоза нормальный показатель индекса массы тела (ИМТ) был установлен у 63,8% мужчин и 71,4% женщин. Нормальные значения массо-ростовых показателей при псориазе средней степени тяжести имели лишь 42,9% мужчин и 34,8% женщин. При тяжелом течении ИМТ, соответствующий норме, был выявлен только у 14,2% мужчин [20]. Анализ пищевого поведения, пищевого статуса, составляющих образа жизни, таких как фактическое питание, наличие вредных привычек, у 261 больного вульгарным псориазом в возрасте от 18 до 59 лет показал, что пациенты с легким течением дерматоза в целом ведут более правильный образ жизни по сравнению с имеющими среднетяжелую форму [21]. В группе пациентов со среднетяжелым псориазом средний уровень содержания жира в композиционном составе тела был достоверно выше, чем у пациентов с легким течением псориаза. Изменения биохимических показателей, отражающих нарушения белкового, углеводного и липидного обменов при среднетяжелом течении дерматоза встречались значимо чаще [22].

Пациенты с избыточной массой тела и ожирением подвержены риску более тяжелого и часто рецидивирующего течения псориаза. При исследовании 124 больных вульгарным псориазом (средний возраст $46,39 \pm 6,83$ года)

дис- и/или гиперлиппротеинемия наблюдались у большинства больных (85,1%), а липидная триада обнаружена у 20,2%. При анализе результатов глюкозотолерантного теста у 85,1% пациентов были выявлены различные варианты нарушения углеводного обмена. Также у пациентов обнаружена выраженная инсулинорезистентность, которая характеризовалась повышением концентрации базального уровня инсулина и индекса HOMA-IR в среднем в 2 раза. У лиц, страдающих вульгарным псориазом, была обнаружена гиперлептинемия, при этом повышение показателей лептина было выявлено как у лиц с нормальным ИМТ, так и с ИМТ > 25. При исследовании пищевого поведения у больных с ИМТ > 25 были выявлены следующие соотношения: эмоциогенное пищевое поведение — у 20,2% пациентов, экстернальное пищевое поведение — у 43,6% лиц, ограничительное пищевое поведение — у 36,2%. Аналогичные нарушения были обнаружены у пациентов с нормальной массой тела: эмоциогенное пищевое поведение — 20%, экстернальное пищевое поведение — 36,7%, ограничительное пищевое поведение — 43,3%. Эти данные указывают на первичную гормонально-метаболическую составляющую повышения массы тела у больных вульгарным псориазом [23].

МС является независимым фактором риска тяжелого течения дерматоза. Учитывая ряд схожих патогенетических механизмов, роль хронического системного воспаления в развитии коморбидности МС и псориаза становится все более признанной. При этом важно отметить, что на тяжесть течения псориаза во многом влияет образ жизни пациента. Вредные привычки, расстройства пищевого поведения и психоэмоциональные нарушения приводят к дальнейшему увеличению избыточной массы тела и, как следствие, более тяжелому течению дерматоза. Таким образом, тактика ведения больных псориазом с сопутствующим МС подразумевает не только углубленный скрининг на выявление метаболических нарушений, но и активное взаимодействие врачей различных специальностей.

ГЕН *FTO* В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ И МС

Ожирение является заболеванием с мультифакториальным генезом. Значительный вклад в повышение распространенности ожирения вносит изменившийся образ жизни и питания; значимыми предикторами развития заболевания являются и генетические факторы [24]. Исследование, направленное на полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS), выявило более 50 генов, особое внимание из которых вызывает ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением (fat mass and obesity associated gene, *FTO*) [25]. В исследовании GWAS носители аллелей риска ожирения гена *FTO* сравнительно чаще страдали ожирением и метаболическими нарушениями [26]. Предполагается, что около половины населения мира являются носителями аллеля риска ожирения гена *FTO*, однако данных о частоте встречаемости полиморфизмов в российской популяции больных псориазом обнаружить не удалось [27].

Ген *FTO* находится на длинном плече 16 хромосомы в позиции 12.2 и состоит из 9 экзонов. Все полиморфизмы гена *FTO*, изучаемые на настоящий момент, локализованы в первом интроне гена [28]. Ген *FTO* кодирует 2-оксoglутарат-зависимую деметилазу нуклеиновых кислот — белок,

который участвует в восстановлении ДНК, регуляции энергетического обмена и липолизе [26, 29]. Ген *FTO* экспрессируется во многих тканях, относительно высокий уровень экспрессии гена обнаружен в клетках головного мозга, в частности гипоталамуса [30]. Ген *FTO* регулирует экспрессию двух других генов: *IRX3* (iroquois homeobox 3) и *IRX5* (iroquois homeobox 5). Эти гены обуславливают дифференцировку белой и бурой жировой ткани у плода. Низкий уровень экспрессии генов стимулирует развитие бурой жировой ткани в большей степени, чем белой. Соответственно, высокий уровень экспрессии связан с образованием белой жировой ткани [31].

Показано, что однонуклеотидные полиморфизмы rs9930609 и rs9930506 (аллель риска ожирения А и G соответственно) положительно коррелируют с риском развития ожирения и МС [32–34]. Среди всех изученных полиморфизмов гена *FTO* rs9939609 влияет на развитие ожирения наиболее выражено особенно в европейской популяции, где частота встречаемости аллеля риска ожирения А близка к 60%, а генотип АА ассоциирован с увеличением массы тела в среднем на 3 кг, чем в популяции [28]. Считается, что полиморфный маркер rs9939609 гена *FTO* сцеплен с полиморфным маркером rs1424233 гена *MAF* (musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog), который также ассоциирован с ожирением и повышением массы тела [35–38]. Оба гена локализованы в 16 хромосоме, ген *MAF* находится в позиции 16q22-23 [39]. Точные механизмы влияния генетического полиморфизма rs9930609 гена *FTO* неясны. J.R. Speakman и соавт. (2008) предположили, что он влияет на особенности пищевого поведения, а не на расход энергии [40]. По данным G. Castellini и соавт. (2017), существует статистически значимая связь между наличием аллеля А полиморфизма rs9939609 и развитием расстройств пищевого поведения, что выражалось в переедании, характерном для нервной анорексии и нервной булимии. Кроме того, у пациентов с расстройством пищевого поведения и наличием аллеля А полиморфизма rs9939609 наблюдались выраженные психопатологические клинические особенности поведения, такие как эмоциональное переедание и дисморфофобия [41].

У носителей генотипа АА гена *FTO* отмечается ослабленное подавление чувства голода вследствие повышения концентрации грелина, который вызывает усиление аппетита, в сравнении с носителями генотипа ТТ. С помощью функциональной МРТ E. Karra и соавт. (2013) продемонстрировали, что носители аллеля А в генотипе модулируют нейронные ответы на изображения еды в структурах системы вознаграждения в головном мозге. У носителей генотипа АА и ТТ обнаружена различная чувствительность к циркулирующему ацилированному грелину в областях головного мозга, которые регулируют аппетит, обработку сигналов вознаграждения и мотивацию. Эти результаты могут объяснять предрасположенность к развитию ожирения посредством регуляции сигналов системы вознаграждения и пищевого центра [42]. Можно предположить, что носители генотипа АА предрасположены к большему потреблению калорий, следовательно, к большей жировой массе [43].

В исследовании 205 условно здоровых мужчин частота встречаемости аллеля риска ожирения А гена *FTO* составила 60% [44]. Носители аллеля А гена *FTO* в условиях отсутствия регулярной физической нагрузки

и ограничений в диете склонны к абдоминальному жиросложению с преимущественным накоплением висцерального жира [42].

Таким образом, основываясь на результатах вышеизложенных исследований, следует учитывать, что полиморфизмы гена *FTO* во многом влияют на пищевое поведение, приводя к переяданию и увеличению избыточной массы тела. Однако при соблюдении диеты и наличии регулярных физических нагрузок эффект генетических полиморфизмов в значительной степени нивелируется, что позволяет профилактировать ожирение.

Уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у гомозигот по аллелю риска ожирения А оказался значительно ниже, чем у гомозигот по аллелю ТТ [30, 45]. Выявлена положительная корреляция между уровнем лептина и наличием полиморфизма гена *FTO*, которая, однако, исчезает после поправки на количество потребляемых калорий и физическую активность [30, 46, 47]. В других выборках, с включением детей и подростков, не было найдено связи между наличием аллеля риска ожирения гена *FTO* в генотипе и уровнями ЛПВП и лептина, что дает основания для предположения, что связь полиморфизма гена *FTO* с уровнями ЛПВП и лептина может меняться в ходе онтогенеза [48, 49].

Обнаружена ассоциация полиморфизмов гена *FTO* с другими компонентами МС. Наличие аллеля риска ожирения гена *FTO* увеличивает риск развития СД на 15% [26]. Во французской популяции носители аллеля риска ожирения А гена *FTO* имели на 48% более высокий риск развития СД 2 типа [32]. Аналогичная связь описана между наличием полиморфизма rs9939609 и развитием АГ [50].

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *FTO* НА ТЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА

Гомозиготные по аллели G гена *FTO* rs9930506 пациенты с псориазом имели значимо более высокий ИМТ, риск развития ожирения и, вероятно, псориатического артрита [51]. Среднее значение индекса PASI у носителей генотипа АА было выше, чем у носителей генотипа ТТ [52]. В разных популяциях носители хотя бы одного аллеля риска ожирения (А) имели значимо более высокий уровень С-реактивного белка, что отражает и генетическую предрасположенность к более выраженному воспалительному ответу при сочетании псориаза и МС [51, 52]. Эти результаты свидетельствуют о том, что полиморфизмы гена *FTO* способствуют более тяжелому течению дерматоза, а также риску развития метаболических нарушений у пациентов. Можно предпо-

ложить, что генетические исследования полиморфизмов гена *FTO* позволят прогнозировать развитие МС у больных псориазом и оптимизировать выбор тактики ведения таких пациентов. Однако вследствие отсутствия данных о частоте встречаемости и клинической значимости обсуждаемых полиморфизмов в российской популяции требуется дальнейшее изучение данной проблемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз — это хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое часто ассоциировано с МС и другими коморбидными состояниями. МС встречается на 40% чаще у пациентов с псориазом и способствует не только более тяжелому течению дерматоза, но и повышению сердечно-сосудистой смертности. У пациентов с псориазом и сопутствующим МС чаще наблюдаются повышение уровня С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов. У носителей хотя бы одного аллеля риска ожирения гена *FTO* псориаз протекает тяжелее, повышается риск развития псориатического артрита, проявления системного воспаления более выражены.

Приведенные данные подтверждают высокую актуальность изучения подходов к персонализированному лечению псориаза и сопутствующего МС и обосновывают необходимость тесного взаимодействия врачей различных специальностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Уфимцева М.А. — концепция статьи, анализ публикаций, интерпретация результатов, внесение существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; Попов А.А. — анализ публикаций, интерпретация результатов, внесение существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; Федотова Л.В. — анализ публикаций, внесение существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; Мыльникова Е.С. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Бочкарев Ю.М. — анализ публикаций, внесение существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; Жунисова Д.С. — сбор и систематизация данных, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года // Вестник дерматологии и венерологии. — 2019. — Т. 95. — №4. — С. 8-13. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019;95(4):8-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23>
2. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, et al. Psoriasis and the Metabolic Syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):21-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.005>
3. IDF.org [Internet]. The IDF worldwide definition of the metabolic syndrome [cited: 2020, Jun 02]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>
4. Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA J Am Med Assoc*. 2001;285(19):2486-2497. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>

5. Rodríguez-Zúñiga MJM, García-Perdomo HA. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Psoriasis and Metabolic Syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):657-666. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.1133>
6. Лескова И.В., Ершова Е.В., Никитина Е.А., и др. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №1. — С. 20-26. [Leskova IV, Ershova EV, Nikitina EA, et al. Obesity in Russia: modern view in the light of a social problems. *Obesity and metabolism*. 2019;16(1):20-26. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9988>
7. Кочетова О.В., Ахмадишина Л.З., Корытина Г.Ф., и др. Анализ роли полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ожирением, в развитии метаболического синдрома у женщин // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №2. — С. 33-40. [Kochetova OV, Akhmadishina LZ, Korytina GF, et al. Association of obesity susceptibility gene variants with metabolic syndrome in women. *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):33-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2017233-40>
8. Furue M, Tsuji G, Chiba T, et al. Cardiovascular and Metabolic Diseases Comorbid with Psoriasis: Beyond the Skin. *Intern Med*. 2017;56(13):1613-1619. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.8209>
9. Puig L, Kirby B, Mallbris L, et al. Psoriasis Beyond the Skin: A Review of the Literature on Cardiometabolic and Psychological Co-Morbidities of Psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2014;24(3):305-311. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2014.2299>
10. Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and Metabolic Syndrome. *J Dermatol*. 2012;39(3):212-218. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01408.x>
11. Singh S, Young P, Armstrong AW. An Update on Psoriasis and Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2017;12(7):1-13. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181039>
12. Лыкова С.Г., Моржанаева М.А., Немчинова О.Б. и др. Псориаз у пациентов с метаболическим синдромом: клинические аспекты проблемы // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2020. — Т. 19. — №2. — С. 214-222. [Lykova SG, Morzhanaeva MA, Nemchaninova OB, et al. Psoriasis in patients with metabolic syndrome: clinical aspects of the problem. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(2):214-222. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma202019021214>
13. Armstrong AW, Schupp C, Bebo B. Psoriasis Comorbidities: Results from the National Psoriasis Foundation Surveys 2003 to 2011. *Dermatology*. 2012;225:121-126. doi: <https://doi.org/10.1159/000342180>
14. Хисматуллина З.Р., Аминова А.М., Курочкин Д.П., и др. Псориаз, псориатический артрит, метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания. Что общего? // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2020. — Т. 19. — №2. — С. 139-147. [Khismatullina ZR, Amineva AM, Kurochkin DP, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis, metabolic disorders and cardiovascular disease. What is common? *Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(2):139-147. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma202019021139>
15. Донцова Е.В. Особенности психоэмоционального состояния больных псориазом с метаболическим синдромом // *Terra Medica*. — 2013. — Т. 72. — №2. — С. 39-41. [Dontsova EV. Psychoemotional features of psoriasis patients with metabolic syndrome. *Terra Medica*. 2013;72(2):39-41. (In Russ.)].
16. Донцова Е.В., Новикова Л.А. Сравнительная характеристика показателей оксидативного стресса у больных псориазом с различной степенью тяжести процесса и метаболическим синдромом // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2018. — №1. — С. 45-48. [Dontsova EV, Nikolaeva LA. Comparative indicators' characteristic of oxidative stress in patients with psoriasis of varying severity and metabolic syndrome. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskii vestnik*. 2018;1:45-48. (In Russ.)].
17. Takahashi H, Iinuma S, Honma M, et al. Increased Serum C-reactive Protein Level in Japanese Patients of Psoriasis with Cardio- And Cerebrovascular Disease. *J Dermatol*. 2014;41(11):981-985. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12632>
18. Vadakayil AR, Dandekeri S, Kambil SM, et al. Role of C-reactive Protein as a Marker of Disease Severity and Cardiovascular Risk in Patients with Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(5):322-325. doi: <https://doi.org/10.4103/2229-5178.164483>
19. Borska L, Kremlacek J, Andrys C, et al. Systemic Inflammation, Oxidative Damage to Nucleic Acids, and Metabolic Syndrome in the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2238. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18112238>
20. Павлова Т.Г., Матусевич С.Л., Шибанова Н.Ю. Анализ влияния антропометрических показателей на особенности клинического течения псориаза // *Медицинская наука и образование Урала*. — 2013. — Т. 73. — №1. — С. 46-48. [Pavlova TG, Matusevich SL, Shibanova NY. Anthropometric parameters influence on psoriasis clinical traits. *Medical science and education of Ural*. 2013;73(1):46-48. (In Russ.)].
21. Лыкова С.Г., Немчинова О.Б., Павлова Т.Г., и др. Особенности методического подхода при разработке лечебно-профилактических мероприятий по оптимизации питания и отдельных составляющих образа жизни больных псориазом // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2018. — Т. 17. — №2. — С. 108-113. [Lykova SG, Nemchaninova OB, Pavlova TG, et al. Special considerations of methodical approach in the development of therapeutic and preventive measures to optimize the diet and some aspects of the lifestyle of patients with psoriasis. *Clinical Dermatology and Venereology* 2018;17(2):108-113. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma2018172108-113>
22. Немчинова О.Б., Павлова Т.Г., Позднякова О.Н., и др. Влияние отдельных составляющих образа жизни на тяжесть клинического течения у больных псориазом на территории Кемеровской области // *Медицинский альманах*. — 2018. — Т. 52. — №1. — С. 130-132. [Nemchaninova OB, Pavlova TG, Pozdnjakova ON, et al. The influence of individual lifestyle components on the severity of clinical course in patients with psoriasis in Kemerovo region. *Medical almanac*. 2018;52(1):130-132. (In Russ.)].
23. Перламутров Ю.Н., Микрюков А.В. Клинико-лабораторные характеристики псориаза, ассоциированного с гормонально-метаболическими нарушениями // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. — 2013. — №5. — С. 46-50. [Perlamutrov YuN, Mikryukov AV. Clinical and laboratory characteristics of psoriasis associated with hormonal metabolic disorders. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2013;5:46-50. (In Russ.)].
24. Guénard F, Houde A, Bouchard L, et al. Association of LIPA Gene Polymorphisms with Obesity-Related Metabolic Complications Among Severely Obese Patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(10):2075-2082. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2012.52>
25. Fall T, Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):740-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.08.018>
26. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-894. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1141634>
27. Gulati P, Yeo GS. The biology of FTO: from nucleic acid demethylase to amino acid sensor. *Diabetologia*. 2013;56(10):2113-2121. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2999-5>
28. Cheung MKM, Yeo GSH. FTO biology and obesity: why do a billion of us weigh 3 kg more? *Front Endocrinol*. 2011;2(4):1-9. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00004>
29. Wahlen K, Sjolin E, Hoffstedt J. The common rs9939609 gene variant of the fat mass and obesity-associated gene FTO is related to fat cell lipolysis. *J. Lipid Res*. 2008;49(3):607-611. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M700448-JLR200>
30. Mehrdad M, Doaei S, Gholamalizadeh M, et al. Association of FTO rs9939609 polymorphism with serum leptin, insulin, adiponectin, and lipid profile in overweight adults. *Adipocyte*. 2020;9(1):51-56. doi: <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1722550>
31. Claussnitzer M, Simon N, Dankel SN, et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. *N Engl J Med*. 2015;373:895-907. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502214>
32. Legry V, Cottel D, Ferrières J, et al. Effect of an FTO polymorphism on fat mass, obesity, and type 2 diabetes mellitus in the French MONICA Study. *Metabolism*. 2009;58(7):971-975. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.02.019>
33. Peng S, Zhu Y, Xu F, et al. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Medicine*. 2011;9(71):1-15. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-71>
34. Liguori R, Labruna G, Alfieri A, et al. The FTO gene polymorphism (rs9939609) is associated with metabolic syndrome in morbidly obese subjects from southern Italy. *Molecular and Cellular Probes*. 2014;28(4):195-199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2014.03.004>

