

Можирение и метаболизм

92

Научные
исследования

140

Научные
обзоры

158

Клинические
случаи

170

Клинические
рекомендации



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

Год основания: 2004

ИНДЕКСАЦИЯ:

Scopus
Google Scholar
РИНЦ (RSCI)
WorldCat
DOAJ
Dimensions
CyberLeninka
Ulrich's Periodicals Directory

CiteScore 2021	1.2
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования 2021	1,031

РЕКОМЕНДОВАН ВАК: Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

WEB: <https://www.omet-endojournals.ru/>
Адрес: 117292, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Редактор электронной версии: Доровских А.В.
E-mail: omet@endojournals.ru
Телефон: +7(906)702-71-08

Отпечатано в типографии:
ООО «Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Литературный редактор,
корректор: Селиверстова Е.В.
Верстка и оформление: Тюрина А.И.
Дизайн обложки А. Авдеева

Сдано в набор 30.05.2023 г.
Подписано в печать 19.07.2023 г.
Формат 60х90/8
Печать офсетная
Усл. печ. л. 5,5
Тираж 4000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

При перепечатке ссылка на журнал
«Ожирение и Метаболизм» обязательна

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-59669 от 23.10.2014 г.

ПОДПИСКА:

По каталогу «Пресса России»
в отделениях Почты России
и online <http://pressa-rf.ru>
Э18351 – подписной индекс

Возрастная категория 16+

На первой странице обложки:
Зинаида Серебрякова «Булочница с улицы Лепик», 1927

© ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 2023

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

Ожирение и метаболизм

Том 20, №2

Апрель-Июнь

2023

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., академик РАН (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

РОМАНЦОВА Т.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ДЗЕРАНОВА Л.К., д.м.н. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Андреева Е.Н., доктор мед. наук (Москва, Россия)
Бобров А.Е., профессор (Москва, Россия)
Бутрова С.А., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Ветшев П.С., профессор (Москва, Россия)
Вознесенская Т.Г., профессор (Москва, Россия)
Голимбет В.Е., доктор биол. наук (Москва, Россия)
Григорьян О.Н., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Ивашкин В.Т., академик РАН (Москва, Россия)
Мкртумян А.М., профессор (Москва, Россия)
Мокрышева Н.Г., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
Насонов Е.Л., академик РАН (Москва, Россия)
Петеркова В.А., академик РАН (Москва, Россия)
Пигарова Е.А., доктор мед. наук (Москва, Россия)
Полужков М.Г., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Реброва О.Ю., профессор (Москва, Россия)
Симонова Г.И., профессор (Москва, Россия)
Сыркин А.Л., профессор (Москва, Россия)
Трошина Е.А., член-корр. РАН (Москва, Россия)
Чазова И.Е., академик РАН (Москва, Россия)
Шестакова М.В., академик РАН (Москва, Россия)
Яшков Ю.И., доктор мед. наук (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С. (Москва, Россия)
Анциферов М.Б. (Москва, Россия)
Вербовой А.Ф. (Самара, 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)
Милич Д. (Белград, Сербия)
Никитин Ю.А. (Новосибирск, Россия)
Норкус А. (Каунас, Литва)
Смирнова Е.Н. (Пермь, Россия)

FOUNDERS & PUBLISHER
Endocrinology Research Centre
Russian Association of Endocrinologists

History: 2004–present

INDEXATION

Scopus
Google Scholar
RSCI
WorldCat
DOAJ
Dimensions
CyberLeninka
Ulrich's Periodicals Directory

SCOPUS metrics	CiteScore 2021	1.2
	SJR 2021	0.137 (Q4)
	SNIP 2021	0.413

Scopus coverage years: from 2016 to 2021

CONTACTS:

WEB: <https://www.omet-endojournals.ru/>
Address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia

Online version editorial manager: Anna V. Dorovskikh
E-mail: omet@endojournals.ru
Phone: +7(906)702-71-08

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

Copyeditor, proofreader: Seliverstova E.V.
Layout editor: Tyurina A.I.

SUBSCRIPTION

Print version should be subscribe via
"Press of Russia"
service online on <http://pressa-rf.ru>
318351 - subscription index

DISTRIBUTION

Gold Open Access, under the Creative Commons Attribution-
NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License
(CC BY-NC-ND 4.0).

APC

The journal doesn't have any Article-processing charges
or article submission charges.