35. Meyre D, Delplanque J, Chèvre JC, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet.* 2009;41(2):157-159. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.301>
36. Sandholt CH, Sparsø T, Grarup N, et al. Combined analyses of 20 common obesity susceptibility variants. *Diabetes.* 2010;59(7):1667-1673. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-1042>
37. Li X, Song F, Jiang H, et al. A genetic variation in the fat mass- and obesity-associated gene is associated with obesity and newly diagnosed type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26(2):128-132. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.1066>
38. Кочетова О.В., Ахмадишина Л.З., Корытина Г.Ф., и др. Анализ роли полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ожирением, в развитии метаболического синдрома у женщин // *Ожирение и метаболизм.* — 2017. — Т. 14. — №2. — С. 33-40. [Kochetova OV, Akhmadishina LZ, Korytina GF, et al. Association of obesity susceptibility gene variants with metabolic syndrome in women. *Obesity and metabolism.* 2017;14(2):33-40. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2017233-40>
39. Haller S, Spiegler J, Hemmelmann C, et al. Polymorphisms in FTO and MAF Genes and Birth Weight, BMI, Ponderal Index, Weight Gain in a Large Cohort of Infants with a Birth Weight below 1500 Grams. *PLoS One.* 2013;8(6):e66331. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066331>
40. Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the FTO Gene Are Associated with Variation in Energy Intake, but Not Energy Expenditure. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(8):1961-1965. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.318>
41. Castellini G, Franzago M, Bagnoli S, et al. Fat mass and obesity-associated gene (FTO) is associated to eating disorders susceptibility and moderates the expression of psychopathological traits. *PLoS ONE.* 2017;12(3):1-14. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173560>
42. Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, et al. A Link Between FTO, Ghrelin, and Impaired Brain Food-Cue Responsivity. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3539-3551. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI44403>
43. Danga LC, Samanez-Larkin GR, Smith CT, et al. FTO affects food cravings and interacts with age to influence age-related decline in food cravings. *Physiology & Behavior.* 2018;192(1):188-193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.12.013>
44. Бондарева Э.А., Задорожная Л.В., Хомякова И.А. Т/А-полиморфизм гена FTO и образ жизни ассоциированы с накоплением жира в разных возрастных группах мужчин // *Ожирение и метаболизм.* — 2019. — Т. 16. — №2. — С. 49-53. [Bondareva EA, Zadorozhnaya LV, Khomyakova IA. T/A polymorphism of the FTO gene and lifestyle are associated with fat accumulation in different age groups of men. *Obesity and metabolism.* 2019;16(2):49-53. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9798>
45. Zhang Q, Xia X, Fang S, Yuan X. Relationship Between Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene Polymorphisms with Obesity and Metabolic Syndrome in Ethnic Mongolians. Samuels DC, ed. *Med Sci Monit.* 2018;24(6):8232-8238. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.910928>
46. Rutters F, Nieuwenhuizen AG, Bouwman F, et al. Associations between a single nucleotide polymorphism of the FTO Gene (rs9939609) and obesity-related characteristics over time during puberty in a Dutch children cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):939-942. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2413>
47. Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, et al. Association between the FTO rs9939609 polymorphism and leptin in European adolescents: a possible link with energy balance control. The HELENA Study. *Int J Obesity.* 2011;35(1):66. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.219>
48. Duicu C, Mărginean CO, Voidăzan S, et al. FTO rs 9939609 SNP Is Associated With Adiponectin and Leptin Levels and the Risk of Obesity in a Cohort of Romanian Children Population. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(20):e3709. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003709>
49. Xi B, Shen Y, Zhang M, et al. The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China. *BMC Med Genet.* 2010;11(1):107. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-107>
50. He D, Fu M, Miao S, et al. FTO gene variant and risk of hypertension: A meta-analysis of 57,464 hypertensive cases and 41,256 controls. *Metabolism.* 2014;63(5):633-639. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.02.008>
51. Coto-Segura P, González-Lara L, Eiris N, et al. Effect of the FTO rs9930506 polymorphism on obesity and the main clinical outcomes in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology.* 2014;171(4):917-919. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13000>
52. Tupikowska-Marzec M, Kolačkov K, Zdrojowy-Wełna A, et al. The Influence of FTO Polymorphism rs9939609 on Obesity, Some Clinical Features, and Disturbance of Carbohydrate Metabolism in Patients with Psoriasis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/7304345>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мыльникова Екатерина Сергеевна**, ординатор [Ekaterina S. Mylnikova, resident]; адрес: Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina street, 620028, Yekaterinburg, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8620-4044>; eLibrary SPIN: 5101-0075; e-mail: shadael96@mail.ru

Уфимцева Марина Анатольевна, д.м.н., профессор [Marina A. Ufimtseva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>; eLibrary SPIN: 4753-7210; e-mail: mail-m@mail.ru

Попов Артем Анатольевич, д.м.н., доцент [Artem A. Popov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>;
eLibrary SPIN: 5083-9389; e-mail: art_popov@mail.ru

Федотова Лариса Валентиновна, к.м.н. [Larisa V. Fedotova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7173-7091>;
eLibrary SPIN: 5548-7201; e-mail: medlight65@mail.ru

Бочкарев Юрий Михайлович, к.м.н., доцент [Yuri M. Bochkarev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6298-7216>;
eLibrary SPIN: 3830-2810; e-mail: bochkarev.ju.m@gmail.com

Жунисова Динара Сакеновна, аспирант [Dinara S. Zhunisova, postgraduate student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9265-4751>; eLibrary SPIN: 2234-5757; e-mail: dinara2690dvc@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Уфимцева М.А., Попов А.А., Федотова Л.В., Мыльникова Е.С., Бочкарев Ю.М., Жунисова Д.С. Псориаз и метаболический синдром: обзор литературы // *Ожирение и метаболизм.* — 2020. — Т. 17. — №4. — С. 369-374. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12517>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ufimtseva MA, Popov AA, Fedotova LV, Mylnikova ES, Bochkarev YM, Zhunisova DS. Psoriasis and metabolic syndrome: a review. *Obesity and metabolism.* 2020;17(4):369-374. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12517>

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ И ОЖИРЕНИЕМ. УРОКИ ТЕКУЩЕЙ ПАНДЕМИИ



© Т.Ю. Демидова, Е.И. Волкова, Е.Ю. Грицкевич*

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

Трудности в лечении COVID-19 определили необходимость выявления прогностических факторов риска развития осложненного течения заболевания, критических состояний и смерти. Эндокринные и метаболические нарушения, связанные с ожирением, в том числе нарушение чувствительности к инсулину, хроническое воспаление и нарушение метаболизма липидов и жирных кислот, усиливают иммунологическую дисрегуляцию и делают подобных пациентов более подверженными развитию инфекционных заболеваний. Данные проведенных исследований позволяют выделить ожирение в качестве фактора риска отягощенного течения COVID-19, а также более длительного периода до элиминации вируса, а следовательно, опасности заражения окружающих. В обзоре представлены данные литературы об особенностях течения и механизмах развития осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ожирением. Потенцирование сердечно-сосудистых факторов риска, увеличение продукции провоспалительных цитокинов, коагулопатии — факторы развития неблагоприятных исходов у таких пациентов. Обсуждены возможности терапии ожирения с помощью комбинированного препарата, содержащего в одной таблетке сибутрамин и метформин, с учетом необходимости восстановления метаболического здоровья для повышения адаптивных и резистентных возможностей организма в условиях угрозы нового роста распространенности COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; COVID-19; сибутрамин; метформин; Редуксин®Форте.

PECULIARITIES OF THE COVID-19 COURSE AND CONSEQUENCES IN OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS. LESSONS FROM THE CURRENT PANDEMIC

© Tatiana Yu. Demidova, Ekaterina I. Volkova, Elena Yu. Grickevich*

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Treatment difficulties of COVID-19 have determined the need to identify predictive risk factors for the development of a complicated disease course, critical conditions and death. Endocrine and metabolic abnormalities associated with obesity, including impaired insulin sensitivity, chronic inflammation and impaired lipid and fatty acid metabolism, increase immunological dysregulation and make these patients more susceptible to developing infectious diseases. Research data allows us to single out obesity as a risk factor for the aggravated course of COVID-19, as well as a longer period before the virus elimination, and, therefore, the risk of virus transmission. Potentiation of cardiovascular risk factors, an increase in the production of pro-inflammatory cytokines, coagulopathy are factors in the development of unfavorable outcomes in such patients. This review presents literature data on the features of the course and the mechanisms of development of complications in patients with new coronavirus infection and obesity. Taking into account the need to restore metabolic health to increase the adaptive and resistant capacities of the body in the face of the threat of a new increase in the prevalence of COVID-19, the possibilities of treating obesity using a combined preparation containing sibutramine and metformin in one tablet, are discussed.

KEYWORDS: obesity; COVID-19; sibutramine; metformin; Reduxine®Forte.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — хроническое, перманентно прогрессирующее полиэтиологическое заболевание, связанное с нарушением энергетического баланса, гормональной регуляции, метаболизма и гемодинамики, ассоциированное с патологическим накоплением жировой ткани в организме, приводящее к развитию осложнений [1].

По данным ВОЗ, в 2016 г. около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) страдали ожирением [2]. В России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, средняя распространенность ожирения среди взрослого населения составляла $29,7 \pm 0,3\%$ (у женщин $30,8 \pm 0,4\%$, у мужчин $26,6 \pm 0,5\%$) [3]. Высокая распространенность этой патологии в мире и в России актуализирует пробле-

му ожирения не только как самостоятельного заболевания, но и в связи с пандемией коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19).

Методология поиска первоисточников

Для основного поиска источников использовали интернет-ресурс PubMed, а также базу данных ELIBRARY. Сайты издательств Springer и Elsevier использовались для доступа к полному тексту статей. Этапы и ключевые слова поиска: 1-й этап: obesity, COVID-19, 2-й этап: COVID-19 comorbidities, risk factors for severe disease COVID-19, pathophysiology, mechanisms of development of complications of obesity, 3-й этап: markers/mediators of obesity, adipocines; 4-й этап: treatment/therapy/management of obesity, sibutramine, metformin.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И СМЕРТИ

Пандемия COVID-19 заставила направить значительные усилия на выявление прогностических факторов риска развития критических состояний и смерти. Пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет, хронические легочные заболевания, артериальная гипертензия и онкологическая патология были связаны с повышенным риском смерти при COVID-19 в соответствии с данными из Китая и Европы, впоследствии европейские и американские исследователи расширили потенциальные группы риска, включив в них пациентов с ожирением [4, 5]. Ожирение потенцирует множественные сердечно-сосудистые факторы риска, лежащие в основе клинического сердечно-сосудистого континуума, приводя к развитию ССЗ и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [6]. В настоящее время активно изучается роль биологических молекул — медиаторов воспаления, которые участвуют в сердечно-сосудистом континууме. Хроническое воспаление и ожирение играют ключевую роль в развитии этого континуума, а пациенты с ожирением более подвержены развитию инфекционных заболеваний [7].

В китайском анализе 44 672 подтвержденных случаев инфекции, наибольшая смертность наблюдалась при сопутствующих ССЗ (10,5%), сахарном диабете (7,3%), по 6% при хронических респираторных заболеваниях, гипертонии и злокачественных новообразованиях, однако данные об ожирении не были представлены [8]. В апреле 2020 г. опубликованы данные американского исследования, анализирующего госпитализированных по поводу COVID-19 в марте 2020 г. [9]. Исследование включает данные из 99 округов в 14 штатах, что составляет около 10% от об-

щей численности населения США. Почти 90% пациентов, поступивших с COVID-19, имели сопутствующие заболевания. Артериальная гипертензия была наиболее распространенным сопутствующим заболеванием (49,7%), за которым следовали ожирение (48,3%), хронические заболевания легких (34,6%), сахарный диабет (28,3%) и ССЗ (27,8%). Эти данные перекликаются с результатами китайского исследования [10], в котором выявлено, что сахарный диабет диагностировался у 42,3% пациентов с COVID-19. Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) были связаны с гораздо более высоким уровнем смертности, что помогло исследователям сделать вывод, что сопутствующие заболевания могут быть важным фактором в смертности пациентов с COVID-19. Отдельного внимания заслуживают данные о связи тяжести этого инфекционного заболевания и ожирения, поскольку ожирение считают неинфекционной пандемией в связи с крайне высокой распространенностью. Во французском исследовании риск инвазивной ИВЛ у пациентов с инфекцией COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии, более чем в 7 раз выше для тех, у кого индекс массы тела (ИМТ) >35 по сравнению с ИМТ <25 кг/м² [11]. При анализе данных пациентов в возрасте до 60 лет в Нью-Йорке отмечено, что в сравнении с пациентами с ИМТ <30 кг/м², у лиц с ИМТ 30–34,9 кг/м² и более 35 кг/м² в 1,8 и в 3,6 раза соответственно выше шансы попасть в отделение интенсивной терапии при COVID-19 [8]. Кроме того, ожирение усиливает риск тромбоза [12], что весьма актуально, учитывая связь между тяжелым течением COVID-19 и протромботической диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией и большой частотой венозной тромбоэмболии. Обобщенные данные о повышении риска инфицирования и развития осложнений при COVID-19 представлены на рисунке 1 [13].

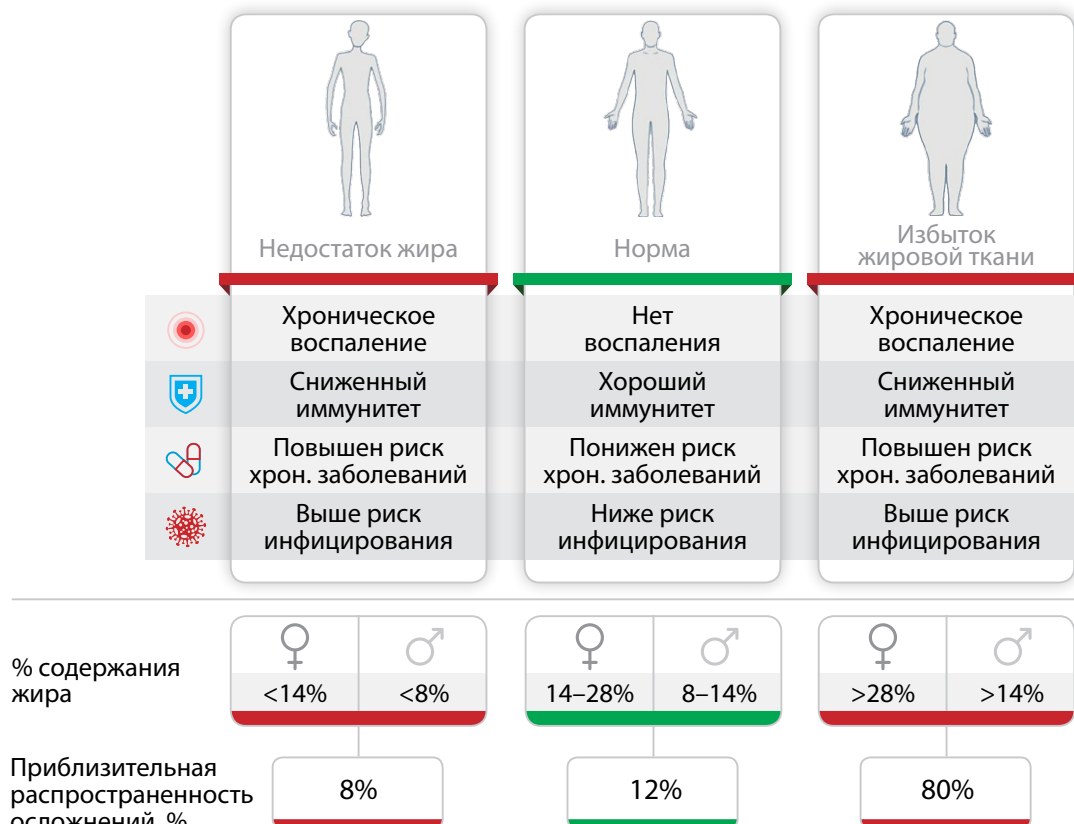


Рисунок 1. Отклонение количества жировой ткани от нормы повышает риск инфицирования и осложнений на фоне COVID-19 [13].

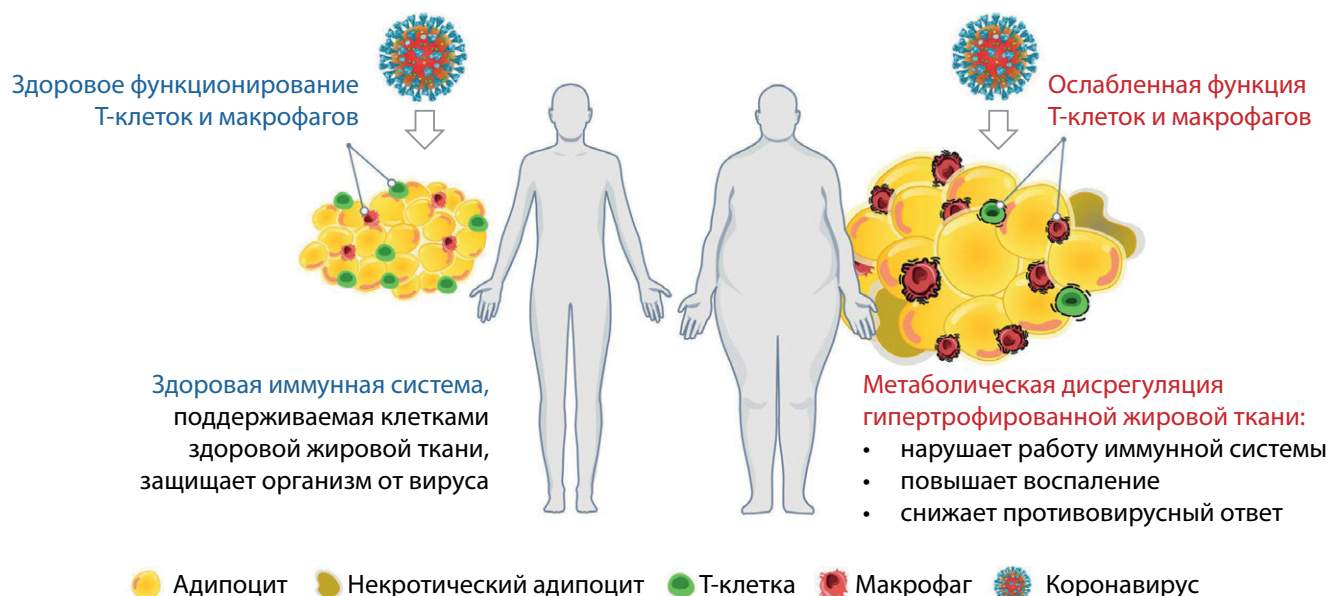


Рисунок 2. Ожирение и индуцированное вирусом гипервоспаление [13].

Примечание. В гипертрофированной жировой ткани повышаются активность иммунных клеток и секреция цитокинов, адипокинов, хемокинов, которые сами выделяют провоспалительные молекулы, включая ИЛ-6, ФНО- α , нейтрофилы, B1, B2, NK, врожденные лимфоидные клетки — это приводит к гипервоспалению и повышению риска развития «цитокинового шторма» [18].

Необходимы дальнейшие исследования для оценки ожирения в качестве возможного предиктора тяжелого течения и риска смертности COVID-19.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ОЖИРЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ COVID-19

Исследователи из Великобритании предположили, что возможными механизмами влияния ожирения и избыточной массы тела на тяжесть течения COVID-19 могут быть снижение защитного кардиореспираторного резерва и нарушение иммунной регуляции, которые способствуют прогрессированию заболевания вплоть до развития критического состояния и органной недостаточности у части пациентов с COVID-19 [14]. Помимо кардиометаболических и тромботических последствий, ожирение оказывает негативное воздействие на функцию легких, уменьшение объема форсированного выдоха и форсированной жизненной емкости легких. Вопрос о том, является ли ожирение независимым фактором риска подверженности инфекции, требует дальнейших исследований

Ожирение и метаболический синдром общепризнанно являются источником хронического воспаления, поскольку сопровождаются продукцией провоспалительных цитокинов и увеличением белков острой фазы. Пациенты с ожирением имеют более высокую активность ядерного фактора транскрипции (NF- κ B) и более высокую экспрессию РНК провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), которые являются ключевыми в патогенезе метаболического синдрома [15]. Также провоспалительная роль ИЛ-6 часто описывается в патогенезе заболеваний легких, особенно при астме и у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [5, 11]. Цитокиновый шторм, который встречается при многих респираторных вирусных инфекциях, включая COVID-19, проявляется активацией продукции интерферона, интерлейкинов, хемокинов, ФНО- α

и колониестимулирующего фактора. ИЛ-10, продуцируемый макрофагами и Т-лимфоцитами, имеет противовоспалительное действие, тогда как ИЛ-6 и его растворимый рецептор усиливают активность ИЛ-6 на клетках-мишенях, обеспечивая механизм для повышения активности ФНО- α и ИЛ-1- β , обладающих провоспалительным действием. Таким образом, баланс между про- и противовоспалительными механизмами имеет решающее значение для поддержания гомеостаза легочной ткани [16, 17]. Возможно, если один или несколько из этих регуляторных элементов нарушены или отсутствуют, то это может способствовать цитокиновому шторму в легких или в других тканях, таких как жировая ткань, где существует aberrantная активация цитокинов (рис. 2) [13, 18].

Исследования динамики цитокинов на человеческих моделях «цитокинового шторма» показывают, что ИЛ-6 поддерживает активацию нескольких путей цитокинов в течение многих дней после первоначального иммунного ответа [19]. Интересно, что в ранних исследованиях COVID-19 ИЛ-6 был сильным независимым предиктором смертности.

Жировая ткань человека является основным источником ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6R и, таким образом, может обеспечивать резервуар для активации ИЛ-6 и каскадной передачи сигналов при вирусной инфекции [20]. Распространение вируса из пораженных органов в окружающую их жировую ткань может занять несколько дней с последующим длительным выделением вируса, что способствует отсроченному цитокиновому шторму и последующему повреждению тканей у пациентов с COVID-19 [21]. Таким образом, ключевая роль ИЛ-6 в опосредовании ответа острой фазы и его значение как прогностического биомаркера при сепсисе и различных острых повреждениях органов широко изучены в клинических и экспериментальных исследованиях. В соответствии с этим ингибирование ИЛ-6 было предложено в качестве лечения COVID-19, и ожидаются результаты испытаний тоцилизумаба [22].

У пациентов с ожирением может наблюдаться более значительное выделение вируса, что предполагает больший риск заражения вирусом других людей, особенно если несколько членов семьи имеют избыточный вес. Все эти наблюдения указывают на потенциально неблагоприятную взаимосвязь между вирусом и иммунным ответом организма при ожирении. Эндокринные и метаболические нарушения, в том числе нарушение чувствительности к инсулину и метаболизма липидов и жирных кислот, усиливают иммунологическую дисрегуляцию. Резидентные миелоидные и лимфоидные клетки многочисленны в жировой ткани, а ожирение связано с дисфункцией макрофагальной и лимфоцитарной систем [18]. Увеличение количества различных Т-лимфоцитов памяти в жировой ткани также может активировать aberrantные иммунные ответы с более широким повреждением ткани при заражении вирусом. SARS-CoV-2 индуцирует патологический иммунный ответ у пациентов с тяжелым течением COVID-19, характеризующимся снижением количества циркулирующих Т-лимфоцитов памяти, а также снижением уровня Т-хелперов. Исследователи предполагают, что дисфункция иммунного ответа у субъектов с ожирением усиливает этот эффект SARS-CoV-2 на функцию Т-клеток [16].

В литературе широко обсуждается также роль активации системы ренин-ангиотензина (РАС) в патогенезе осложнений COVID-19, поскольку попадание вируса в клетки может быть опосредовано ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ2). АПФ2 экспрессируется в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках, в ацинарных клетках поджелудочной железы и почечном канальцевом эпителии, в адипоцитах [20].

В жировой ткани мишенями для вирусов могут быть как сами адипоциты (H1N1, грипп типа А и аденовирус), так и стромальные клетки (Adenovirus 36, CMV), эндотелиальные клетки (SARS-CoV), макрофаги (грипп А, SARS-CoV, аденовирус 36, ВИЧ) и лимфоциты (SARS-CoV, ВИЧ). Хотя SARS-CoV-2 был обнаружен только в небольших количествах крови в исследовании на людях [23], нельзя исключить гематогенное распространение в жировой ткани, учитывая очень высокое сродство вируса к его рецептору на клетках-мишенях [21]. Альтернативные пути распространения SARS-CoV-2 в жировой ткани включают локальный выход вируса из инфицированных органов в окружающие жировые клетчаточные пространства в средостении, эпикарде, паранефрии, сальнике. Наконец, общий вирусный тропизм к эпителию легких и жировой ткани уже был показан при инфицировании вирусом H5N1 [24]. Продолжительность выделения вируса у инфицированных гриппом людей с ожирением значительно продлевается за счет висцеральной жировой ткани [24]. При сходном тропизме SARS-CoV-2 к жировой ткани пациентов с COVID-19, страдающих ожирением, существует вероятность длительной персистенции вируса в жировой ткани с расширенной активацией локальных «предварительно активированных» иммунных систем и локальных путей передачи цитокиновых сигналов.

Одним из патогенетических механизмов ожирения является инсулинорезистентность, что впоследствии может приводить к нарушению функции бета-клеток, развитию нарушений углеводного обмена, в том числе,

к сахарному диабету, который ассоциирован с более тяжелым течением коронавирусной инфекции [25, 26]. В целом комплексная регуляция метаболизма, необходимая для сложных клеточных взаимодействий и для эффективной защиты организма пациента, нарушается, что приводит к функциональному дефициту. Вирус COVID-19 может также непосредственно разрушать бета-клетки поджелудочной железы, проникая в них посредством взаимодействия с АПФ2 [25]. Наконец, COVID-19 часто ассоциируется с гипокалиемией; это было связано с подавлением легочной АПФ2, снижением деградации ангиотензина-II и последующим повышением секреции альдостерона. Гипокалиемия, в свою очередь, может ухудшить контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа [27].

Так как большая часть исследований COVID-19 была сосредоточена на пожилых людях, стоит отметить, что у пожилых развивается саркопения, но при этом увеличивается относительное содержание жировой ткани в организме. Люди более старшего возраста, аналогично молодым людям с ожирением, имеют меньший кардиореспираторный резерв, чтобы справиться с инфекцией COVID-19. Известно, что у пожилых людей наблюдается возрастное снижение защитных функций иммунной системы [18], что также может влиять на динамику течения и исходы вирусной инфекции. Стоит также отметить, что при морбидном ожирении (ИМТ > 40 кг/м²) уход за пациентами, поступающими в отделения интенсивной терапии, часто затрудняется, так как таких пациентов труднее переворачивать, транспортировать, использовать визуализирующие методы исследования и, следовательно, лечить и реабилитировать [14].

Каковы же выводы этих новых наблюдений и задачи для будущих исследований в области связи ожирения и COVID-19? С целью прогнозирования необходимо выделять пациентов с повышением ИМТ, как наиболее подверженных риску тяжелых исходов.

Понимание взаимосвязи между ожирением и тяжелым течением COVID-19 может предполагать терапевтические вмешательства, чтобы потенциально снизить риск развития неблагоприятных исходов COVID-19. Данный вопрос становится особенно актуальным, учитывая получаемые данные европейских исследователей о прибавке массы тела и изменении пищевого поведения при проведении национальных карантинных мероприятий во время пандемии новой коронавирусной инфекции. Так, было проведено итальянское исследование «Пищевые привычки и изменения образа жизни во время пандемии COVID-19» (Eating Habits and Lifestyle Changes in COVID19 lockdown), в которое были включены 3533 человека в возрасте от 12 до 86 лет. 1214 (34,4%) респондентов отмечали усиление аппетита, 40,3% отмечали незначительную прибавку в массе тела, в то время как 8,3% отмечали значительную прибавку массы тела во время проведения национальных карантинных мероприятий [28].

Таким образом, в условиях текущей эпидемиологической обстановки и в связи с высокой вероятностью ежегодного эпидемиологического характера COVID-19 необходимы осознание взаимоотношающего влияния ожирения и новой коронавирусной инфекции друг на друга и принятие мер,



Рисунок 3. Взаимоотягивающее влияние COVID-19, ожирения и нарушений углеводного обмена.

направленных на профилактику развития и прогрессирования хронических заболеваний и снижения иммунного ответа организма, связанных с наличием метаболических нарушений (рис. 3).

Известно, что снижение массы тела обеспечивает достоверное уменьшение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-6 и ФНО- α в крови и уменьшение выраженности хронического воспаления в целом. В связи с этим можно предположить, что превентивное уменьшение веса у пациентов с ожирением будет способствовать снижению риска развития различных ассоциированных осложнений, в частности, отягощенного течения COVID-19.

ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

Лечение этих пациентов должно базироваться на постановке реалистичных целей в отношении снижения массы тела без вреда для здоровья и дальнейшего удержания достигнутой массы тела. Следует проводить беседы с пациентами, что ожирение является хроническим заболеванием, поэтому важно избегать кратковременных «разгрузочных диет», но при этом сфокусироваться на формировании здорового пищевого поведения. Подход к лечению ожирения должен быть комплексным и включать изменение характера питания с обязательным ведением пищевого дневника, сокращение размеров порций, калорийности еды и напитков, отказ от приема пищи непосредственно перед сном, избегание эпизодов компульсивного переедания [29].

В дополнение к мероприятиям, направленным на изменение образа жизни, лечение ожирения может быть дополнено лекарственной терапией ожирения и сопутствующих заболеваний. Медикаментозная терапия показана пациентам с ИМТ >30 кг/м² или с ИМТ >27 кг/м² при наличии сопутствующих заболеваний. Есть больные, отвечающие и не отвечающие на лекарственную терапию.

Критерием ответа на лечение является потеря веса на 5% у пациентов без диабета и >3% веса у больных диабетом после 3-месячного курса. В противном случае препарат следует отменить. Эти препараты противопоказаны детям, беременным и кормящим женщинам. При неэффективности консервативной терапии, ИМТ более 40 кг/м² или более 35 кг/м² и наличии ассоциированных с ожирением заболеваний возможно рассмотреть вопрос о проведении бариатрических хирургических вмешательств [30].

Выбор лекарственных средств для снижения веса как в нашей стране, так и за рубежом ограничен. В странах Евросоюза одобрены 3 препарата: лираглутид 3 мг, орлистат, налтрексон/бупропион. В США разрешены для применения 5 препаратов: орлистат, лираглутид 3 мг, налтрексон/бупропион, лоркасерин, фентермин/топирамат [29]. Для клинического применения в Российской Федерации одобрены: орлистат, лираглутид 3 мг и сибутрамин, в т.ч. в форме фиксированной комбинации с метформин [30].

Лираглутид является аналогом глюкагоноподобного пептида 1. Это инкретин (кишечный гормон), который выделяется в подвздошной кишке в ответ на прием пищи. Оказывает стимулирующее влияние на центры насыщения и подавляющее влияние на центры аппетита в гипоталамической области, снижает моторику желудка, что также ускоряет наступление насыщения. Стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина. Препарат инъекционный, и продолжительность его действия составляет около 24 ч. Используется для лечения диабета 2 типа в дозе 0,6–1,8 мг/сут. Для лечения ожирения в Российской Федерации зарегистрирована дозировка 3 мг/сут. Лираглутид 3,0 мг может рассматриваться как предпочтительный вариант для пациентов с ожирением и наличием сопутствующих ССЗ в связи с доказанным снижением сердечно-сосудистых рисков. Наиболее

частым нежелательным явлением (НЯ) при назначении лираглутида является тошнота (до 15%). Использование препаратов группы лираглутида также связано с риском развития панкреатита. При подозрении на панкреатит прием лираглутида необходимо немедленно отменить. Пациенты, которые получают лираглутид, должны быть проинформированы о риске обезвоживания в связи с нежелательными побочными реакциями со стороны ЖКТ и о необходимости соблюдения мер предосторожности, чтобы избежать гиповолемии [30, 31].

Орлистат является мощным и селективным ингибитором липазы поджелудочной железы, уменьшая всасывание жира в кишечнике. Препарат существует в дозировках 60 мг/день и 120 мг/сут. Обе дозировки даются перед каждым приемом пищи, содержащей жиры, вызывая умеренную потерю массы тела, большую, чем при сравнении с плацебо. Основным побочным эффектом является стеаторея, так как невсосавшиеся в кишечнике жиры выводятся с калом. Последнее обстоятельство может привести к дефициту жирорастворимых витаминов, поэтому может быть целесообразным назначение вместе с орлистатом поливитаминов [29].

Сибутрамин представляет собой ингибитор обратного захвата нейромедиаторов: серотонина (53%), норадреналина (54%) и дофамина (16%), вследствие чего возрастает концентрация этих медиаторов в синаптическом пространстве. Вследствие такого двойного механизма действия препарат оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса, т.е., усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза [32]. Стоит отметить, что сибутрамин является единственным из представленных в РФ лекарственных средств для лечения ожирения, влияющих на термогенез. Усиление термогенеза на фоне применения сибутрамина устраняет характерное при снижении массы тела замедление скорости основного обмена, что вносит дополнительный вклад в достижение отрицательного энергобаланса. Активация бурой жировой ткани способствует окислению липидов, повышению утилизации глюкозы, а связанное с этим снижение веса повышает возможности восстановления метаболического здоровья. Снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови липопротеинов высокой плотности и снижением количества триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, мочевой кислоты, глюкозы и гликированного гемоглобина (у пациентов с СД2) [33].

В качестве начальной дозы сибутрамин назначают по 10 мг утром 1 р/сут, независимо от приема пищи. При снижении массы тела за 1-й месяц лечения менее чем на 2 кг следует увеличить дозу до 15 мг при условии приемлемой переносимости. Предиктором успешного снижения и длительного удержания массы тела является потеря более 2 кг за 1-й месяц лечения или более 5% исходной массы за 3 мес. Препарат противопоказан больным с неконтролируемой АГ, ИБС, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, аритмиями, цереброваскулярными заболеваниями (транзиторными нарушениями мозгового кровообращения, инсультом), при тяжелых поражениях печени и почек, которые часто

встречаются при морбидном ожирении, в случае одновременного приема или спустя менее 2 нед после отмены ингибиторов моноаминоксидазы или других препаратов, действующих на ЦНС. Нежелательные побочные явления, а именно запор, сухость во рту, бессонница, головная боль, потливость, имеют преходящий характер, чаще проявляются в 1-й месяц лечения, слабо выражены и обычно не требуют отмены лечения. Следует отметить, что подобные побочные проявления в целом характерны для большинства препаратов центрального действия, используемых при лечении ожирения в мировой практике.

Терапия ожирения сибутрамином требует обязательного врачебного контроля. Оценка АД и пульса необходима у всех больных до начала лечения, далее с 1-го по 3-й месяц лечения — каждые 2 нед, с 4-го по 6-й месяц — ежемесячно, с 6-го по 12-й месяц — каждые 3 мес. Препарат отменяют при повторяющихся на двух визитах подряд учащении пульса более чем на 10 в минуту, повышении АД более чем на 10 мм рт. ст., а также в случае, если оно превышает 140/90 мм рт. ст. при ранее компенсированной АГ, если прогрессируют одышка, боли в груди или отеки суставов [30].

Исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes) было первым проспективным исследованием, целью которого являлась оценка исходов снижения веса на фоне изменения образа жизни и фармакотерапии сибутрамином у пациентов с избыточным весом и ожирением с уже существующими ССЗ [34]. Было зафиксировано повышение риска первичных сердечно-сосудистых событий на 16% в группе сибутрамина, а число всех случаев составило 11,4% в группе сибутрамина по сравнению с 10,0% в группе плацебо; в том числе риск развития несмертельного инфаркта миокарда и несмертельного инсульта были 4,1% и 2,6% в группе сибутрамина и 3,2% и 1,9% в группе плацебо. При этом риск смерти от сердечно-сосудистых событий или смерти от всех причин был сравним с группой плацебо [34]. Стоит отметить, что в этом исследовании все пациенты имели в анамнезе ССЗ, такие как ИБС, инсульт или облитерирующее поражение периферических сосудов и/или СД 2-го типа с наличием хотя бы одного дополнительного кардиоваскулярного фактора риска (гипертензия, дислипидемия, курение или диабетическая нефропатия). Прием препарата продолжался 3,4 года вне зависимости от ответа на терапию. В связи с полученными данными в 2010 г. по рекомендации американских и европейских органов по надзору за лекарственными препаратами (FDA, EMA) была полностью прекращена продажа препарата в странах Евросоюза, в США препарат был ограничен применением у пациентов с ССЗ.

Отсутствие иных эффективных препаратов для лечения ожирения привело к дальнейшим международным исследованиям препарата, а также пересмотру исследования SCOUT — была продемонстрирована безопасность применения сибутрамина у пациентов с ССЗ в течение короткого периода лечения (до 6 мес) [35, 36], а также безопасность его долгосрочного [37] применения у пациентов, не имеющих в анамнезе ССЗ.

В России после анализа результатов исследования SCOUT была организована система мониторинга

безопасности применения сибутрамина (а именно комбинированного препарата сибутрамин+МКЦ) в рутинной клинической практике, реализованная в рамках крупномасштабных наблюдательных программ: «Весна», «Примавера», «Аврора», включавших 139 305 пациентов [38–40]. В ходе этих исследований было показано, что на фоне предложенной терапии в течение 6–12 мес снижение веса достигало $15,0 \pm 6,22$ – $20,0 \pm 8,62$ кг соответственно, а уменьшение окружности талии за этот период составляло $10,6 \pm 6,30$ – $16,0 \pm 8,94$ см. Значимое снижение веса на 5% и более за 3 мес терапии было отмечено более чем у 92,4% пациентов, причем более половины пациентов в течение года снизили вес на 10–20%. Нежелательные явления не превышали 5%, в большинстве случаев были обратимыми и не требовали отмены препарата. Показано, что снижение массы тела при длительной терапии редуксином сопровождалось снижением уровня АД и не приводило к увеличению ЧСС, что доказывает, что прием сибутрамина под контролем врача у пациентов без противопоказаний не сопровождается риском серьезных НЯ.

Особенностью терапии сибутраминсодержащими препаратами является положительное влияние на пищевое поведение, что способствует сохранению достигнутых результатов снижения веса. Так, показано, что через 8 мес после отмены терапии сибутрамином 79% пациентов смогли сохранить сниженную массу тела. Сибутрамин и его метаболиты не влияют на высвобождение моноаминов, не ингибируют моноаминоксидазу, не обладают сродством к большому числу нейромедиаторных рецепторов, поэтому не способствуют развитию привыкания, лекарственной зависимости и синдрома отмены, а следовательно, сибутрамин не снижает своей терапевтической эффективности на протяжении всего курса лечения [41].