On the front cover page:

Zinaida Serebryakova «Baker from Lepik Street», 1927

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

Obesity and metabolism

Vol. 20, Issue 2

April-June

2023

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Ivan I. DEDOV, MD, PhD, Professor, academician of RAS* (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Melnichenko G.A., MD, PhD, Professor, academician of RAS (Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

Dzeranova L.K., MD, PhD (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

Romantsova T.I., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Andreeva E.N., MD, PhD (Moscow, Russia)
Bobrov A.E., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Butrova S.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
Chasova I.E., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Golimbet V.E., PhD in biology (Moscow, Russia)
Grigoryan O.N., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ivashkin V.T., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Mkrumyan A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Mokrysheva N.G., MD, PhD, Professor, corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
Nasonov E.L., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Peterkova V.A., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Pigarova E.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
Poluektov M.G., MD, PhD (Moscow, Russia)
Rebrova O.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Shestakova M.V., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Simonova G.I., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Syrkin A.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Troshina E.A., MD, PhD, corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
Vetshev P.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Voznesenskaya T.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Yashkov Yu.I., MD, PhD (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL:

Ametov A.S. (Moscow, Russia)
Antsiferov M.B. (Moscow, Russia)
Dogadin S.A. (Krasnoyarsk, Russia)
Marova E.I. (Moscow, Russia)
Mitsich D. (Belgrad, Serbia)
Nikitin Yu.A. (Novosibirsk, Russia)
Norkus A. (Kaunas, Lithuania)
Smirnova E.N. (Perm, Russia)
Verbovoy A.F. (Samara, Russia)
Vorobyev 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)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ТАШКЕНТЕ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	92	FACTORS INFLUENCING THE SEVERITY OF COVID-19 COURSE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN TASHKENT: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY
А.В. Алиева, А.А. Джалилов, Ф.А. Хайдарова, А.В. Алимов, Д.З. Халилова, В.А. Таленова, Н.У. Алимова, М.Д. Арипова, А.С. Садикова		Alieva A.V., Djalilov A.A., Khaydarova F.A., Alimov A.V., Khalilova D.Z., Talenova V.A., Alimova N.U., Aripova M.D., Sadikova A.S.
КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ОСТЕОАРТРОЗА И ИНСОМНИЕЙ	104	CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES AND THEIR CORRECTION IN PATIENTS WITH METABOLIC PHENOTYPE OF OSTEOARTHRITIS AND INSOMNIA
Д.Р. Шодиев, В.И. Звягина, М.Н. Рябова, М.Н. Дмитриева		Shodiev D.R., Zvyagina V.I., Ryabova M.N., Dmitrieva M.N.
ВЛИЯНИЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ИЛИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СОЧЕТАНИИ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРЕДНЕ-ПЕРЕГОРОДОЧНЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ЗУБЦОМ Q, НА ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ГИПЕРТРОФИИ И СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА	115	INFLUENCE OF THIOCTIC ACID IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OR NEWLY DIAGNOSED DIABETES MELLITUS IN COMBINATION WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY AFTER ANTERIOR SEPTAL Q WAVE MYOCARDIAL INFARCTION ON THE PREVENTION OF HYPERTROPHY AND STRUCTURAL MYOCARDIAL REMODELING
К.Г. Яновский, Л.А. Иванова		Yanovsky K.G., Ivanova L.A.
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДА У ПОДРОСТКОВ С ПРОСТЫМ ОЖИРЕНИЕМ	124	LIRAGLUTIDE IN ADOLESCENTS WITH SIMPLE OBESITY: TREATMENT EXPERIENCE
А.В. Витебская, А.В. Попович		Vitebskaya A.V., Popovich A.V.
ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ПРЕДПОЧИТАЕМЫЕ РАЦИОНЫ ПИТАНИЯ У ЮНОШЕЙ С ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ	131	EATING BEHAVIOR FEATURES AND PREFERRED DIETS IN UNDERWEIGHT AND OBESE YOUNG MEN
Н.И. Михайлова, Б.Б. Пинхасов, М.Ю. Сорокин, В.Г. Селятицкая		Mikhaylova N.I., Pinkhasov B.B., Sorokin M.Y., Selyatitskaya V.G.
ОБЗОРЫ		REVIEWS
ОЖИРЕНИЕ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ	140	OBESITY IN THE ELDERLY: PECULIARITIES OF TREATMENT IN OUTPATIENT PRACTICE
Л.А. Суплотова, О.О. Алиева, Т.С. Душина, О.Б. Макарова		Suplotova L.A., Alieva O.O., Dushina T.S., Makarova O.B.
РОЛЬ СТГ/ИФР-1 В ПРОЦЕССАХ СТАРЕНИЯ И РАЗВИТИИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	149	THE ROLE OF GH/IGF-1 IN THE AGING PROCESS AND THE DEVELOPMENT OF AGE-RELATED DISEASES
А.К. Ильющенко, Л.В. Мачехина, И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева		Ilyushchenko A.K., Machekhina L.V., Strazhesko I.D., Tkacheva O.N.
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS
ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ВЕРНИКЕ ПОСЛЕ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА	158	WERNICKE ENCEPHALOPATHY AFTER SLEEVE GASTRECTOMY
А.Е. Неймарк, С.Е. Лапшина, М.А. Молоткова		Neimark A.E., Lapshina S.E., Molotkova M.A.
БАРИАТРИЧЕСКИЙ ПАЦИЕНТ: В ЧЕМ ЗАЛОГ УСПЕХА? СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	163	BARIATRIC PATIENT: WHAT IS THE KEY TO SUCCESS? CASE FROM PRACTICE
Е.В. Ершова, Н.В. Фролкова, К.А. Комшилова, Н.В. Мазурина		Ershova E.V., Frolkova N.V., Komshilova K.A., Mazurina N.V.
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		CLINICAL PRACTICE GUIDELINES
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ» (ПРОЕКТ)	170	CLINICAL GUIDELINES 'HYPERPROLACTINEMIA' (DRAFT)
И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Л.К. Дзеранова, Е.Н. Андреева, Е.Н. Гринева, Е.И. Марова, Н.Г. Мокрышева, Е.А. Пигарова, С.Ю. Воротникова, Н.С. Федорова, А.С. Шутова, Е.Г. Пржиялковская, И.А. Иловайская, Т.И. Романцова, С.А. Догадин, Л.А. Суплотова		Dedov I.I., Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., Andreeva E.N., Grineva E.N., Marova E.I., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A., Vorotnikova S.Y., Fedorova N.S., Shutova A.S., Przhialkovskaya E.G., Ilovayskaya I.A., Romantsova T.I., Dogadin S.A., Suplotova L.A.

FACTORS INFLUENCING THE SEVERITY OF COVID-19 COURSE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN TASHKENT: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY



© Anna V. Alieva^{1*}, Abdulaziz A. Djalilov², Feruza A. Khaydarova¹, Anvar V. Alimov³, Dilovar Z. Khalilova¹, Vasila A. Talenova¹, Nasiba U. Alimova¹, Malika D. Aripova¹, Akida S. Sadikova¹

¹Republican Specialized Scientific-and-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Ya.Kh.Turakulov, Tashkent, Uzbekistan

²Westminster International University in Tashkent, Uzbekistan

³Tashkent city health department, Uzbekistan

BACKGROUND: Since the very first outbreak, scientists have been trying to determine the most critical pathogenetic mechanisms for the development of COVID-19 and related complications, analyze individual subpopulations of patients with chronic diseases and develop optimal tactics to combat not only the infection itself but also its acute and chronic complications.

AIM: to assess the COVID-19 course among patients with Type 1 and Type 2 DM.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective cohort study of Tashkent inhabitants, who had COVID-19 from April to December 2020, was performed. The data were obtained from the single electronic database of registered cases of COVID-19. All data were analyzed using a logistic regression in STATA 17.0 software. Further, the matched case-control study was performed for patients with type 2 DM and no DM based on age, gender, and BMI.

RESULTS: Of the 5023 analyzed subjects, 72.63% had no diabetes mellitus (DM), 4.24% had type 1 DM, 15.19% had type 2 DM, and 7.94% was diagnosed with DM during the COVID-19 infection. DM, overweight, and obesity were associated with severe COVID-19; the most significant risk of a severe course was found in persons with type 2 DM. The risk of a lethal outcome and the need for prescription of glucocorticoids did not show a significant association with diabetes in Tashkent. The clinical features of COVID-19 were more common in patients with type 2 DM, especially for shortness of breath, chest pain, and arrhythmia. The persons receiving SU have complained of dyspnea significantly more often than matched patients without DM. Metformin and DPP4i were the groups of drugs that were not associated with significantly increased risk of hospitalization of patients because of COVID-19. The matched case-control study did not reveal statistically significant differences in the disease course severity, need for hospitalization and glucocorticoids, and death depending on the glucose-lowering therapy preceding the onset of COVID-19.