При лечении ожирения зачастую для компенсации метаболических нарушений необходимо дополнительное патогенетическое воздействие, направленное на снижение инсулинорезистентности, гиперинсулиемии и липо- и глюкозотоксичности. С патогенетической точки зрения препаратом первого выбора для лечения подобных состояний является метформин [42]. Основными свойствами препарата являются способность влиять на инсулинорезистентность, глюконеогенез, уменьшать повышенную продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике [43]. Метформин не оказывает непосредственного влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. В результате терапии метформином улучшается чувствительность рецепторов к инсулину, уменьшается гиперинсулинемия, понижается аппетит, что также способствует снижению массы тела. В контексте рассматриваемой проблемы взаимосвязи ожирения и осложненного течения COVID-19 стоит отметить наблюдаемое на фоне терапии метформином улучшение функции гемостаза, снижение воспаления и оксидативного стресса [44]. Более того, известно, что метформин повышает экспрессию АПФ-2 посредством активации АМФК, что с учетом известной на данный момент патофизиологии SARS-Cov-2 может рассматриваться как протективный эффект [45]. Ряд исследований показал протективный эффект метформина

и в отношении легочной ткани. Так, в экспериментальных работах метформин снижал выраженность поражения легких при гипероксии или ИВЛ-ассоциированном поражении [46–48]. В ретроспективном исследовании Jo et al. наблюдался меньший процент смертельных исходов, связанных с ОРДС, у пациентов, ранее принимавших метформин (42,4% vs 55,3% соответственно) [49]. Схожие результаты были получены в рамках обсервационного исследования в Китае, где наблюдалась более низкая летальность у пациентов с COVID-19, получавших метформин для лечения диабета, по сравнению с пациентами, получавшими другую терапию [50].

Можно заключить, что назначение метформина клинически оправдано как для метаболического здоровья, так и в связи с широким спектром протективных эффектов, но минимальная динамика снижения веса на его фоне (1–5 кг в год) не позволяет использовать препарат в качестве монотерапии для лечения ожирения [51]. Метформин может быть рекомендован в качестве комбинированной терапии с другими препаратами, зарегистрированными для снижения массы тела, с нашей точки зрения, оптимально — вместе с препаратом центрального действия.

В исследовании А.С. Аметова и соавт. (2020) с использованием комбинированного препарата Редуксин®Форте была подтверждена клиническая обоснованность совместного применения сибутрамина и метформина [52]. Клинически значимого снижения веса на 5% и более за 6 мес терапии достигли 94% пациентов, при этом 91% пациентов удалось снизить вес на 10% и более. Снижение веса сопровождалось уменьшением окружности талии, атерогенных фракций крови, а также снижением уровня свободных жирных кислот, что говорит о снижении выраженности липотоксичности и оксидативного стресса. Более того, у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена наблюдалось достоверное снижение глюкозы крови натощак, постпрандиальной глюкозы крови и уровня гликированного гемоглобина на 12,9, 16 и 7,5% соответственно. При этом достижение нормальных значений параметров гликемии наблюдалось у 93,2% пациентов. На фоне лечения препаратом Редуксин®Форте, по данным показателей суточного мониторинга артериального давления, достоверно увеличилось число «dippers» до 86,3%. В целом по популяции наблюдения отмечалось некоторое снижение систолического и диастолического артериального давления и отсутствовали значимые изменения показателей ЧСС. Полученные результаты свидетельствовали о хорошей переносимости пациентами принимаемого препарата. Серьезных нежелательных побочных явлений зарегистрировано не было. Побочные эффекты встречались редко: преобладали сухость во рту (9%) и потливость (8%), также имели место бессонница (7%), головные боли (4%) и тошнота (3%). Все побочные эффекты носили временный характер и не требовали прекращения лечения [52].

Таким образом, за счет разнонаправленного действия метформина и сибутрамина и широкого спектра плейотропных эффектов применение данной комбинации позволяет не только повысить эффективность снижения массы тела. Это говорит о целесообразности применения данной комбинации у пациентов с ожирением для уменьшения уязвимости и повышения резистентных

возможностей организма, что особенно актуально в период высокого риска инфицирования SARS-Cov-2.

Учитывая вышесказанное, представляется интересным проведение ретроспективных исследований, посвященных оценке тяжести течения COVID-19 у пациентов, ранее принимавших сибутрамин и метформин для лечения ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Людей во всем мире следует поощрять менять их образ жизни, чтобы уменьшить риск как на текущей, так и на последующих волнах COVID-19, которые можно ожидать, по прогнозам исследователей. В дополнение к повышению уровня физической активности необходимо распространять информацию о правильном рациональном питании, сосредоточившись на более простых советах, чтобы помочь людям принять устойчивые изменения. Это особенно сложно с текущими правилами пребывания дома, ограничивающими уровни активности, так как самоизоляция ведет к набору массы тела. Еще большее беспокойство вызывает то, что экономический спад может усугубить ожирение, особенно в наиболее уязвимых слоях, — проблему, с которой придется столкнуться при выходе из нынешней пандемии. Действительно, эта пандемия подчеркнула, что необходи-

мо направлять большие усилия на борьбу с ожирением во всем мире и предотвращать ассоциированные с ним хронические заболевания, усиливающие негативные последствия пандемии. В арсенале врачей Российской Федерации есть препараты, позволяющие воздействовать на наиболее уязвимые патогенетические триггеры развития ожирения и сопутствующей патологии: процессы голода и насыщения, снижение чувствительности к инсулину, развитие липотоксичности и хронического воспаления.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Обзор подготовлен при поддержке компании «Промомед».

Конфликт интересов. Спонсор не оказывал влияния на выбор исследований, анализ и интерпретацию данных.

Вклад авторов: Демидова Т.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Волкова Е.И. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Грицкевич Е.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, участие в написании статьи, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Nerurkar P V., ed. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-424. doi: <https://doi.org/10.1159/000442721>
2. WHO. Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. 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, Kontsevaia 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>
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13):1239. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
6. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1752-1770. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306883>
7. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes. *Circulation*. 2006;114(25):2850-2870. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688>
8. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. *medRxiv*. January 2020:2020.04.08.20057794. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794>
9. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:458-464. doi: <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
10. Deng S-Q, Peng H-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med*. 2020;9(2):575. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>
11. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020;28(7):1195-1199. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
12. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*. 2013;122(20):3415-3422. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-427708>
13. Maffetone PB, Laursen PB. The Perfect Storm: Coronavirus (Covid-19) Pandemic Meets Overfat Pandemic. *Front Public Heal*. 2020;8(2020):3415-3422. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00135>
14. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection. *Circulation*. 2020;142(1):4-6. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>
15. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol*. 2014;222(3):R113-R127. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0283>
16. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-768. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
17. Kern L, Mittenbühler M, Vesting A, et al. Obesity-Induced TNFα and IL-6 Signaling: The Missing Link between Obesity and Inflammation — Driven Liver and Colorectal Cancers. *Cancers (Basel)*. 2018;11(1):24. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11010024>
18. Trim W, Turner JE, Thompson D. Parallels in Immunometabolic Adipose Tissue Dysfunction with Ageing and Obesity. *Front Immunol*. 2018;9(1):24. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00169>
19. Yiu HH, Graham AL, Stengel RF. Dynamics of a Cytokine Storm. Dehmer M, ed. *PLoS One*. 2012;7(10):e45027. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045027>
20. de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, et al. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. Dehmer M, ed. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):597-600. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.025>
21. Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity*. 2020;28(7):1191-1194. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22843>

22. Chinese Clinical Trial Registry. Registration number: ChiCTR2000029765 — A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). 2020 [cited 2020 06/04/2020]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49409>
23. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;28(7):1191-1194. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
24. Nishimura H, Itamura S, Iwasaki T, et al. Characterization of human influenza A (H5N1) virus infection in mice: neuro-, pneumo- and adipotropic infection. *J Gen Virol*. 2000;81(10):2503-2510. doi: <https://doi.org/10.1099/0022-1317-81-10-2503>
25. Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes—Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*. 2020;41(3):457-470. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa011>
26. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):341-342. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>
27. Pal R, Bhadda SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. Dehmer M, ed. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):513-517. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>
28. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. Dehmer M, ed. *J Transl Med*. 2020;18(1):229. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02399-5>
29. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Dehmer M, ed. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-424. doi: <https://doi.org/10.1159/000442721>
30. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15. — №1. — С. 53-70. [Dedov II, Mel'nichenko 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>
31. Wilding JPH, Overgaard RV, Jacobsen LV, et al. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. *Diabetes, Obes Metab*. 2016;18(5):491-499. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12639>
32. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., и др. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13. — №1. — С. 9-15. [Dedov II, Troshina EA, Mazurina NV, et al. The role of neurotransmitters in regulation of energy homeostasis and possibility of drug correction of its disturbances in obesity. *Obesity and Metabolism*. 2016;13(1):9-15. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet201619-15>
33. Романцова Т.И. Сибутрамин: эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(3):18-24. [Romantsova TI. Sibutramine: efficacy and safety of prescribing in routine clinical practice. *Obesity and Metabolism*. 2016. — Т. 13. — №1. — С. 9-15. 2015;12(3):18-24. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet201518-24>
34. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905-917. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003114>
35. Seimon RV, Espinoza D, Ivers L, et al. Changes in body weight and blood pressure: paradoxical outcome events in overweight and obese subjects with cardiovascular disease. *Int J Obes*. 2014;38(9):1165-1171. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.2>
36. Caterson ID, Finer N, Coutinho W, et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2012;14(6):523-530. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01554.x>
37. Hayes JF, Bhaskaran K, Batterham R, et al. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom. *Int J Obes*. 2015;39(9):1359-1364. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.86>
38. Аметов А.С. Отчет о программе ВЕСНА. Эффективное лечение ожирения — путь борьбы с эпидемией DIABETUS MELLITUS // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. — 2013. — №2. — С. 12-16. [Ametov AS. Otchet o programme VESNA. Effektivnoe lechenie ozhireniya-put' bor'by s epidemie diabetes mellitus. *Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2013;(2):12-16. (In Russ.)].
39. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13. — №1. — С. 36-44. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Romantsova TI. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program "Primavera." *Obesity and Metabolism*. 2016;13(1):36-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016136-44>
40. Дедов И.И., Романцова Т.И., Шестакова М.В. Рациональный подход к терапии пациентов с СД2 и ожирением: Итоги Всероссийской наблюдательной программы «АВРОРА» // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15. — №4. — С. 48-58. [Dedov II, Romantsova TI, Shestakova MV. Rational approach to patients treatment with type 2 diabetes and obesity: results of the All-Russian observational program «AURORA». *Obesity and Metabolism*. 2019;15(4):48-58. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10076>
41. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2019. — Т. 10. — №2. — С. 60-67. [Demidova TYu, Kishkovich YuS. Prediabet: sovremennoe sostoyanie problemy i vozmozhnosti korrektsii. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;10(2):60-67. (In Russ.)].
42. Shen X, Fan B, Hu X, et al. Metformin Reduces Lipotoxicity-Induced Meta-Inflammation in β -Cells through the Activation of GPR40-PLC-IP3 Pathway. *J Diabetes Res*. 2019;2019(4):1-16. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/7602427>
43. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49(12):2063-2069. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.12.2063>
44. Zilov AV, Abdelaziz SI, AlShammary A, et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(7):2063-2069. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3173>
45. Malhotra A, Hepokoski M, McCowen KC, Y-J Shyy J. ACE2, Metformin, and COVID-19. *iScience*. 2020;23(9):101425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101425>
46. Jian M-Y, Alexeyev MF, Wolkowicz PE, et al. Metformin-stimulated AMPK- α 1 promotes microvascular repair in acute lung injury. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2013;305(11):L844-L855. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00173.2013>
47. Shang F, Zhang J, Li Z, et al. Cardiovascular Protective Effect of Metformin and Telmisartan: Reduction of PARP1 Activity via the AMPK-PARP1 Cascade. Huang Y, ed. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151845. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151845>
48. Tsaknis G, Siempos II, Kopterides P, et al. Metformin attenuates ventilator-induced lung injury. *Crit Care*. 2012;16(4):R134. doi: <https://doi.org/10.1186/cc11439>
49. Jo YS, Choi SM, Lee J, et al. Effect of Preadmission Metformin Use on Clinical Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome among Critically Ill Patients with Diabetes. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017;80(3):296. doi: <https://doi.org/10.4046/trd.2017.80.3.296>
50. Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(1):69-72. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375>
51. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):323-329. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000095>
52. Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена // Эндокринология: новости, мнения, обучение. — 2020. — Т. 9. — №1. — С. 17-26. [Ametov AS, Pyanykh OP, Nevol'nikova AO. Sovremennye vozmozhnosti upravleniya metabolicheskim zdorov'em u patsientov s ozhireniem i narusheniyami uglevodnogo obmena. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020;9(1):17-26. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Грицкевич Елена Юрьевна [Elena Yu. Grickevich, MD];** Россия, 109263, Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1
[address: Russia, 109263, Moscow, st. Shkuleva, 4/1]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0086-869X>; eLibrary SPIN: 4125-2055;
e-mail: genyan.7@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Yu. Demidova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Волкова Екатерина Игоревна, ординатор [Ekaterina I. Volkova, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3717-1148>;
e-mail: volkova_endocrinology@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №4. — С. 375-384.
doi: <https://doi.org/10.14341/omet12663>

TO CITE THIS ARTICLE:

Demidova TY, Volkova EI, Grickevich EY. Peculiarities of the COVID-19 course and consequences in overweight and obese patients. Lessons from the current pandemic. *Obesity and metabolism*. 2020;17(4):375-384.
doi: <https://doi.org/10.14341/omet12663>

ПРЕИМУЩЕСТВА ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН



© Т.Ю. Демидова, В.В. Титова*

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

Пациенты с сахарным диабетом 1 типа (СД1) получают от регулярных физических упражнений множество преимуществ, включая улучшение качества жизни, снижение артериального давления, улучшение липидного спектра, повышение чувствительности к инсулину, снижение потребности в инсулине, улучшение эндотелиальной функции, снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений, а также общей смертности. Несмотря на эти преимущества, пациенты с СД1 часто не занимаются достаточной физической активностью (ФА), и они менее физически активны, чем их здоровые сверстники. Основной причиной низкой ФА пациентов с СД1 являются сложность управления гликемией и страх развития гипогликемии на фоне нагрузки. Различные виды тренировок, такие как упражнения умеренной и высокой интенсивности, интервальные тренировки, оказывают различное влияние на гликемию во время нагрузки, что может быть использовано для профилактики развития гипогликемических реакций во время и после упражнений наряду с приемом углеводов и коррекцией доз инсулина. Упражнения более высокой интенсивности, а также их большая частота и продолжительность связаны с более выраженным снижением риска общей и сердечно-сосудистой смертности. Регулярные физические нагрузки оказывают положительное влияние на снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений, общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СД1 независимо от качества гликемического контроля, что может активно использоваться для соответствующей профилактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; физическая нагрузка; инсулиноterapia; аэробные физические нагрузки; анаэробные физические нагрузки; интервальные физические нагрузки; гипогликемия.

ADVANTAGES OF PHYSICAL ACTIVITY OF VARYING INTENSITY FOR PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES AND ITS INFLUENCE ON GLUCOSE METABOLISM

© Tatyana Yu. Demidova, Victoria V. Titova*

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) have many benefits from regular exercise, including improved quality of life, lower blood pressure, improved lipid profile, increased insulin sensitivity, decreased insulin dose requirements, improved endothelial function, and reduced risk of micro- and macrovascular complications, as well as overall mortality. Despite these benefits, T1DM patients often do not get enough physical activity (PA) and are less physically active than their non-diabetic peers. The main reason for the low PA in patients with T1DM is the difficulty of glycemic management and the fear of developing hypoglycemia during exercise. Different types of training, such as moderate to high intensity exercise, high intensity interval training, have different effects on glycemic activity during exercise, which can be used to prevent the development of hypoglycemic reactions during and after exercise, along with carbohydrate intake and insulin dose adjustment. Higher-intensity exercise, as well as greater frequency and duration, are associated with a greater reduction in the risk of overall and cardiovascular mortality. Regular physical activity has a positive effect on reducing the risk of micro- and macrovascular complications, general and cardiovascular mortality in patients with type 1 diabetes, regardless of the quality of glycemic control, which can be used for prevention of T1DM complications.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; exercise; insulin therapy; aerobic exercise; anaerobic exercise; interval exercise; hypoglycemia.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно клиническим рекомендациям по физической активности (ФА) и сахарному диабету (СД) [1–4], взрослым пациентам с СД рекомендовано заниматься аэробными физическими нагрузками умеренной или высокой интенсивности в течение не менее 150 мин в неделю в течение как минимум 3 дней (с перерывом не более

2 дней подряд). Под интенсивностью нагрузки понимают величину усилий, необходимых для осуществления какого-либо вида ФА (табл. 1) [5, 6]. Более короткая продолжительность (минимум 75 мин в неделю) интенсивных или интервальных тренировок может быть достаточной для более молодых и более физически подготовленных пациентов. Также рекомендованы силовые упражнения 2–3 раза в неделю в непоследовательные дни.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Таблица 1. Интенсивность физической нагрузки. Адаптировано из [5, 6]

Интенсивность	% ЧСС _{max}	% VO ₂ _{max}	MET
Легкая	50–70	25	2–4
Умеренная	70–80	50	5–6
Высокая	80–90	70	7–9
Максимальная	>90	80	>10

Примечание. ЧСС_{max} — максимальная частота сердечных сокращений; VO₂_{max} — максимальное потребление кислорода; MET — метаболический эквивалент.

На фоне регулярных физических нагрузок у пациентов с СД 1 типа (СД1) снижается риск развития микрососудистых (нефропатия, нейропатия и ретинопатия) и макрососудистых (ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое поражение периферических артерий и артерий головного мозга) осложнений, которые являются причинами инвалидизации и смертности при данной патологии [7, 8].

Однако большинство пациентов с СД1 не занимаются достаточной регулярной ФА, в основном из-за страха развития гипогликемии и ухудшения гликемического контроля, а также по социальным причинам, таким как отсутствие времени, инфраструктуры, усталость, высокая стоимость тренировок. В результате около 60% пациентов с СД1 имеют избыточный вес или страдают ожирением, около 40% страдают гипертензией, около 60% имеют дислипидемию [7].

Прием углеводов перед тренировкой и во время нее и коррекция дозы инсулина являются эффективными способами предотвращения гипогликемии, однако не всегда являются достаточными, или, наоборот, слишком объемный перекус или выраженное уменьшение дозы инсулина приводят к гипергликемии. Изменения гликемии во время и после упражнений также зависят от их интенсивности и продолжительности, что может быть использовано для лучшего контроля гликемии.

МЕТОДЫ

Путем анализа баз данных MEDLINE по данным на сентябрь 2020 г. был проведен поиск по ключевым словам «type 1 diabetes & exercise» и «type 1 diabetes & physical activity», а также поиск в библиотеке e-library по ключевым словам «сахарный диабет 1 типа и физические нагрузки», «сахарный диабет 1 типа и физические упражнения». Мы в основном отбирали статьи, опубликованные за последние 5 лет, но не исключали более старые статьи.

ПРЕИМУЩЕСТВА ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Различные исследования показывают положительное влияние физических упражнений на целый ряд рисков для здоровья в любом возрасте среди населения в целом. Существуют доказательства того, что регулярная ФА улучшает самочувствие и снижает риск возникновения избыточного веса и ожирения, а также неинфекционных заболеваний, таких как СД 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) или некоторые типы рака (например, рак молочной железы или толстой кишки) в общей популяции [9–12]. Кроме того, ФА ассоциируется со зна-

чительным снижением сердечно-сосудистой и общей смертности [13].