CONCLUSION: Diabetes, age and overweight/obesity were associated with severe course of COVID-19 in Tashkent. There was no statistical difference in COVID-19 severity depending on initial glucose-lowering therapy.

KEYWORDS: diabetes mellitus; COVID19; metformin; insulin; complications; mortality.

COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ТАШКЕНТЕ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© А.В. Алиева^{1*}, А.А. Джалилов², Ф.А. Хайдарова¹, А.В. Алимов³, Д.З. Халилова¹, В.А. Таленова¹, Н.У. Алимова¹, М.Д. Арипова¹, А.С. Садикова¹

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. академика Я.Х. Туракулова, Ташкент, Узбекистан

²Международный Вестминстерский Университет в Ташкенте, Узбекистан

³Ташкентское городское управление здравоохранением, Узбекистан

Обоснование. С первой вспышки ученые пытаются определить наиболее важные патогенетические механизмы развития COVID-19 и его осложнений, проанализировать отдельные субпопуляции пациентов с хроническими заболеваниями и разработать оптимальную тактику ведения не только самой инфекции, но и ее острых и хронических осложнений.

Цель. Оценить течение COVID-19 среди пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование жителей Ташкента, перенесших COVID-19 с апреля по декабрь 2020 г. Данные были получены из единой электронной базы зарегистрированных случаев COVID-19. Данные были проанализированы при помощи одномерной и многомерной логистической регрессии с помощью программы STATA 17.0. Далее проведено исследование парных групп пациентов с СД и без СД соответствующего возраста, пола и индекса массы тела.

Результаты. Из 5023 проанализированных лиц 72,63% не имели СД, 4,24% страдали СД 1 типа, 15,19% имели СД 2 типа, у 7,94% СД был диагностирован во время COVID-19. СД, избыточный вес и ожирение были ассоциированы

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



с тяжелым течением COVID-19; наибольший риск тяжелого течения был обнаружен у пациентов с СД 2 типа. Риск летального исхода и необходимость назначения глюкокортикоидов не показали значимой связи с наличием диабета у жителей Ташкента. Пациенты с СД 2 типа отмечали более выраженные жалобы, особенно на одышку, боли в грудной клетке и аритмии. Лица, получавшие препараты сульфонилмочевины, жаловались на одышку значительно чаще, чем пациенты из сопоставимой группы без СД. Метформин и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 не были связаны со значительно повышенным риском госпитализации пациентов по причине COVID-19. Исследование парных групп не выявило статистически значимых различий в тяжести течения заболевания, необходимости госпитализации и назначения глюкокортикоидов, а также смерти в зависимости от сахароснижающей терапии, предшествовавшей возникновению COVID-19.

Заключение. Диабет, возраст и избыточный вес/ожирение были связаны с тяжелым течением COVID-19 у пациентов в Ташкенте. Статистической разницы в тяжести течения COVID-19 в зависимости от начальной глюкозоснижающей терапии выявлено не было.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; COVID-19; метформин; инсулин; осложнения; смертность.

ABSTRACT

The pandemic caused by the SARS-CoV2 virus has not spared any country in the world. Since the very first outbreak, scientists have been trying to determine the most critical pathogenetic mechanisms for the development of COVID-19 and related complications, analyze individual subpopulations of patients with chronic diseases and develop optimal tactics to combat not only the infection itself but also its acute and chronic complications [1–3]. The role of glucose-lowering therapy preceding COVID-19 in patients with known diabetes mellitus is still unclear.

The height of the first wave of COVID-19 in Uzbekistan fell in April 2020. Since that time, all new cases of viral infection have been registered and entered into a single digital database.

Based on the COVID-19 registered cases in the capital of Uzbekistan, Tashkent, from April to December 2020, we **AIMED** to analyze the course of COVID-19 among patients with type 1 and 2 diabetes living in Tashkent, including depending on the initial glucose-lowering therapy.

AIM OF THE STUDY

To assess the COVID-19 course among patients with Type 1 and Type 2 DM.

MATERIALS AND METHODS

Site and time of the study

Study site. Tashkent city health care department electronic database, 34 Tashkent city family polyclinics.

Time of the study. Data of patients who had COVID-19 from April to December 2020 was gathered in January–March, 2021.

Study populations

5023 Tashkent inhabitants were included into the study.

Inclusion criteria: having PCR-confirmed COVID-19 from April to December 2020. Exclusion criteria: other types of pneumonia or viral diseases without confirmation of COVID-19.

Sampling method from the study population (or several sampling methods from several study populations).

Of the total population, 4 cohorts of patients were studied: 3648 people without known diabetes, 213 patients with type 1 diabetes mellitus (DM), 763 with known type 2 DM, and 399 patients with DM newly diagnosed during the COVID-19.

Study design

This was a multicenter retrospective cohort study.

Methods

The data were obtained upon request from the Tashkent city health department from a single electronic database of registered cases of COVID-19. Data registration was carried out by emergency notification by family polyclinics at patients' places of residence at the time of illness. Data on the duration of hospitalization, the severity, and disease outcomes were obtained from outpatient cards and case histories.

COVID-19 was assessed as mild in the absence of febrile and respiratory symptoms and signs of pneumonia on CT; COVID-19 was assessed as moderate in presence of fever, respiratory symptoms, and CT signs of pneumonia; and severe COVID-19 was assessed with dyspnea with rapid breathing ≥ 30 breaths/min, blood oxygen saturation $\leq 93\%$ at rest, or arterial oxygen partial pressure (PaO₂)/inhaled oxygen fraction (FiO₂) ≤ 300 mmHg and pulmonary lesion on CT more than 50% developed within 24–48 hours.

Data on the received antihyperglycemic therapy, and the disease symptoms were obtained through telephone interviews after obtaining the respondents' consent to participate in the study. All data provided for further research were encrypted and depersonalized to preserve the confidentiality of information.

Statistical analysis

All data were analyzed using STATA 17.0 software. Quantitative data are shown in medians and interquartile ranges. Categorical data are shown as number of cases and in percentage of total in parenthesis.

In order to study the associations between age, weight, duration of diabetes, and existing glucose-lowering therapy and the severity of COVID-19 cases, the univariate logistic regression analysis was used.

Further, the matched case-control study was performed. Patients with type 2 DM were divided into groups based on gender, age, and BMI; for each case, patients without diabetes were identified with similar gender, age, and BMI. In total, 170 matched pairs were identified and analyzed.

Logistic regressions were used to identify odds ratios of the most common COVID-19 symptoms based on the type of diabetes.

Results are considered to be statistically significant at $p < 0.05$.

Ethical expert review

Ethics committee of the Republican Specialized Scientific-and-Practical Medical Centre of Endocrinology approved the study by protocol #1 on 07.01.2021.

STUDY RESULTS

Descriptive statistics

The main characteristics of the studied groups are shown in Table 1.

In all the studied groups, women insignificantly prevailed by number. The median age of people without diabetes was 34 while the median age of people with Type 2 diabetes was 61. Persons without diabetes were overall younger; the most senior age group comprises persons with type 2 DM. Regarding the body mass index (BMI): the lowest average BMI was in the group without DM, the highest — in the group with type 2 DM. It is notable that among the dataset with type 1 DM, a relatively significant proportion of 42.72% was overweight people, and 44.13% of type 1 DM patients had obesity of varying severity. That can be indirect evidence of inadequate glycemic control and the need for revision of insulin doses. 88.86% of patients with type 2 DM and 83.71% of patients with newly diagnosed DM had excess weight or obesity.

Concerning the disease duration, most people with DM suffered from the condition from a year to ten years (both for type 1 and type 2 DM).

Patients with type 2 DM concomitant cardiovascular diseases more often: a little less than a half of patients of this group had arterial hypertension, while one-third had ischemic heart disease.

Regarding the severity of the COVID-19 course, two-thirds of the patients without DM had a mild form of infection, and only about 5% had a severe course. 47.42% of patients with type 1 DM had a mild course, while moderate and severe courses were characteristic for type 2 DM and the newly diagnosed DM patients.

The null hypothesis that the pneumonia frequency between persons with type 2 DM or newly diagnosed DM and persons with type 1 DM or no DM is equal to zero is rejected, with a Z-statistic of 25.90 and p-value of <0.0001. The difference between the pneumonia frequency of persons with type 2 DM or newly diagnosed DM and persons with type 1 DM or no DM is statistically significant at all significance levels.

We have analyzed how the age, duration of diabetes, and degree of obesity affected the severity of the COVID-19 course (Table 2).

Despite the essential age difference between groups with type 2 DM and without DM, the age is essential in aggravation of COVID-19 severity remains in all the groups, except the group of persons with type 1 DM. Duration of the DM course is vital for a severe course of COVID-19, both with type 1 and type 2 DM.

For a more detailed assessment of the influence of age and BMI on the disease course, the univariate logistic regression was used (Table 3).