Для пациентов с СД1 физические нагрузки доказанно увеличивают продолжительность жизни и снижают риск развития и прогрессирования поздних осложнений СД, таких как диабетическая нефропатия, ретинопатия, нейропатия и сердечно-сосудистые заболевания [7, 14]. Физически активные пациенты имеют меньший индекс массы тела (ИМТ) и меньшую распространенность избыточной массы тела и ожирения. Физические упражнения улучшают уровень липидов, чувствительность к инсулину и функцию эндотелия, независимо от таких параметров, как гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), систолическое артериальное давление (АД), уровень триглицеридов, ИМТ, курение [15]. Регулярные упражнения уменьшают показатели риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и снижают HbA_{1c} примерно на 0,3% у детей с СД1. Состав тела, мышечная масса и сила, плотность костей, кардиореспираторная физическая подготовка, психологическое благополучие, функция эндотелия и профиль липидов крови (например, триглицериды и общий холестерин) улучшаются при регулярной ФА средней и высокой интенсивности у детей и молодых людей с СД1 [5, 16]. Аэробные тренировки улучшают физическую форму, показатели легочной вентиляции, снижают АД, улучшают психологическое состояние у взрослых пациентов [15, 17]. Силовые нагрузки благотворно влияют на мышечную массу, состав тела, плотность костей и определенные сердечно-сосудистые параметры, включая артериальное давление и липидный профиль. Эффекты силовых нагрузок на гликемический контроль при СД1 все еще спорные, но многообещающие. Силовые тренировки эффективны для минимизации риска развития гипогликемии во время и после них при СД1 [18] и способствуют более длительному пребыванию пациента в целевых значениях гликемии. В исследовании FinnDiane было показано, что более высокий общий уровень ФА и более высокая интенсивность, частота и продолжительность упражнений были связаны с более низким риском сердечно-сосудистых событий [17]. Также есть данные о более низкой частоте развития диабетического кетоацидоза и риска развития тяжелой гипогликемии (кроме пациентов старшей возрастной группы) [7].

Имеющиеся литературные данные говорят об отсутствии положительного влияния физической нагрузки на гликемический контроль у пациентов с СД1 или о незначительном снижении HbA_{1c} у физически активных пациентов, что, вероятно, связано с колебаниями уровня глюкозы во время упражнений. Физические упражнения

низкой и средней интенсивности обычно приводят к снижению уровня глюкозы в крови, а физические упражнения высокой интенсивности могут сопровождаться его повышением [5, 7, 19].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА ФОНЕ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ

При здоровом метаболизме гомеостаз глюкозы во время упражнений обеспечивается за счет ряда нейроэндокринных реакций, включающих изменение секреции гормона роста, кортизола, инсулина, глюкагона и адреналина, что позволяет регулировать баланс между выработкой глюкозы и ее использованием при нагрузке. При СД1 уровень глюкозы в крови изменяется в зависимости от интенсивности и продолжительности тренировки и, кроме того, зависит от изначального уровня глюкозы в крови перед тренировкой, концентрации активного инсулина в крови, места введения инсулина, количества и состава пищи, потребляемой перед тренировкой.

Также необходимо учитывать потребление мышцами различных энергетических субстратов в зависимости от интенсивности и продолжительности физической нагрузки, а также тренированности, пола и особенностей диеты, при этом у пациентов с СД1 использование углеводных субстратов в качестве источника энергии может отличаться от такового у здоровых людей.

Во время упражнений легкой или умеренной интенсивности (ходьба, езда на велосипеде, бег, плавание) для получения энергии используется аэробный метаболизм, при котором синтез аденозинтрифосфата происходит при участии кислорода путем окислительного фосфорилирования углеводов и липидов. При этом липиды являются основным источником энергии у здоровых людей при упражнениях низкой и умеренной интенсивности, с увеличением интенсивности упражнений возрастает использование мышечного гликогена и глюкозы крови. Увеличение поглощения глюкозы скелетными мышцами сопровождается повышенной секрецией глюкозы печенью, первоначально — за счет гликогенолиза, а во время более длительных упражнений за счет увеличения скорости глюконеогенеза. Во время длительных силовых упражнений (75% VO_2max) наблюдается снижение скорости мышечного гликогенолиза и липолиза, увеличе-

ние поглощения глюкозы крови мышцами и увеличение окисления жирных кислот из плазмы [20].

Для поддержания эугликемии во время аэробных упражнений в норме секреция инсулина снижается, а секреция глюкагона, катехоламинов, кортизола, гормона роста и других контринсулярных гормонов увеличивается, что способствует высвобождению глюкозы из печени соответственно скорости поглощения глюкозы работающими мышцами [21]. У пациентов с СД1 во время аэробных нагрузок концентрация инсулина не снижается в начале нагрузки, напротив, из-за увеличения кровоснабжения подкожной жировой клетчатки во время упражнений всасывание инсулина из места введения ускоряется [22, 23]. Повышенная концентрация инсулина в кровообращении во время упражнений способствует увеличению утилизации глюкозы мышцами и может блокировать секрецию глюкозы печенью, которая в норме стимулируется контринсулярными гормонами, что многократно увеличивает риск развития гипогликемии (рис. 1). Кроме того, у пациентов с СД1, в отличие от здоровых людей, наблюдается преимущественное использование углеводов, а не липидов, в качестве источника энергии, что приводит к быстрому истощению мышечного гликогена и поглощению глюкозы из крови, что также ускорит снижение уровня гликемии. Это может быть обусловлено снижением окисления липидов в митохондриях и уменьшением плотности митохондрий, превалированием в составе мышц быстро сокращающихся волокон, которые используют преимущественно углеводы. Гипергликемия при нагрузке и повышенный уровень лактата, который наблюдается у пациентов с СД1 даже в покое, а также повышенная концентрация инсулина в крови препятствуют мобилизации жиров за счет угнетения липолиза и усиления этерификации свободных жирных кислот в жировой ткани, что снижает доступность липидов в качестве источника энергии [24].

Перед аэробными упражнениями пациентам с СД1 рекомендуются дополнительный прием 15–20 г сложных углеводов при уровне глюкозы <7 ммоль/л и/или снижение дозы прандиального инсулина на 25–75% перед приемом пищи за 1–2 ч до нагрузки, а также заблаговременное снижение скорости базального инсулина на 50–80% за 1–1,5 ч до нагрузки и во время нее при помповой инсулинотерапии, прием легкоусвояемых углеводов может потребоваться во время нагрузки,

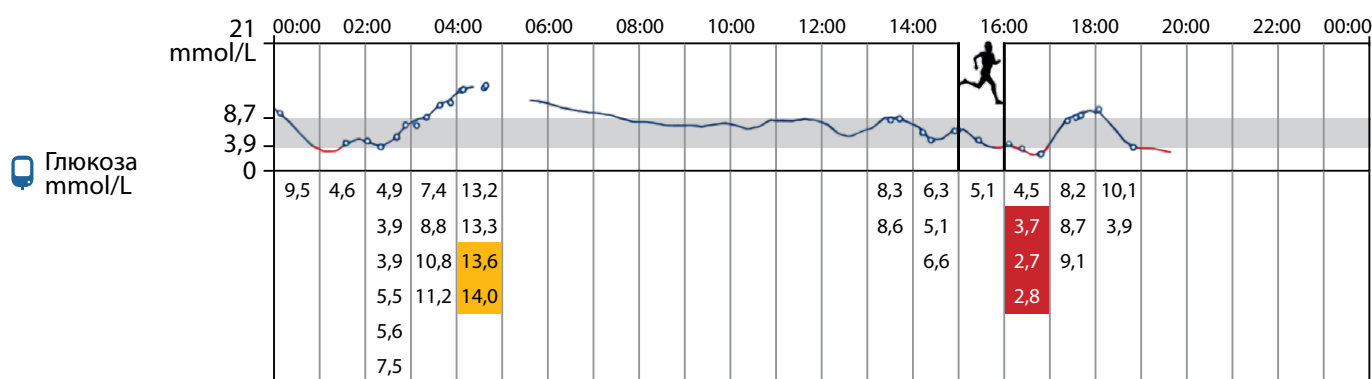


Рисунок 1. Данные флэш-мониторинга гликемии пациента Д. с сахарным диабетом 1 типа на фоне аэробной физической нагрузки (бег умеренной интенсивности (70% ЧСС_{max})), на фоне приема 15 г углеводов перед нагрузкой без изменения доз инсулина. Сразу после начала нагрузки уровень гликемии заметно снизился с 6,6 ммоль/л до 3,9 ммоль/л и продолжал снижаться после окончания нагрузки. Гипогликемия на фоне и после нагрузки купирована приемом 30 г (суммарно) легкоусвояемых углеводов.

особенно при ее продолжительности более 1 ч, рекомендуется употреблять 0,5–1 г углеводов на 1 кг массы тела в час или 30–60 г углеводов в час [5, 25, 26]. При этом чрезмерное снижение дозы или пропуск инъекции инсулина и прием слишком большого количества углеводов могут вызвать гипергликемию до и во время аэробных упражнений, и даже умеренная ФА в условиях инсулинопении может привести к развитию кетоза, т.к. при отсутствии инсулина мышечные клетки не используют глюкозу в качестве энергетического субстрата, а вместо этого используют жирные кислоты и кетоны [25]. После окончания аэробных упражнений поглощение глюкозы мышцами уменьшается, но общая утилизация глюкозы остается повышенной в течение нескольких часов после нагрузки на фоне пополнения запасов гликогена [27]. Риск гипогликемии остается повышенным в течение по крайней мере 24 ч. Наибольший риск развития ночной гипогликемии возникает при занятиях физической нагрузкой после полудня [28]. Поэтому необходима коррекция дозы инсулина после физической нагрузки — уменьшение дозы болюсного инсулина до 50% и уменьшение дозы базального инсулина на 20% и/или дополнительный прием углеводов (0,4 г углеводов на 1 кг массы тела) перед сном.

Во время преимущественно анаэробных нагрузок, таких как спринт и силовые тренировки, у здоровых людей секреция контринсулярных гормонов заметно увеличивается, что способствует увеличению печеночной секреции глюкозы, при этом концентрация инсулина в крови не снижается так же заметно, как при аэробных упражнениях, отчасти потому, что продолжительность нагрузки, как правило, короче [29, 30]. В период раннего восстановления после интенсивной тренировки концентрация инсулина увеличивается выше базального уровня для предотвращения повышения уровня глюкозы, вызванного повышением концентрации контррегуляторных гормонов и других метаболитов [29]. У пациентов с СД1 повышение уровня контринсулярных гормонов во время анаэробных нагрузок способствует быстрому высвобождению глюкозы из печени, что снижает риск развития гипогликемии. У некоторых пациентов этот тип упражнений приводит к повышению уровня глюкозы в крови, что требует введения корректирующей дозы инсулина сразу после тренировки. Поднятие тяжестей, спринт и упражнения высокой

интенсивности могут способствовать гипергликемией, которая может длиться несколько часов в период восстановления. Введение коррекционного болюса инсулина после упражнений может потребоваться в некоторых ситуациях, однако передозировка инсулина может вызвать тяжелую ночную гипогликемию [31].

Интервальные тренировки высокой интенсивности включают чередование коротких периодов интенсивных упражнений и периодов восстановления при низкой и средней интенсивности и сочетают в себе нейроэндокринные и метаболические эффекты аэробных и анаэробных тренировок [32]. У пациентов с СД1 интервальные тренировки высокой интенсивности способствуют поддержанию эугликемии во время тренировки, а также уменьшению продолжительности и тяжести гипогликемии после нее, т.к. интенсивные упражнения приводят к увеличению концентрации контринсулярных гормонов и различных метаболитов, которые повышают уровень глюкозы, а аэробная нагрузка, напротив, способствует поглощению глюкозы мышцами (рис. 2). Кроме того, периодические упражнения высокой интенсивности снижают утилизацию глюкозы по сравнению с непрерывными упражнениями умеренной интенсивности, что подразумевает высокую гибкость этого типа упражнений в переключении метаболизма в сторону потребления альтернативных субстратов [33]. Интервальные высокоинтенсивные упражнения снижают вариабельность гликемии после нагрузки и обеспечивают защиту от ночной гипогликемии у спортсменов с СД1 [34], а также сопровождаются усилением окислительного метаболизма мышц у молодых людей с СД1 [35]. Такие виды упражнений могут быть более гибкими для пациентов с СД1 в отношении гликемического контроля, а также ввиду меньшей продолжительности занятий.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ УПРАЖНЕНИЙ

Несмотря на множество положительных эффектов физических нагрузок для пациентов с СД1, существует риск развития различных побочных эффектов на фоне упражнений, помимо колебания гликемии. Соответственно, существуют некоторые противопоказания и ограничения при занятиях физическими нагрузками для безопасности пациентов.

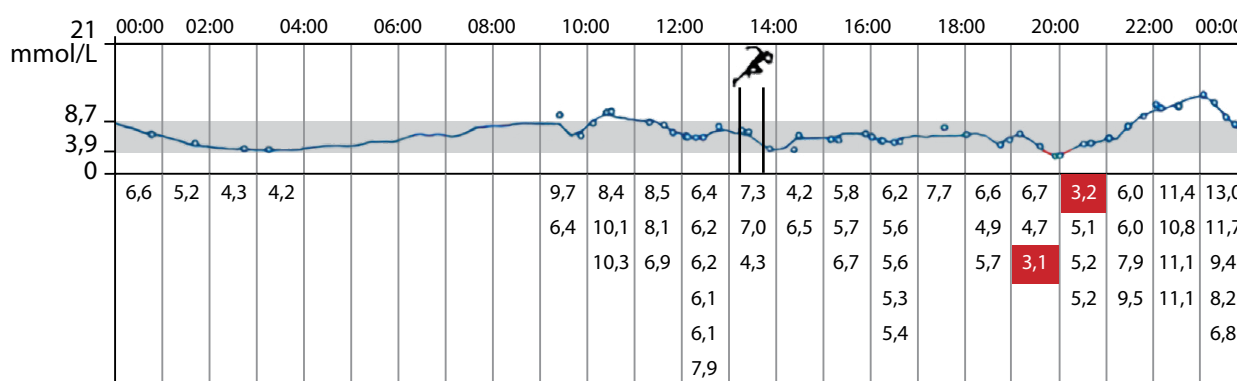


Рисунок 2. Данные флэш-мониторирования гликемии пациента Д. с сахарным диабетом 1 типа на фоне интервальной тренировки высокой интенсивности (10 × 30 с спринт (~90% ЧСС_{max}), в перерыве бег низкой интенсивности (50% ЧСС_{max}) 2 мин). Перед нагрузкой доза инсулина не менялась, углеводы не употреблялись. Уровень гликемии после начала нагрузки снизился с 7,3 ммоль/л до 4,3 ммоль/л. По окончании тренировки пациент принял 12 г углеводов.

Временным противопоказанием к физическим нагрузкам является уровень глюкозы плазмы >13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или >16 ммоль/л, без кетонурии, т.к. на фоне недостаточной концентрации инсулина в крови в печени усиливаются гликолиз и глюконеогенез, а мышцы используют в качестве энергетического субстрата жирные кислоты, что приводит к усугублению гипергликемии и развитию кетоацидоза [4].

Тяжелая гипогликемия (уровень глюкозы в крови $\leq 2,8$ ммоль/л или гипогликемия, требующая помощи другого человека) в течение предыдущих 24 ч является противопоказанием для физических упражнений из-за высокого риска повторного развития тяжелой гипогликемии. При легкой гипогликемии перед нагрузкой (уровень глюкозы в крови 2,9–3,9 ммоль/л, который пациент купирует самостоятельно) следует учитывать повышенный риск рецидива гипогликемии. Необходим регулярный самоконтроль или непрерывный мониторинг гликемии и осторожность в отношении упражнений, во время которых сложно контролировать уровень глюкозы крови и купировать гипогликемию (например, горные лыжи, скалолазание, подводное плавание, серфинг), особенно при нарушении распознавания гипогликемии [36].

Для пациентов с поздними осложнениями СД в целом польза для здоровья от ФА превышает риски малоподвижного образа жизни. Физические нагрузки низкой интенсивности оказывают положительный эффект в отношении рисков сердечно-сосудистых событий, диабетической нефропатии и смертности при низкой вероятности развития каких-либо побочных эффектов [17].

Для подавляющего большинства пациентов с сердечно-сосудистой патологией нагрузки высокой интенсивности, а также участие в соревновательных видах спорта противопоказаны. Перед началом тренировок пациентам с СД и риском ССЗ, ведущих малоподвижный образ жизни, рекомендовано провести нагрузочные тесты с мониторингом ЭКГ. При стенокардии напряжения все виды упражнений разрешены, при условии контроля ЧСС на 10 уд/мин ниже порога возникновения ангинозной боли при стресс-ЭКГ. Важно отметить, что для пациентов, перенесших острый коронарный синдром, реабилитация, основанная на различных физических упражнениях, снижает смертность от сердечно-сосудистых причин и последующие повторные госпитализации; рекомендовано начинать с упражнений низкой интенсивности, постепенно переходя к более интенсивным упражнениям под контролем специалистов [6].

Вегетативная нейропатия может увеличить риск травм или побочных эффектов, вызванных физической нагрузкой, из-за снижения сердечно-сосудистой реакции на упражнения, постуральной гипотензии, нарушения терморегуляции, нарушения ночного зрения из-за нарушения папиллярной реакции и нарушения распознавания гипогликемии. Сердечно-сосудистая вегетативная нейропатия также является независимым фактором риска смерти от ССЗ и безболевого ишемии миокарда. Следовательно, людям с диабетической вегетативной нейропатией следует пройти кардиологическое обследование перед началом ФА [3]. Упражнения у пациентов с кардиоваскулярной автономной нейропатией должны быть низкой и умеренной интенсивности с ис-

ключением резких изменений положения тела, продолжительностью 20–60 мин с длительной фазой разминки и завершения тренировки (по 10 мин каждая), с частым мониторингом артериального давления и сердечного ритма. Езда на велосипеде может быть предпочтительнее, поскольку она не вызывает гипотензивной реакции у таких пациентов [35, 36].

При отсутствии тяжелой деформации стопы или открытых язв физические нагрузки не оказывают негативного влияния на пациентов с дистальной нейропатией, при потере чувствительности необходимо носить специальную обувь и избегать упражнений, которые могут привести к травматизации нижних конечностей [37]. При локальных деформациях стопы следует носить специальную обувь и заниматься упражнениями с низкой нагрузкой на стопы, необходимо регулярно осматривать ступни для раннего выявления повреждения кожи и язв. При наличии язвы или ампутации нижних конечностей следует избегать нагрузок на стопы, возможна умеренная ходьба или нагрузки, в которых ступни не задействованы [2].

Физически активные пациенты с диабетической нефропатией имеют практически в 2 раза более низкий риск смертности по сравнению с неактивными [8]. Физические нагрузки не только не противопоказаны пациентам с хронической болезнью почек, но и проводятся у пациентов на фоне диализа, улучшая прогноз заболевания [38]. Следует начинать тренировки с упражнений низкой интенсивности и продолжительности и контролировать уровень электролитов во время проведения сеансов диализа [2].

Пациентам с пролиферативной или тяжелой непролиферативной диабетической ретинопатией противопоказаны силовые тренировки и интенсивные упражнения или соревнования на выносливость из-за риска спровоцировать кровоизлияние в стекловидное тело или отслойку сетчатки [38]; гемофтальм, отслойка сетчатки, первые полгода после лазеркоагуляции сетчатки являются ограничениями для любых видов физических упражнений [39].