Thus, increase in age of the patient has a negative impact on the possibility of the mild course of the disease, except for patients with type 1 DM; it is noteworthy that in patients without DM and patients with newly revealed DM, OR values are identical (considering different confidence intervals),

while the influence of age in patients with type 2 DM is generally lower. Age has the most significant effect on the severity of the disease (1.065 for the whole sample); nevertheless, in patients with type 2 DM, this factor is almost half as high. It could be explained by the fact that in the group of patients with type 2 DM, the median age was significantly higher in comparison with the other groups, 61 years for patients with type 2 DM against 49 years for patients with type 1 DM, 47 years for patients with newly diagnosed DM, and 34 years for patients with no DM.

For BMI, a similar pattern is found with an increase in BMI in all the groups, except patients with type 1 DM, the probability of a mild course decreases, and the probability of a severe course of COVID-19 increases. In comparison with age, BMI has a more significant effect on disease severity. The role of increase in BMI in aggravating the course of COVID-19 is significant, starting from overweight: OR for overweight is 1.316 (95% of CI 1.004–1.726, $p=0.047$), for stage 1 obesity OR makes 3.871 (95% of CI 3.006–4.987, $p<0.0001$), for stage 2 obesity — 5.941 (3.968–8.895, $p<0.0001$) and stage 3 — 3.945 (1.322–11.734, $p=0.014$). However, when we analyzed the OR of overweight and obesity for the severe course of COVID-19 in patients with type 1 and type 2 DM, logistic regression did not show significant results. The possible reason is that DM (both type 1 and type 2) increases the risk of COVID-19 severity regardless of the body mass index. Indeed, the presence of DM played a significant role in the severity of COVID-19 (Table 4).

According to a matched case-control analysis with division by gender, age, and BMI among the studied groups, persons with type 2 DM needed hospitalization more often (OR 1.889; 95% of CI 1.163–3.133, $p=0.0088$) compared to patients without DM. While performing this study in gender groups separately, this pattern remained only in men: the relative risk of hospitalization was 2.750 (95% of CI 1.384–5.847, $p=0.0025$).

The matched case-control study did not reveal any statistically significant results regarding the severity of a course and outcomes.

Logistic regression for determining the factors of a severe course of COVID-19 revealed the following: among the factors that are responsible for the risk of a severe course of COVID-19, there are all types of diabetes (type 1 DM, type 2 DM, or newly revealed during the period of an acute disease course); the increased BMI (an increase in BMI by each 1 kg/m² showed the increased risk of a severe course of COVID-19 by 7.2%); age (the risk of a severe course of COVID-19 increased by 4.5% with every year of age); and presence of arterial hypertension (Table 5).

We analyzed the frequency of COVID-19 symptoms patients reported, depending on the presence and type of diabetes. A logistic regression was used for the analysis. Newly diagnosed diabetes was not considered in the analysis because of collinearity (Table 6).

Thus, for a group of persons without diabetes, the appearance of such clinical symptoms of COVID-19 as fever, cough, dyspnea, chest pain, diarrhea, loss of weight, headaches, and general weakness had fewer odds than in patients with diabetes.

Chances of loss of taste and sense of smell for patients with type 1 DM were higher than for patients without diabetes but lower than those with type 2 DM.

Table 1. Characteristics of the studied groups

	No diabetes (n=3648, 72.63%)	Type 1 DM (n=213, 4.24%)	Type 2 DM (n=763, 15.19%)	Newly diagnosed DM (n=399, 7.94%)
Gender, male/female	1670 (45.78%)/ 1978 (54.22%)	95 (44.60%)/ 118 (55.40%)	304 (39.84%)/ 459 (60.16%)	180 (45.11%)/ 219 (54.89%)
Median Age, years (Quartile 1–Quartile 3)	34 (27–45)	49 (39–56)	61 (54–68)	47 (36–57)
Median BMI, kg/m ² (Quartile 1–Quartile 3)	24.80 (22.41–27.68)	28.38 (26.25–30.94)	30.12 (26.57–33.22)	28.33 (25.48–31.25)
BMI 18–24,9 (% of population by type)	44.27%	13.15%	11.14%	16.29%
BMI 25–29,9 (% of population by type)	30.78%	42.72%	25.43%	36.59%
BMI 30–34,9 (% of population by type)	11.13%	30.05%	37.75%	29.57%
BMI 35–39,9 (% of population by type)	1.78%	3.76%	9.31%	4.51%
BMI ≥40 (% of population by type)	12.04%	10.32%	16.37%	13.04%
Diabetes duration				
<1 year		-	-	
1 to 5 years		83 (38.97%)	317 (41.55%)	
5 to 10 years		92 (43.19%)	335 (43.91%)	
>10 years		38 (17.84%)	111 (14.55%)	
Concomitant cardiovascular diseases				
Arterial hypertension	321 (8.80%)	29 (13.62%)	348 (45.61%)	69 (17.29%)
IHD	134 (3.67%)	14 (6.57%)	266 (34.86%)	37 (9.27%)
COVID-19 course				
Mild (n=2848, 56,7%)	2411 (66.09%)	101 (47.42%)	185 (24.25%)	151 (37.84%)
Moderate (n=1758, 35,0%)	1059 (29.03%)	88 (41.31%)	413 (54.13%)	198 (49.62%)
Severe (n=417, 8,3%)	178 (4.88%)	24 (11.27%)	165 (21.62%)	50 (12.54%)
Pneumonia				
No	2863 (78.48%)	116 (54.46%)	241 (31.59%)	185 (46.37%)
One-sided	431 (11.81%)	55 (25.82%)	191 (25.03%)	98 (24.56%)
Two-sided	354 (9.7%)	42 (19.72%)	331 (43.38%)	116 (29.07%)
Dexamethasone use	1141 (31.28%)	110 (51.64%)	543 (71.17%)	231 (57.89%)
Died	12 (0.33%)	1 (0.47%)	13 (1.70%)	2 (0.50%)
Symptoms of COVID-19				
Loss of taste and smell	1851 (50.74%)	122 (57.28%)	452 (59.24%)	163 (40.85%)
Fever	2872 (78.73%)	186 (87.32%)	669 (87.68%)	358 (89.72%)
Cough	2505 (68.67%)	170 (79.81%)	683 (89.52%)	297 (74.44%)
Dyspnea	760 (20.83%)	60 (28.17%)	353 (46.26%)	163 (40.85%)
Chest pain	489 (13.40%)	38 (17.84%)	252 (33.03%)	114 (28.57%)
Diarrhea	503 (13.79%)	54 (25.35%)	139 (18.22%)	73 (18.30%)
Noisea	1467 (40.21%)	141 (66.20%)	474 (62.12%)	135 (33.83%)
Vomiting	177 (4.85%)	12 (5.63%)	83 (10.88%)	26 (6.52%)
Weight loss	239 (6.55%)	15 (7.04%)	112 (14.68%)	41 (10.28%)
Headache	2924 (80.15%)	190 (89.20%)	704 (92.27%)	366 (91.73%)
General Weakness	2932 (80.37%)	175 (82.16%)	708 (92.79%)	349 (87.47%)
Tachycardia, arrhythmias	213 (5.84%)	16 (7.51%)	111 (14.55%)	20 (5.01%)

Chances of appearance of characteristic symptoms of COVID-19 in patients with diabetes, generally, were higher than in patients without diabetes. Moreover, patients with type 2 DM were more prone to display these symptoms than patients with type 1 DM, which can be explained by a more complicated pathogenetic basis of type 2 DM. The patients with type 1 DM only had higher chances of appearance of nausea than patients with type 2 DM.

Influence of the medicinal therapy received by patients with DM on the course and outcome of COVID-19.

Among patients with type 2 DM receiving analog insulin, the risk of developing pneumonia was 9.562 (95% of CI 1.276–71.665, $p=0.0019$).

The risk of a lethal outcome, the severity of COVID-19, and the need for dexamethasone prescription did not depend on the type of the received antihyperglycemic therapy.

Table 2. Descriptive statistics of age split into DM type by columns and severity of COVID by rows and diabetes duration in patients with type 1 and type 2 DM

Severity of COVID-19	All the cases (n=5023, 100%)	no DM (n=3648, 72.63%)	Type 1 DM (n=213, 4.24%)	Type 2 DM (n=763, 15.19%)	Newly diagnosed DM (n=399, 7.94%)
Median age (Quartile 1–Quartile 3)					
Mild	34.0 (26.0–46.0)	32.0 (25.0–42.0)	49.0 (41.0–57.0)	59.0 (50.0–65.0)	44.0 (31.0–53.0)
Moderate	45.0 (34.0–58.0)	39.0 (31.0–49.0)	48.0 (34.5–56.0)	61.0 (55.0–68.0)	46.0 (37.0–57.0)
Severe	59.0 (47.0–66.0)	51.0 (38.0–61.0)	52.0 (43.0–59.5)	64.0 (58.0–71.0)	62.0 (50.0–65.0)
Median diabetes duration (Quartile 1–Quartile 3)					
Mild	-	-	6.0 (3.0–9.0)	5.0 (3.0–7.0)	-
Moderate	-	-	5.5 (3.0–9.0)	5.0 (3.0–8.0)	-
Severe	-	-	7.0 (4.5–11.5)	6.0 (3.0–10.0)	-