МОНИТОРИНГ ГЛИКЕМИИ

Самоконтроль глюкозы крови с помощью глюкометра важен для оценки изменения гликемии в ответ на физическую нагрузку: в зависимости от полученных значений пациент принимает углеводы или вводит инсулин для предотвращения гипо- или гипергликемии. Перед тренировкой рекомендуется выполнить несколько измерений уровня глюкозы с интервалом 15–45 мин, чтобы выявить закономерности изменения гликемии. Во время ФА следует проверять уровень глюкозы в крови каждые 30 мин для своевременной коррекции дисгликемии. После нагрузки в течение 7–11 ч сохраняется повышенная чувствительность к инсулину, что требует более тщательного контроля [25].

Контроль гликемии с помощью систем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) является более совершенным методом, измерение уровня глюкозы в интерстициальной жидкости происходит каждые 1–5 мин в режиме реального времени с оценкой тенденции и скорости его изменения и оповещением при выходе

гликемии из целевых значений, что позволяет вовремя предотвратить или купировать гипогликемию либо ввести коррекционный болюс инсулина при гипергликемии. Использование НМГ может уменьшить страх перед гипогликемией на фоне физических нагрузок, при СД1, т.к. пациенту проще оценить вероятность ее развития и предпринять меры профилактики, а сигнал тревоги позволит вовремя ее купировать, не допуская развития тяжелой гипогликемии [2]. НМГ в режиме реального времени имеет задержку в отображении колебания гликемии, т.к. в интерстициальной жидкости изменение уровня глюкозы происходит на 10–20 мин позже, чем в крови. Это может замедлить распознавание гипогликемии, хотя при этом использование НМГ с сигналами тревоги в определенной степени снижает частоту и продолжительность гипогликемии. Показания НМГ являются точными, несмотря на заметно отличающиеся метаболические условия и виды физических упражнений (интервальные упражнения высокой интенсивности в сравнении с непрерывными упражнениями умеренной интенсивности). Флэш-мониторинг гликемии (ФМГ) отличается от НМГ отсутствием непрерывной передачи данных на считывающее устройство, данные передаются при включении считывающего устройства и приближении его непосредственно к сенсору, соответственно, у этого устройства отсутствуют сигналы тревоги, это ограничивает возможность проактивного вмешательства пациента в управление гликемией и может быть менее удобным на фоне нагрузок, т.к. необходимо отвлекаться от упражнений для измерения гликемии, однако такие преимущества мониторинга гликемии, как построение графиков и тренды изменения глюкозы, сохраняются [40].

Инсулиновая помпа с встроенным НМГ показала преимущества в отношении контроля гликемии на фоне физических нагрузок: доза болюсного инсулина и скорость базальной инфузии могут регулироваться пользователями до, во время и после тренировки, а помпа самостоятельно может снижать или приостанавливать введение базального инсулина на основании данных НМГ о снижении гликемии во время и после тренировки, а также во время сна, что помогает предотвратить ночную гипогликемию [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физические нагрузки снижают риски развития и прогрессирования поздних осложнений СД1, сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности, а также улучшают качество жизни и психологическое состояние пациентов, вне зависимости от гликемического контроля. Несмотря на множество преимуществ регулярных физических нагрузок, пациенты с СД1 имеют низкую физическую активность, в основном из-за страха развития гипогликемии на фоне упражнений. Соответственно, грамотная профилактика, включающая употребление углеводов и коррекцию доз болюсного и базального инсулина и тщательный мониторинг гликемии до, во время и после нагрузки, существенно снизит риск дисгликемии на фоне упражнений. Современные устройства НМГ облегчают контроль гликемии на фоне ФА, помповая инсулинотерапия, особенно со встроенным НМГ, сни-

жает риск развития гипогликемии за счет возможности предварительного снижения скорости введения базального инсулина и автоматической приостановки подачи инсулина при снижении уровня гликемии. Кроме того, помимо аэробных упражнений легкой и умеренной интенсивности, пациенты с СД1 могут заниматься силовыми тренировками, тренировками высокой интенсивности и интервальными тренировками, влияние которых на уровень гликемии отличается от аэробных. На фоне тренировок высокой интенсивности и силовых упражнений уровень гликемии имеет тенденцию к повышению, а при интервальных тренировках остается относительно стабильным, что можно использовать для профилактики гипогликемических реакций у пациентов с высоким риском развития тяжелой гипогликемии или нарушением распознавания гипогликемии. Преимуществом таких тренировок также является меньшая их продолжительность (минимум 75 мин в неделю против 150 мин для тренировок умеренной интенсивности), что удобно для пациентов, ограниченных во времени. Важно отметить, что тренировки высокой интенсивности имеют преимущество перед менее интенсивными и связаны с меньшим риском сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД1. Безусловно, для интенсивных тренировок существуют определенные ограничения: пациентам с тяжелыми стадиями диабетической ретинопатии, нефропатии, сердечно-сосудистыми заболеваниями, атеросклеротическим и нейропатическим поражением нижних конечностей силовые нагрузки и упражнения высокой интенсивности противопоказаны ввиду высокого риска развития побочных эффектов, однако наличие поздних осложнений не является абсолютным противопоказанием к физическим упражнениям, занятия которыми сохраняют свои преимущества для пациентов по сравнению с неактивным образом жизни. Пациентам с поздними осложнениями СД1 рекомендованы упражнения низкой и средней эффективности с учетом противопоказаний и ограничений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Пациенты, чьи данные представлены на рисунках, обследованы на базе ФГАО ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В остальном работа выполнена без привлечения финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Титова В.В. — поиск и анализ данных литературы, написание статьи; Демидова Т.Ю. — анализ данных литературы, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной новизны статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034-2054. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1140>
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-2079. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes — 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):1-212. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-Sint>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22S1>
- Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):377-390. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30014-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30014-1)
- Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;5(5):377-390. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
- Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, et al. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1536-1543. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0030>
- Tikkanen-Dolenc H, Wadén J, Forsblom C, et al. Physical Activity Reduces Risk of Premature Mortality in Patients With Type 1 Diabetes With and Without Kidney Disease. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1727-1732. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0615>
- Reiner M, Niermann C, Jekauc D, Woll A. Long-term health benefits of physical activity – a systematic review of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2013;13(1):813. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-813>
- Warburton DER. Health benefits of physical activity: the evidence. *Can Med Assoc J*. 2006;174(6):801-809. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.051351>
- Penedo FJ, Dahn JR. Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry*. 2005;18(2):189-193. doi: <https://doi.org/10.1097/00001504-200503000-00013>
- Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical Activity and Cancer Prevention: Etiologic Evidence and Biological Mechanisms. *J Nutr*. 2002;132(11):3456S-3464S. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/132.11.3456S>
- Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, et al. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):239-246. doi: <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3282f55e09>
- Yaribeygi H, Butler AE, Sahebkar A. Aerobic exercise can modulate the underlying mechanisms involved in the development of diabetic complications. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):12508-12515. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.28110>
- Waden J, Forsblom C, Thorn LM, et al. Physical Activity and Diabetes Complications in Patients With Type 1 Diabetes: The Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study. *Diabetes Care*. 2008;31(2):230-232. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-1238>
- Pivovarov JA, Taplin CE, Riddell MC. Current perspectives on physical activity and exercise for youth with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(4):242-255. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12272>
- Tikkanen-Dolenc H, Wadén J, Forsblom C, et al. Frequent and intensive physical activity reduces risk of cardiovascular events in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(3):574-580. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4189-8>
- Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, et al. Resistance Versus Aerobic Exercise: Acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(3):537-542. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0963>
- Farinha JB, Krause M, Rodrigues-Krause J, Reischak-Oliveira A. Exercise for type 1 diabetes mellitus management: General considerations and new directions. *Med Hypotheses*. 2017;104:147-153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.05.033>
- Hargreaves M, Spriet LL. Exercise Metabolism: Fuels for the Fire. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(8):a029744. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029744>
- Camacho RC, Galassetti P, Davis SN, Wasserman DH. Glucoregulation during and after exercise in health and insulin-dependent diabetes. *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33:17-23.
- Mallad A, Hinshaw L, Schiavon M, et al. Exercise effects on postprandial glucose metabolism in type 1 diabetes: a triple-tracer approach. *Am J Physiol Metab*. 2015;308(12):E1106-E1115. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00014.2015>
- Frayn KN, Karpe F. Regulation of human subcutaneous adipose tissue blood flow. *Int J Obes*. 2014;38(8):1019-1026. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.200>
- Соколов Е.И., Демидов Ю.И., Дудаев В.А. Особенности утилизации основных метаболических субстратов в условиях аэробной нагрузки у больных сахарным диабетом 1-го типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2008. — Т. 54. — №4. — С. 3-7. [Sokolov YI, Demidov Yul, Dudayev VA. Utilization of major metabolic substrates during aerobic exercise in patients with type 1 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2008;54(4):3-7. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20085443-7>
- Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Why should people with type 1 diabetes exercise regularly? *Acta Diabetol*. 2017;54(7):615-630. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-0978-x>
- Барсуков И.А., Демина А.А. Физическая нагрузка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: принципы коррекции помповой инсулинотерапии // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2019. — Т. 1. — № I. — С. 36-43. [Barsukov IA, Demina AA. Physical activity in patients with type 1 diabetes mellitus: approaches for insulin pump therapy correction. *RMJ. Medical Review*. 2019;1(I):36-43. (In Russ.)].
- Teich T, Riddell MC. The Enhancement of Muscle Insulin Sensitivity After Exercise: A Rac1-Independent Handoff to Some Other Player? *Endocrinology*. 2016;157(8):2999-3001. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1453>
- Gomez AM, Gomez C, Aschner P, et al. Effects of Performing Morning Versus Afternoon Exercise on Glycemic Control and Hypoglycemia Frequency in Type 1 Diabetes Patients on Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(3):619-624. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296814566233>
- Fahey AJ, Paramalingam N, Davey RJ, et al. The Effect of a Short Sprint on Postexercise Whole-Body Glucose Production and Utilization Rates in Individuals with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4193-4200. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1604>
- Harmer AR, Chisholm DJ, McKenna MJ, et al. High-Intensity Training Improves Plasma Glucose and Acid-Base Regulation During Intermittent Maximal Exercise in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1269-1271. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1790>
- Turner D, Luzio S, Gray BJ, et al. Impact of single and multiple sets of resistance exercise in type 1 diabetes. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(1):e99-e109. doi: <https://doi.org/10.1111/sms.12202>
- Batacan RB, Duncan MJ, Dalbo VJ, Tucker PS, Fenning AS. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Br J Sports Med*. 2017;51(6):494-503. doi: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095841>
- Bally L, Zueger T, Buehler T, et al. Metabolic and hormonal response to intermittent high-intensity and continuous moderate intensity exercise in individuals with type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2016;59(4):776-784. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3854-7>
- Iscoe KE, Riddell MC. Continuous moderate-intensity exercise with or without intermittent high-intensity work: effects on acute and late glycaemia in athletes with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2011;28(7):824-832. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03274.x>
- Harmer AR, Chisholm DJ, McKenna MJ, et al. Sprint Training Increases Muscle Oxidative Metabolism During High-Intensity Exercise in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2097-2102. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-0329>

36. Riddell MC, Burr J. Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity clearance: diabetes mellitus and related comorbidities 1 This paper is one of a selection of papers published in this Special Issue, entitled Evidence-based risk assessment and recom. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011;36(1):S154-S189. doi: <https://doi.org/10.1139/h11-063>
37. Kluding PM, Bareiss SK, Hastings M, et al. Physical Training and Activity in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: Paradigm Shift. *Phys Ther*. 2016;36(1):S154-S189. doi: <https://doi.org/10.2522/ptj.20160124>
38. Pongrac Barlovic D, Tikkanen-Dolenc H, Groop P-H. Physical Activity in the Prevention of Development and Progression of Kidney Disease in Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(7):41. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1157-y>
39. Tikkanen-Dolenc H, Wadén J, Forsblom C, et al. Frequent physical activity is associated with reduced risk of severe diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2020;57(5):527-534. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01454-y>
40. Moser O, Eckstein ML, McCarthy O, et al. Performance of the Freestyle Libre flash glucose monitoring (flash GM) system in individuals with type 1 diabetes: A secondary outcome analysis of a randomized crossover trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(11):2505-2512. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13835>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Титова Виктория Викторовна [Victoria V. Titova, MD];** адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatyana Yu. Demidova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9500-5813>; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Демидова Т.Ю., Титова В.В. Преимущества физических нагрузок различной интенсивности для пациентов с сахарным диабетом 1 типа и их влияние на углеводный обмен // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №4. — С. 385-392. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12394>

TO CITE THIS ARTICLE:

Demidova TY, Titova VV. Advantages of physical activity of varying intensity for patients with type 1 diabetes and its influence on glucose metabolism. *Obesity and metabolism*. 2020;17(4):385-392. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12394>



ВЫСОКОБЕЛКОВАЯ ДИЕТА: ПОЛЬЗА И РИСКИ

© М.В. Алташина, Е.В. Иванникова*, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В последние годы все большую актуальность приобретает характер питания человека как важного элемента профилактики и терапии многих патологических состояний, в первую очередь ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Одними из самых популярных моделей питания являются высокобелковые диеты, среди которых наибольшее признание получила диета Дюкана. Увеличение доли белка в рационе показало эффективное снижение массы тела, в первую очередь за счет потери жировой ткани, без значимого влияния на мышечную массу. Еще одним достоинством высокобелкового рациона является формирование более раннего и продолжительного чувства насыщения по сравнению с другими диетами, что делает его комфортным для использования. Помимо ожирения, высокобелковая диета, предположительно, эффективна в терапии таких заболеваний, как неалкогольная жировая болезнь печени, СД2 и ССЗ. Однако, несмотря на важные преимущества, данная модель питания не универсальна и противопоказана при ряде заболеваний печени, почек, а также при остеопорозе. Кроме того, длительное соблюдение высокобелкового рациона даже здоровыми лицами может стать фактором риска развития мочекаменной болезни и снижения минеральной плотности костной ткани. Таким образом, увеличение доли белка в рационе должно происходить исключительно под контролем врача.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высокобелковая диета; белок, почки; мышцы; сахарный диабет; сердечно-сосудистые заболевания.

HIGH PROTEIN DIET: BENEFITS AND RISKS

© Marina V. Altashina, Ekaterina V. Ivannikova*, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology research centre, Moscow, Russia

The nature of human nutrition has become increasingly important as an effective element in the prevention and treatment of many pathologies, especially obesity, type 2 diabetes and cardiovascular diseases. High protein diets are some of the most popular eating patterns and the Dukan diet has taken the lead in popularity among the diets of this type. An increase of protein in the diet is effective in reducing body weight, primarily due to the loss of adipose tissue, without a significant effect on muscle mass. Another advantage of a high-protein diet is earlier and longer satiety compared to other diets, which makes it comfortable for use. Besides obesity, high protein diets are presumably effective for treating such diseases as nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus and cardiovascular diseases. However, despite the important advantages, this nutritional model is not universal and is contraindicated in patients with diseases of liver, kidneys and osteoporosis. Besides, the prolonged use of a high protein diet may increase the risks of urolithiasis and reduced mineral bone density even for healthy individuals. Thus, the increase in the proportion of protein in the diet should take place exclusively under the supervision of a physician.

KEYWORDS: protein; high-protein diet; kidney; muscles; diabetes mellitus; cardiovascular diseases.

ПОИСК ПЕРВОИСТОЧНИКОВ

Для основного поиска источников использовали интернет-ресурс PubMed, а также базу данных ELIBRARY за последние 10 лет. Сайты издательств Springer и Elsevier использовались для доступа к полному тексту статей. В обзор включали источники информации, в которых освещались вопросы выбора рациона питания у различных групп пациентов. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «protein, high-protein diet, kidney, muscles, diabetes mellitus, cardiovascular diseases».

ВВЕДЕНИЕ

Характер питания человека как часть профилактики и терапии ожирения, а также ассоциированных с ним заболеваний, в первую очередь сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), с каждым годом приобретает все большую актуальность [1]. Польза и возможные негативные последствия некоторых диет — например, средиземноморской или Дюкана — относительно хорошо изучены. Другие, напротив, имеют слабую доказательную базу и неоднозначный прогноз, поскольку в большей степени основаны лишь

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

на гипотезах и предположениях об их влиянии на здоровье человека, хотя активно используются населением, в том числе с целью потери веса.

Буквально 10–15 лет назад основной рекомендацией для снижения массы тела было уменьшение потребления жиров в рационе. Однако в настоящее время, напротив, одними из самых популярных моделей питания являются высокобелковые диеты [2]. Вопрос о том, какое количество белка считать оптимальным, а какое — повышенным, остается открытым. Физиологическими факторами, определяющими суточную норму белка, являются: скорость поглощения аминокислот в желудочно-кишечном тракте (варьирует от 1,3 до 10 г/ч в зависимости от источника белка), способность печени образовывать мочевину и скорость выведения мочевины почками. Существует три способа измерения суточного потребления белка:

- доля общей суточной калорийности (%);
- абсолютное (г/сут);
- рассчитанное на массу тела (г/кг/сут).

У каждого из предложенных вариантов есть свои плюсы и минусы. Долю белка от общей суточной энергетической ценности легко рассчитать самостоятельно. Однако этот способ не универсален, и в некоторых ситуациях, например при соблюдении гипо- или гиперкалорийной диеты, его использование спорно. В первом случае суточная доза белка может быть недостаточной для удовлетворения физиологических потребностей организма, а во втором — избыточной и оказывать токсический эффект. Аналогичная проблема возникает, когда количество белка измеряется в граммах и равняется какой-то конкретной цифре. У людей с различным весом, особенно если это обусловлено преимущественно объемом мышечной массы, потребности в белке будут отличаться. Таким образом, наиболее оптимальный способ — это индивидуальный расчет в граммах на килограмм массы тела в сутки под контролем диетолога [3].

Помимо количества, важное значение имеет происхождение белка. Существуют различные классификации качества белка [4]. DIAAS (Digestible Indispensable Amino Acid Score) — метод оценки питательной ценности пищевых белков с учетом их источника и содержания незаменимых аминокислот. Он рассчитывается как соотношение между количеством (мг) усвояемой незаменимой аминокислоты в 1 г исследуемого белка и количеством (мг) той же аминокислоты в 1 г контрольного белка. DIAAS может иметь значения ниже или при определенных обстоятельствах выше 100% [5]. Животный белок, богатый незаменимыми аминокислотами, имеет высочайшее качество, тогда как для белков растительного происхождения (за исключением сои) характерно умеренно-низкое [6].

Согласно данным Национального института здоровья США, доза белка для человека без значительных мышечных нагрузок составляет 0,8 г/кг/сут [7]. При этом у отдельных категорий норма может отличаться. Например, люди с хорошо развитой мускулатурой нуждаются в большем потреблении белка. Вследствие возрастной потери мышечной массы суточная доза белка у пожилых должна составлять не менее 1,0–1,3 г/кг/сут. В возрасте старше 50 лет и при наличии острых или хронических заболеваний (за исключением патологии почек и печени) потребность в белке увеличивается до 1,2–1,5 г/кг/сут [8, 9].

С другой стороны, важно помнить, что чрезмерное потребление белка — до 5 г/кг/сут, характерное для спортсменов и культуристов, может превышать способность печени преобразовывать избыток азота в мочевину и быть потенциально опасным для организма в любом возрасте [3].

Некоторые авторы считают, что суточная потребность в белке для человека с нормальной массой тела должна быть пересмотрена в сторону увеличения. Bilsborough S. и соавт. предлагают считать нормой потребление белка 2,0–2,5 г/кг/сут, что, по их мнению, не только удовлетворит потребности организма, но и будет способствовать контролю веса без нежелательных токсических эффектов. Morales F.E. и соавт. считают, что оптимальное количество белка составляет 1,5–2,0 г/кг/сут, что практически в 2 раза больше российских рекомендаций [3]. Аналогичные цифры называют канадские диетологи и Американский колледж спортивной медицины (1,2–2,0 г/кг/сут) [10, 11].

Поскольку мнения исследователей касательно суточной нормы белка расходятся, понятие «высокобелковая диета» на сегодняшний день также не определено. В различных источниках высокобелковой считается диета, при которой от 27 до 68% суточной калорийности приходится на белок либо потребление белка составляет от 90,5 до 284 г/сут, или от 1,2 до 4,4 г/кг/сут [12, 13].

Самой популярной моделью высокобелкового рациона на протяжении последних 10 лет является диета Дюкана, которая включает 4 фазы. Во время первых двух происходит уменьшение веса, последующие две стабилизируют полученный результат. Обязательное условие перед тем, как начинать питаться по системе Дюкана, — определение истинного веса. Расчет производится на основании пола, возраста, максимального и минимального веса на протяжении жизни, желаемого веса, семейного анамнеза ожирения, минеральной плотности костей и количества беременностей у женщин. Получаемая в итоге цифра, согласно Дюкану, и является истинным весом, который можно поддерживать в течение длительного времени без каких-либо ограничений, физического и эмоционального дискомфорта.

Краеугольный камень диеты Дюкана — 100 разрешенных продуктов. В этот список входят: 68 белковых продуктов (постное мясо, рыба, морепродукты, растительные белки, обезжиренные молочные продукты), 32 вида овощей и овсяные отруби. Физические упражнения включены в каждую фазу метода и должны быть индивидуально адаптированы. Минимальное требование — ежедневная ходьба плюс тот вид активности, который выбирает сам пациент (аэробика, езда на велосипеде, плавание, танцы, фитнес и т.д.).

Далее — подробнее о каждом из этапов диеты Дюкана.

• I фаза — атака.

Быстрая потеря веса достигается за счет потребления 68 белковых продуктов животного происхождения в неограниченном количестве. Также рекомендуется выпивать от 6 до 8 стаканов воды в день, поскольку переваривание большого количества белка приводит к повышению уровня кетонов, которые выводятся из организма с мочой. Кроме того, обязательным компонентом рациона должны быть овсяные отруби как источник клетчатки и углеводов.

В качестве физической активности рекомендуется ходьба в индивидуальном комфортном режиме.

Факторы, определяющие продолжительность первой фазы, — возраст и вес, который необходимо сбросить. Если целью является снижение массы тела менее чем на 5 кг, фаза атаки займет 1–2 дня, 6–13 кг — от 3 до 5 дней, более 14 кг — до 7 дней соответственно.

• II фаза — чередование.

Цель второго этапа — постепенное снижение массы тела до тех пор, пока не будет достигнут желаемый вес. Вторая фаза основана на чередовании НР-дней (Natural Proteins/ натуральные белки), когда разрешено употребление только белковых продуктов, с РV-днями (Proteins and Vegetables/ белки и овощи), во время которых можно добавить 32 вида крахмалистых овощей. НР-дни чередуются с РV-днями в одинаковой пропорции. Например, 1/1 означает 1 день чистого белка, затем 1 день белка и овощей, и т.д. Потеря веса происходит постепенно — в среднем 500 г каждые 3 дня преимущественно за счет жировой ткани.

Физическая активность также является важной частью фазы чередования, предпочтение следует отдавать быстрой ходьбе не менее 30 мин в день.

• III фаза — консолидация.

На третьем этапе главная задача — удержать вес, который был достигнут за время фазы чередования. Основой рациона остаются 100 разрешенных белков и овощей, при этом постепенно добавляются высококалорийные продукты. В течение недели рекомендовано ежедневно вводить новую группу продуктов, что позволяет длительное время сохранить мотивацию. Один из дней остается чисто белковым, за счет чего, при необходимости, можно скорректировать вес. Продолжительность третьей фазы зависит от того, на сколько снизилась масса тела: на каждые 450 г — 10 дней.

Примерный план фазы консолидации может выглядеть так.

- Понедельник: белковый день.
- Вторник: + овощи в неограниченном количестве.
- Среда: + фрукты.
- Четверг: + пшеничный хлеб.
- Пятница: + сыр.
- Суббота: + крахмалистая пища (макароны и т. д.).
- Воскресенье: праздничная трапеза (аперитив (вино и т. д.), закуска, основное блюдо и порция сыра ИЛИ десерт; каждое блюдо можно съесть только один раз).

В качестве физической нагрузки по-прежнему рекомендована быстрая ходьба не менее 30 мин в день.

• IV фаза — стабилизация.

Разрешено есть все, что хочется, соблюдая 3 простых правила:

- один день чистых белков каждую неделю;
- 20 мин ходьбы каждый день и отказ от использования лифтов и эскалаторов;
- 3 столовые ложки овсяных отрубей ежедневно.

Так выглядит модель высокобелкового рациона, предложенная Пьером Дюканом [14].

Диета Стиллмана также относится к высокобелковым: белки обеспечивают 64% суточной калорийности (4,3 г/кг/сут), и лишь 2% составляют углеводы. Учитывая строгие ограничения в рационе — разрешено употребление только нежирного мяса (баранины, телятины и т. д.),

рыбы (пикша, треска и т. д.), яиц и сыра, приготовленного из обезжиренного молока, — диету Стиллмана рекомендуется соблюдать короткий период времени и только под контролем врача.

В основе диеты, предложенной Артуром Агатстоном (или диеты Саут-Бич), лежат продукты с низким гликемическим индексом (ГИ), которые медленнее усваиваются организмом и вызывают меньшие колебания уровней глюкозы и инсулина в крови. Белки составляют порядка 39% суточной калорийности. Рекомендовано преимущественно употреблять натуральные пищевые продукты. Диета состоит из 3 фаз:

I фаза — жесткое ограничение углеводов — разрешены нежирное мясо, морепродукты, сыр, яйца, орехи;

II фаза — в рацион вводится небольшое количество продуктов с низким ГИ (некоторые виды овощей и фруктов, цельнозерновой хлеб и макароны, обезжиренные жидкие молочные продукты);

III фаза — в рационе присутствуют практически все продукты, за исключением легкоусвояемых углеводов.

В Зональной диете соотношение белки/жиры/углеводы составляет 30/30/40, предпочтение отдается продуктам с низким ГИ и мононасыщенным жирам. Продукты сгруппированы в блоки по содержанию макронутриентов. Каждый основной прием пищи состоит из 3–5 блоков, закуски — из одного блока. Ограничениями этой диеты являются необходимость постоянного подсчета пропорций и ежедневное употребление большого количества овощей [15].

Таким образом, несмотря на большой выбор высокобелковых рационов и их большую популярность среди тех, кто желает снизить массу тела, важно помнить, что увеличение доли белка в рационе может привести к негативным последствиям для здоровья.

Применение при ожирении

Преимуществом рациона с повышенным содержанием белка, возможно, является то, что на его фоне снижение веса происходит в основном за счет потери жировой ткани, без значимого влияния на мышечную массу [16].

В двух исследованиях — первое продолжительностью 12 нед, второе 6 мес — участники соблюдали диету с содержанием белка 0,8 г/кг/сут и 1,2–1,4 г/кг/сут соответственно. В обеих группах наблюдалось снижение индекса массы тела (ИМТ), при этом мышечная масса во второй группе была выше [13, 17].

Longland T.M. и соавт. проанализировали совместный эффект диеты с повышенным содержанием белка и физическими упражнениями на изменение в составе тела. Участники в течение 4 нед потребляли 2,4 г/кг/сут белка, в то время как контрольная группа придерживалась диеты с уровнем белка 1,2 г/кг/сут. Обе группы выполняли высокоинтенсивные тренировки три раза в неделю и проходили 10 000 шагов в день. По завершении исследования ИМТ у всех участников значительно снизился. Тем не менее после анализа состава тела выявили отличие: на фоне повышенного потребления белка преобладала потеря жировой ткани [18].

Еще одно предполагаемое достоинство высокобелкового рациона — более раннее и продолжительное насыщение по сравнению с другими диетами, что не только способствует снижению массы тела, но и делает его

комфортным для человека [19]. На основе визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), которая является стандартным инструментом для измерения субъективного чувства голода и насыщения, показано, что чувство сытости значительно выше на фоне рациона с 60% белка, чем после приема пищи с 19% белка [20].

Известно, что чувство голода формируется в результате взаимодействия двух групп веществ: анорексигенов, подавляющих аппетит, и орексигенов, оказывающих противоположный эффект. Основными анорексигенами являются холецистокинин (ССК), глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1), пептид YY (PYY) и лептин; среди орексигенов важную роль отводят грелину [19, 21]. Предполагают, что потребление белка контролирует аппетит посредством влияния на выработку ан- и орексигенов.

Доказано, что аминокислоты стимулируют секрецию ССК, GLP-1 и PYY в тонком кишечнике [21]. ССК вызывает сокращение желчного пузыря и высвобождение ферментов поджелудочной железы. Кроме того, он усиливает чувство сытости, влияя на передачу сигналов блуждающего нерва в ствол мозга [22]. В ходе эксперимента внутривенное введение физиологических доз ССК сопровождалось уменьшением порции съеденной пищи и более быстрым насыщением [23].

GLP-1 и PYY действуют аналогично через блуждающий нерв [22, 3]. В ряде исследований выявлено, что внутривенное введение PYY в дозах, соответствующих постпрандиальным концентрациям, существенно снижает аппетит [23]. Кроме того, PYY блокирует экспрессию мРНК орексигенного нейропептида Y (NPY) и агутин-связанного пептида (AgRP) в гипоталамусе; улучшает толерантность к глюкозе, ускоряет термогенез и уменьшает количество белой жировой ткани [21, 24]. Примечательно, что у лиц с ожирением отмечается дефицит PYY [23].

GLP-1 замедляет опорожнение желудка, что способствует формированию более длительного ощущения сытости [25]. Подобный эффект GLP-1 можно было бы использовать в создании препарата для снижения массы тела, если бы не быстрый период полураспада (1–3 мин) за счет разрушения ферментом дипептидилпептидазой IV, что сильно ограничивает клиническое применение этой молекулы [26].

В отличие от анорексигенных гормонов, уровень грелина в ответ на потребление белка снижается [27]. Грелин активирует нейроны NPY и AgRP в дугообразном ядре, тем самым вызывая сигнал к увеличению потребления пищи и снижению расхода энергии [28]. Лептин оказывает противоположный эффект, действуя через PI3K (от англ. phosphoinositide 3-kinases) и STAT3 (от англ. signal transducer and activator of transcription 3) [3].

Самым сильным, хоть и кратковременным подавляющим эффектом на выработку грелина обладают углеводы, в то время как жир и белок вызывают небольшое, но устойчивое снижение. Blom и соавт. показали, что после приема пищи с высоким содержанием белка чувство сытости значительно сильнее, а постпрандиальная концентрация грелина снижается по сравнению с низкокалорийной пищей, богатой рафинированными углеводами [29]. Интересно, что специфический ответ грелина на потребление макронутриентов отмечается только у людей с нормальным весом, тогда как при наличии ожирения почти полностью исчезает [30, 31].

Диеты с высоким содержанием белка и низким содержанием углеводов способствуют глюконеогенезу в печени с целью поддержания нормального уровня глюкозы в плазме, что, предположительно, также может влиять на формирование более выраженного чувства сытости. Известно, что снижение уровня глюкозы в крови усиливает аппетит, тогда как глюконеогенез, индуцированный аминокислотами, предотвращает гипогликемию и оказывает обратное действие. Кроме того, в ответ на потребление белка повышается образование кетоновых тел (особенно бета-гидроксibuтирата), что также способствует подавлению аппетита [32].

Еще одним возможным механизмом снижения массы тела на фоне высокобелковой диеты является диет-индуцированный термогенез (ДИТ). Прием пищи приводит к временному увеличению расхода энергии, что связано с переработкой питательных веществ (переваривание, всасывание, транспортировка и хранение). Значения ДИТ самые высокие для белка (~15–30%), за ним следуют углеводы (~5–10%) и жир (~0–3%) [33]. Whitehead и соавт. показали, что расход энергии был на 297 кДж/день выше у лиц, потребляющих диету с высоким содержанием белка (36% суточной калорийности), по сравнению с теми, у кого в рационе преобладали углеводы и жиры. Mikkelsen и соавт. получили аналогичные результаты [32].

Оказываемые эффекты зависят не только от количества белка, но и его качественного состава. Среди аминокислот лейцин обладает наибольшим подавляющим эффектом на потребление пищи и стимулирующим — на синтез мышечного белка [22, 34]. Лейцин действует путем дезактивации AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK) и активации мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) в гипоталамусе. Активация mTOR и деактивация AMPK уменьшает экспрессию NPY и AgRP, одновременно увеличивая высвобождение анорексигенного пептида проопиомеланокортина, что в совокупности формирует чувство сытости [22, 35].

Не менее важным эффектом лейцина является его участие в регуляции активности mTOR в скелетных мышцах, что повышает синтез мышечного белка через инсулинозависимые и инсулинонезависимые механизмы. Это приводит к лучшему контролю веса в долгосрочной перспективе [36].

Применение на фоне сахарного диабета 2 типа

Согласно метаанализу данных 18 исследований, повышение доли белка в рационе при СД2 ассоциировано со значимым снижением уровня гликированного гемоглобина [37]. Что касается эффектов на сердечно-сосудистую систему, данные неоднозначны. Sargrad K.R. и соавт. сравнили показатели артериального давления (АД) у двух групп пациентов: в первой придерживались диеты с повышенным содержанием белка, второй — обычного рациона. Через 8 нед у лиц первой группы отмечалось снижение как диастолического (–18 мм рт. ст.; $p < 0,05$), так и систолического (–10,5 мм рт. ст.; $p < 0,03$) АД по сравнению с исходными значениями, в то время как цифры АД во второй группе остались неизменными [38]. Von Bibra и соавт. получили аналогичные результаты [39]. В то же время другие авторы не отметили какого-либо изменения показателей АД при увеличении доли белка в рационе [40]. Предполагают, что значение имеют не только количество,

но и происхождение белка. Согласно некоторым данным, потребление красного мяса связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [41]. Sucher S. и соавт. показали, что диета с более высоким содержанием белка (30% суточной калорийности) снижает выраженность хронического воспаления и повышает чувствительность к инсулину, что сопровождается улучшением гликемического контроля. Однако подобные положительные эффекты отмечались лишь на фоне рациона с преобладанием растительного белка, но не животного [42]. Результаты работ, в ходе которых изучалось влияние диет с различным содержанием белка на показатели липидного профиля (общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов) гетерогенны, в связи с чем требуются дальнейшие исследования [40].

Данные об эффектах высокобелкового рациона на функцию почек при СД2 недостаточны и противоречивы. В одной из работ сравнили влияние двух диет (22 и 10% суточной калорийности за счет белка соответственно) у пациентов с СД2 и микроальбуминурией на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и тяжесть альбуминурии. Через 3 нед показатели у пациентов первой группы остались неизменными, в то время как низкобелковая диета привела к значительному снижению СКФ и альбуминурии. Другие исследования, напротив, не показали значимых изменений СКФ, микроальбуминурии, клиренса креатинина, уровня креатинина и мочевины в крови на фоне рационов с различным содержанием белка [40]. Также нет однозначного мнения о том, влияет ли происхождение белка на функцию почек у пациентов с СД2. Так, Sucher и соавт. показали, что СКФ оставалась стабильной независимо от того, какой белок преобладал в рационе — растительный или животный [42].

Интересны результаты метаанализа данных Food4me, согласно которому потребление растительных белков связано со снижением риска развития СД2, тогда как преобладание в рационе белков животного происхождения, наоборот, является фактором риска его развития [43].

Влияние на работу сердечно-сосудистой системы

Вопрос о том, какой тип питания является оптимальным при ССЗ, остается открытым. Исследования эффектов высокобелковых диет на уровне липидов в крови, как основных факторов риска развития атеросклероза, демонстрируют неоднозначные результаты [37, 44]. Кроме того, нет единого мнения, какой белок — животного или растительного происхождения — предпочтителен. Показано, что при потреблении преимущественно растительного белка (в первую очередь сои) отмечается более выраженное снижение липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, объема висцерального жира и систолического АД, в то время как высокое потребление красного мяса увеличивает риск ишемической болезни сердца и инсульта [45–48]. Teunissen-Beekman и соавт. сравнили уровни АД после потребления горохового, молочного и яичного протеина соответственно. В ответ на яичный белок показатели АД были наиболее высокими [49]. Fekete A.A. и соавт., напротив, показали, что белки коровьего молока оказывают снижающий эффект на АД и улучшают показатель артериальной жесткости [50]. Помимо источника белка, согласно Tielemans и соавт., важное значение имеет возраст человека: повышенное потребление растительного

белка было обратно пропорционально уровню АД лишь у мужчин пожилого возраста [51]. Таким образом, для оценки соотношения польза/риск высокобелковых диет при ССЗ необходимы дальнейшие исследования.

Применение при неалкогольной жировой болезни печени

Влияние диеты с высоким содержанием белка на пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) остается спорным. Согласно некоторым авторам, высокобелковый рацион, возможно, оказывает терапевтический эффект при НАЖБП [52, 53]. Для катаболизма белка необходимо большое количество энергии, одним из источников которой, возможно, является кетогенез в печени [54, 55]. Глюкагон, вырабатываемый в ответ на прием белка, также стимулирует кетогенез и подавляет липогенез *de novo* [56]. Кроме того, на фоне высокобелкового рациона повышается синтез желчных кислот из холестерина в гепатоцитах [57]. Все это приводит к уменьшению жировой инфильтрации и, как следствие, степени выраженности НАЖБП [58]. Zelber-Sagi S. и соавт., напротив, считают, что животный белок увеличивает риск развития НАЖБП, в отличие от белков растительного происхождения [59].

Влияние на минеральную плотность костной ткани

Данные об эффектах повышенной доли белка в рационе на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) противоречивы. На сегодняшний день проблема остеопороза приобрела глобальный характер — у 1 из 4 женщин старше 70 лет отмечается по крайней мере один перелом в течение жизни. В связи с чем такие доступные профилактические меры, как коррекция характера питания, имеют первостепенное значение [60]. Предполагаемый положительный эффект высокобелкового рациона на МПКТ реализуется за счет влияния на усвоение кальция, обмен костной ткани и выработку инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1).

Одним из важных критериев, повышающим всасывание кальция, может быть стимуляция секреции желудочного сока в ответ на белковую пищу. Низкий pH желудка способствует ионизации кальция и его последующей абсорбции [61]. Показано, что пациенты с ахлоргидрией усваивают меньше кальция, чем лица с нормальным pH желудка. Еще одним подтверждением данной гипотезы является значительное снижение абсорбции кальция после приема ингибитора протонной помпы. В свою очередь, чем больше кальция поступит в организм, тем ниже будет ответный уровень паратиреоидного гормона, что приводит к замедлению резорбции костной ткани [23].

Изотопные исследования показали большее поглощение кальция у лиц, рацион которых содержит повышенное количество белка [23]. В ходе исследования участники в течение 2 нед придерживались рациона с умеренным (1,0 г/кг/сут) и высоким (2,1 г/кг/сут) уровнем белка. Результаты показали значимо большую абсорбцию кальция в кишечнике ($P < 0,001$) и увеличение концентрации кальция в моче ($P < 0,001$) у тех, кто потреблял большее количество белка. При этом на фоне диеты с высоким содержанием белка было обнаружено значительно меньшее содержание кальция в моче из костной ткани ($P < 0,001$) [62]. Следовательно, гиперкальциурия

при увеличении потребления белка, по-видимому, связана с повышенным всасыванием кальция в кишечнике.

Известно, что концентрация IGF-1 в сыворотке крови зависит не только от количества, но и качества потребляемого белка. Выявлено, что более высокий уровень IGF-1 отмечается у тех, кто предпочитает белки животного происхождения. Положительное влияние IGF-1 на здоровье костей подтверждено результатами ряда исследований. IGF-1 повышает активность остеобластов, замедляет снижение МПКТ проксимального отдела бедренной кости у пожилых и стимулирует прирост МПКТ в позвоночнике и лучевой кости. В ходе исследования с участием 41 837 женщин в возрасте 55–69 лет была выявлена обратная зависимость между потреблением белка и риском перелома бедра, подтверждающая важную роль белка в питании [23].

Влияние на мочевыделительную систему

Потенциально опасными высокобелковые диеты могут быть для лиц с сопутствующими заболеваниями печени и почек, поскольку приводят к избыточному поступлению азота в организм [3, 63]. У здоровых людей возрастание потребления белка сопровождается увеличением уровня ферментов в печени, расщепляющих аминокислоты, что компенсирует азотную нагрузку, в то время как при заболеваниях печени может произойти увеличение уровней аминокислот, аммиака и мочевины в крови [3].

Выведение повышенных, по сравнению с обычным рационом, концентраций продуктов расщепления белков обуславливает необходимость увеличения объема потребляемой жидкости. В первую очередь это актуально для лиц с нормальной функцией почек, при наличии каких-либо заболеваний объем выпиваемой жидкости строго индивидуален. Martin W.F. и соавт. проанализировали связь между количеством потребляемого белка, концентрацией мочевины в крови, осмоляльностью плазмы и удельным весом мочи. В ходе исследования участники были поделены на 3 группы: рацион I содержал 3,6 (повышенное потребление), II — 1,8 (среднее) и III — 0,8 (низкое) г/кг/сут белка соответственно. Участники придерживались привычного уровня потребляемой жидкости. Согласно результатам, в I группе показатели мочевины в крови, осмоляльность плазмы и удельный вес мочи были самыми высокими [64].

Повышение СКФ после употребления большого количества белка — еще один показатель возрастающей нагрузки на почки. В долгосрочной перспективе это может приводить к поражению почек и снижению СКФ, в первую очередь у предрасположенных лиц. Huang M.C. и соавт. в ходе исследования, включающего 599 взрослых пациентов с диагнозом хронической болезни почек 3–5-й стадии, изучали влияние рациона на СКФ. Было выявлено, что у лиц, придерживающихся высокобелкового рациона, отмечалось выраженное снижение СКФ по сравнению с теми, кто потреблял нормальное или пониженное количество белка [65].

Высокобелковая диета, возможно, негативно влияет на риск формирования камней в почках [66]. Связь между высоким потреблением белка и риском возникновения или рецидива мочекаменной болезни (МКБ) была продемонстрирована в исследовании, проведенном на здоровых мужчинах на их обычной диете с последующим

наблюдением в течение четырех лет. Мужчины, потребляющие >77 г/день животного белка, показали более высокий риск развития МКБ, чем те, у кого рацион содержал <50 г белка в сутки (1,33 против 1,00; $P=0,05$ соответственно). Доказано, что ограничение потребления животного белка, напротив, является одним из способов предотвращения повторного образования камней в почках [62].

Предполагают, что литогенный эффект реализовывается посредством нескольких механизмов. Например, за счет снижения уровня цитрата в моче. Кроме того, показано, что высокое потребление животного белка сопровождается повышением экскреции оксалатов с мочой примерно у 30% пациентов с идиопатическим кальциевым нефролитиазом, тогда как у других подобного эффекта не наблюдается. Эта восприимчивость, по-видимому, связана с генетическими факторами [62].

Таким образом, пациентам с повышенным риском патологии почек (в том числе при СД, артериальной гипертензии и ССЗ) назначать высокобелковую диету следует с осторожностью и исключительно под контролем врача. Кроме того, необходимо помнить, что нефролитиаз является потенциальным побочным эффектом высокобелкового рациона, в связи с чем при отягощенном анамнезе по МКБ подобные модели питания противопоказаны. Также недостаточно данных о долгосрочном влиянии повышенного потребления белка у пожилых людей, поскольку СКФ с возрастом уменьшается. Доказательств, что высокобелковый рацион может негативно влиять на функцию печени и почек у здоровых людей, на сегодняшний день нет [67]. Однако для более подробного изучения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно заключить, что высокобелковый рацион весьма эффективен и комфортен для снижения массы тела в краткосрочной перспективе. Однако, учитывая значительную нагрузку на функцию почек и печени, белковая диета может быть рекомендована только определенным категориям пациентов. Обширный список противопоказаний обуславливает необходимость перехода на высокобелковый рацион исключительно под контролем врача и после прохождения обследования с контролем состояния в динамике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа была проведена при поддержке государственного задания АААА-А20-120011790162-0.

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

Участие авторов. Алташина М.В. — концепция, дизайн статьи, поиск и анализ научной литературы по данной теме, написание статьи; Иванникова Е.В. — концепция, дизайн статьи, поиск и анализ научной литературы по данной теме, внесение в рукопись существенной правки; Трошина Е.А. — концепция, дизайн статьи, внесение в рукопись существенной правки. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization. [Internet]. Key Facts on Obesity and Overweight. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Shan Z, Rehm CD, Rogers G, et al. Trends in Dietary Carbohydrate, Protein, and Fat Intake and Diet Quality Among US Adults, 1999–2016. *JAMA*. 2019;322(12):1178. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13771>
- Morales F, Tinsley G, Gordon P. Acute and long-term impact of high-protein diets on endocrine and metabolic function, body composition, and exercise-induced adaptations. *J Am Coll Nutr*. 2017;36(4):295–305. doi: <https://doi.org/10.1080/07315724.2016.1274691>
- Boye J, Wijesinha-Bettoni R, Burlingame B. Protein quality evaluation twenty years after the introduction of the protein digestibility corrected amino acid score method. *British Journal of Nutrition*. 2012;108(5):183–211. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114512002309>
- Report of an FAO Expert Consultation. *Dietary protein quality evaluation in human nutrition*. FAO Food Nutr Pap; 2011.
- Tang J, Moore D, Kujbida G, et al. Ingestion of whey hydrolysate, casein, or soy protein isolate: effects on mixed muscle protein synthesis at rest and following resistance exercise in young men. *J Appl Physiol*. 2009;107(3):987–992. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00076.2009>
- Wu G. Dietary protein intake and human health. *Food Funct*. 2016;7(3):1251–1265. doi: <https://doi.org/10.1039/c5fo01530h>
- Moore DR, Churchward-Venne TA, Witard O, et al. Protein Ingestion to Stimulate Myofibrillar Protein Synthesis Requires Greater Relative Protein Intakes in Healthy Older Versus Younger Men. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(1):57–62. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glu103>
- Nowson C, O'Connell S. Protein requirements and recommendations for older people: a review. *Nutrients*. 2015;7(8):6874–6899. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7085311>
- Caspero A. *Protein and the athlete—how much do you need?* Playa del Rey, CA: California Academy of Nutrition and Dietetics; 2016.
- Phillips S. A brief review of higher dietary protein diets in weight loss: a focus on athletes. *Sports Med*. 2014;44(2):149–153. doi: <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0254-y>
- Antonio J, Peacock CA, Ellerbroek A, et al. The effects of consuming a high protein diet (4.4 g/kg/d) on body composition in resistance-trained individuals. *J Int Soc Sports Nutr*. 2014;11(1):19. doi: <https://doi.org/10.1186/1550-2783-11-19>
- Soenen S, Martens E, Hochstenbach-Waelen A, et al. Normal protein intake is required for body weight loss and weight maintenance, and elevated protein intake for additional preservation of resting energy expenditure and fat free mass. *J Nutr*. 2013;143(5):591–596. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.112.167593>
- Dukan Diet UK. Official Site. [Internet]. Weight Loss Plan, Coaching & Diet Recipes. [updated 2020 Aug 30]. Available from: <http://www.dukandiet.co.uk/>
- De Chiara F, Checchio CU, Azcón JR. High Protein Diet and Metabolic Plasticity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Myths and Truths. *Nutrients*. 2019;11(12):2985. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11122985>
- Pasiakos SM, Cao JJ, Margolis LM, et al. Effects of high-protein diets on fat-free mass and muscle protein synthesis following weight loss: a randomized controlled trial. *FASEB J*. 2013;27(9):3837–3847. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.13-230227>
- Tang M, Armstrong CLH, Leidy HJ, Campbell WW. Normal vs. high-protein weight loss diets in men: Effects on body composition and indices of metabolic syndrome. *Obesity*. 2013;21(3):E204–E210. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20078>
- Longland TM, Oikawa SY, Mitchell CJ, et al. Higher compared with lower dietary protein during an energy deficit combined with intense exercise promotes greater lean mass gain and fat mass loss: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):738–746. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.119339>
- Moon J, Koh G. Clinical Evidence and Mechanisms of High-Protein Diet-Induced Weight Loss. *J Obes Metab Syndr*. 2020;29(3):166–173. doi: <https://doi.org/10.7570/jomes20028>
- Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:38–48. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801083>
- Drummen M, Tischmann L, Gatta-Cherifi B, et al. Dietary Protein and Energy Balance in Relation to Obesity and Co-morbidities. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(3):166–173. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00443>
- Tome D, Schwarz J, Darcel N, et al. Protein, amino acids, vagus nerve signaling, and the brain. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):838–843. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27462W>
- Cuenca-Sánchez M, Navas-Carrillo D, Orenes-Piñero E. Controversies Surrounding High-Protein Diet Intake: Satiating Effect and Kidney and Bone Health. *Adv Nutr*. 2015;6(3):260–266. doi: <https://doi.org/10.3945/an.114.007716>
- Boey D, Lin S, Enriquez RF, et al. Pyy transgenic mice are protected against diet-induced and genetic obesity. *Neuropeptides*. 2008;42(1):19–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2007.11.003>
- Blom WA, Lluca A, Stafleu A, et al. Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):211–220. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.211>
- Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(2):158–168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.06.004>
- Bowen J, Noakes M, Clifton PM. Appetite regulatory hormone responses to various dietary proteins differ by body mass index status despite similar reductions in ad libitum energy intake. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2913–2919. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0609>
- Andrews ZB. Central mechanisms involved in the orexigenic actions of ghrelin. *Peptides*. 2011;32(11):2248–2255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.05.014>
- Blom WAM, Lluca A, Stafleu A, et al. Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):211–220. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.211>
- Giezenaar C, van der Burgh Y, Lange K, et al. Effects of Substitution, and Adding of Carbohydrate and Fat to Whey-Protein on Energy Intake, Appetite, Gastric Emptying, Glucose, Insulin, Ghrelin, CCK and GLP-1 in Healthy Older Men — A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2018;10(2):113. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10020113>
- Giezenaar C, Luscombe-Marsh ND, Hutchison AT, et al. Dose-dependent effects of randomized intraduodenal whey-protein loads on glucose, gut hormone, and amino acid concentrations in healthy older and younger men. *Nutrients*. 2018;10(1):78. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10010078>
- Pesta DH, Varman TS. A high-protein diet for reducing body fat: mechanisms and possible caveats. *Nutr Metab (Lond)*. 2014;11(1):53. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-53>
- Westertep KR. Diet induced thermogenesis. *Nutr Metab*. 2004. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-1-5>
- Moberg M, Apro W, Ohlsson I, et al. Absence of leucine in an essential amino acid supplement reduces activation of mtorc1 signalling following resistance exercise in young females. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(2):183–194. doi: <https://doi.org/10.1139/apnm-2013-0244>
- Ropelle ER, Pauli JR, Fernandes MF, et al. A central role for neuronal AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) in high-protein diet-induced weight loss. *Diabetes*. 2008;57:594–605. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0573>
- McIver CM, Wycherley TP, Clifton PM. Mtor signaling and ubiquitin-proteasome gene expression in the preservation of fat free mass following high protein, calorie restricted weight loss. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9(1):83. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-83>
- Huntriss R, Campbell M, Bedwell C. The interpretation and effect of a lowcarbohydrate diet in the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:311–325. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-017-0019-4>
- Sargrad KR, Homko C, Mozzoli M, et al. Effect of high protein vs high carbohydrate intake on insulin sensitivity, body weight, hemoglobin A1c, and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc*. 2005;105:573–580. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2005.01.009>
- Von Bibra H, Wulf G, St John Sutton M, et al. Low-carbohydrate/high-protein diet improves diastolic cardiac function and the metabolic syndrome in overweight-obese patients with type 2 diabetes. *IJC Metab Endocr*. 2014;2:11–8.
- Malaeb S, Bakker C, Chow LS, et al. High-Protein Diets for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2019;10(4):621–633. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz002>
- Hu FB. Protein, body weight, and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):242–247. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.1.242S>
- Sucher S, Markova M, Hornemann S, et al. Comparison of the effects of diets high in animal or plant protein on metabolic and cardiovascular markers in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:944–952. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12901>

43. Navas-Carretero S, San-Cristobal R, Livingstone KM, et al. Higher vegetable protein consumption, assessed by an isoenergetic macronutrient exchange model, is associated with a lower presence of overweight and obesity in the web-based Food4me European study. *Int J Food Sci Nutr*. 2019;70(2):240-253. doi: <https://doi.org/10.1080/09637486.2018.1492524>
44. Pedersen AN, Kondrup J, Børshiem E. Health effects of protein intake in healthy adults: a systematic literature review. *Food Nutr Res*. 2013;57(1):21245. doi: <https://doi.org/10.3402/fnr.v57i0.21245>
45. Anderson JW, Fuller J, Patterson K, et al. Soy compared to casein meal replacement shakes with high energy restricted diets for obese women: randomized controlled trial. *Metabolism*. 2006;56:280-288. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.10.013>
46. Haring B, Gronroos N, Nettleton JA, et al. Dietary Protein Intake and Coronary Heart Disease in a Large Community Based Cohort: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Bayer A, ed. *PLoS One*. 2014;9(10):e109552. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109552>
47. Bernstein AM, Sun Q, Hu FB, et al. Major dietary protein sources and the risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2010;122:876-883. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915165>
48. Bernstein AM, Pan A, Rexrode KM, et al. Dietary protein sources and the risk of stroke in men and women. *Stroke*. 2012;43:637-644. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.633404>
49. Teunissen-Beekman KFM, Dopheide J, Geleijnse JM, et al. Differential effects of proteins and carbohydrates on postprandial blood. *Br J Nutr*. 2014;112:600-608. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114514001251>
50. Fekete AA, Givens DJ, Lovegrove JA. The impact of milk proteins and peptides on blood pressure and vascular function: a review of evidence from human intervention studies. *Nutr. Res. Rev*. 2013;26:177-190. doi: <https://doi.org/10.1017/S0954422413000139>
51. Tieleman SMAJ, Kromhout D, Altdorf-van der Kuil W, et al. Associations of plant and animal protein intake with 05-year changes in blood pressure: the Zutphen elderly study. *NutrMetab Cardiovasc Dis*. 2014;24:1228-1233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.013>
52. Bortolotti M, Maiolo E, Corazza M, et al. Effects of a whey protein supplementation on intrahepatic lipids in obese female patients. *Clin Nutr*. 2011;30:494-498. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.01.006>
53. Theytaz F, Noguchi Y, Egli L, et al. Effects of supplementation with essential amino acids on intrahepatic lipid concentrations during fructose overfeeding in humans. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:1008-1016. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.035139>
54. Westerterp-Plantenga MS, Lemmens SG, Westerterp KR. Dietary protein- its role in satiety, energetics, weight loss and health. *Br J Nutr*. 2012;108:105-112. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114512002589>
55. Veldhorst MA, Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR. Gluconeogenesis and energy expenditure after a high-protein, carbohydrate-free diet. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):519-526. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27834>
56. Torres N, Tovar AR. The role of dietary protein on lipotoxicity. *Nutr Rev*. 2007;65:64-68. doi: <https://doi.org/10.1301/nr.2007.jun.S64-S68>
57. Watanabe M, Houten SM, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest*. 2004;113:1408-1418. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI21025>
58. Hudgins LC, Hellerstein MK, Seidman CE, et al. Relationship between carbohydrate-induced hypertriglyceridemia and fatty acid synthesis in lean and obese subjects. *J Lipid Res*. 2000;41(4):595-604. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)32407-X](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)32407-X)
59. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A population based study. *J. Hepatol*. 2007;47:711-717. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.06.020>
60. Rand WM, Pellett PL, Young VR. Meta-analysis of nitrogen balance studies for estimating protein requirements in healthy adults. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):109-127. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.1.109>
61. Simpson SJ, Raubenheimer D. The nature of nutrition: a unifying framework from animal adaptation to human obesity. *Choice Rev Online*. 2013;50(05):50-2662-50-2662. doi: <https://doi.org/10.5860/CHOICE.50-2662>
62. Nouvenne A, Ticinesi A, Morelli I, et al. Fad diets and their effect on urinary stone formation. *Transl Androl Urol*. 2014;3(3):303-312. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.06.01>
63. Cuenca-Sanchez M, Navas-Carrillo D, Orenes-Pinero E. Controversies surrounding high-protein diet intake: satiating effect and kidney and bone health. *Adv Nutr*. 2015;6(3):260-266. doi: <https://doi.org/10.3945/an.114.007716>
64. Martin WF, Cerundolo LH, Pikosky MA, et al. Effects of dietary protein intake on indexes of hydration. *J Am Diet Assoc*. 2006;106(4):587-589. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.01.011>
65. Huang MC, Chen ME, Hung HC, et al. Inadequate energy and excess protein intakes may be associated with worsening renal function in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2008;18(2):187-194. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2007.08.003>
66. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, et al. Diet, Fluid, or Supplements for Secondary Prevention of Nephrolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Eur Urol*. 2009;56(1):72-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.03.031>
67. Antonio J, Ellerbroek A, Silver T, et al. A high protein diet (3.4 g/kg/d) combined with a heavy resistance training program improves body composition in healthy trained men and women – a follow-up investigation. *J Int Soc Sports Nutr*. 2015;12(1):39. doi: <https://doi.org/10.1186/s12970-015-0100-0>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Иванникова Екатерина Владимировна**, к.м.н. [Ekaterina V. Ivannikova, MD, PhD];

адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2764-1049>; eLibrary SPIN: 6841-4760; e-mail: doc.ivannikova@gmail.com

Алташина Марина Викторовна, к.м.н. [Marina V. Altashina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5557-6742>;

eLibrary SPIN: 2970-4485; e-mail: alt-mar@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Алташина М.В., Иванникова Е.В., Трошина Е.А. Высокобелковая диета: польза и риски // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №4. — С. 393-400. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12662>

TO CITE THIS ARTICLE:

Altashina MV, Ivannikova EV, Troshina EA. High protein diet: benefits and risks. *Obesity and metabolism*. 2020;17(4):393-400. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12662>

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. Названия 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»:
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

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
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>