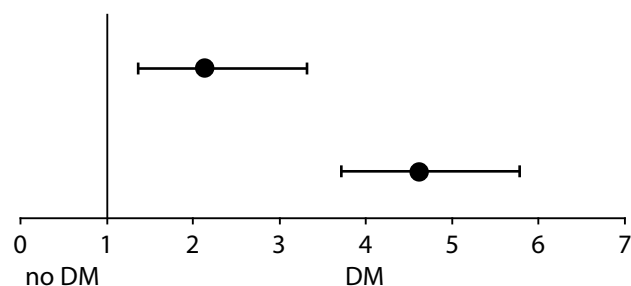
Table 3. Influence of age and BMI on the course of COVID-19 in patients with and without diabetes

Severity of COVID-19	All the cases (n=5023, 100%)	no DM (n=3648, 72.63%)	Type 1 DM (n=213, 4.24%)	Type 2 DM (n=763, 15.19%)	Newly diagnosed DM (n=399, 7.94%)
OR for age (95% CI)					
Mild	0.951 (0.947–0.955) $p<0.0001^*$	0.960 (0.955–0.965) $p<0.0001^*$	1.008 (0.985–1.031) $p=0.513$	0.967 (0.953–0.981) $p<0.0001^*$	0.961 (0.947–0.976) $p<0.0001^*$
Moderate	1.029 (1.025–1.033) $p<0.0001^*$	1.027 (1.022–1.033) $p<0.0001^*$	0.983 (0.960–1.005) $p=0.133$	1.003 (0.991–1.016) $p=0.605$	1.006 (0.993–1.020) $p=0.362$
Severe	1.065 (1.058–1.072) $p<0.0001^*$	1.061 (1.051–1.072) $p<0.0001^*$	1.026 (0.987–1.066) $p=0.181$	1.035 (1.018–1.052) $p<0.0001^*$	1.080 (1.053–1.109) $p<0.0001^*$
OR for BMI (95% CI)					
Mild	0.866 (0.853–0.879) $p<0.0001^*$	0.876 (0.859–0.893) $p<0.0001^*$	0.997 (0.926–1.074) $p=0.944$	0.956 (0.919–0.994) $p<0.05^*$	0.906 (0.859–0.955) $p<0.0001^*$
Moderate	1.099 (1.084–1.115) $p<0.0001^*$	1.109 (1.089–1.130) $p<0.0001^*$	0.984 (0.912–1.061) $p=0.676$	0.986 (0.955–1.022) $p=0.471$	1.050 (0.998–1.104) $p=0.055$
Severe	1.163 (1.136–1.191) $p<0.0001^*$	1.154 (1.114–1.195) $p<0.0001^*$	1.060 (0.927–1.212) $p=0.391$	1.080 (1.034–1.128) $p<0.01^*$	1.112 (1.030–1.199) $p<0.01^*$

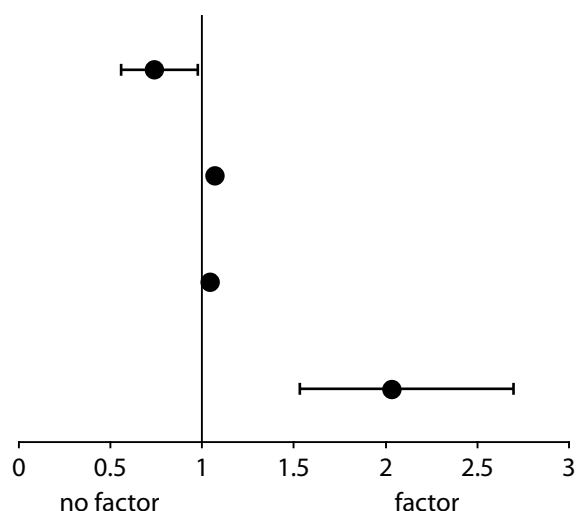
* — statistically significant.

Table 4. The odds ratio of a severe course of COVID-19 depending on the presence of DM and its type

Factor	OR	
Type 1 DM	2.127 (1.363–3.320) p=0.001	Type 1 DM
Type 2 DM	4.622 (3.716–5.748) p<0.0001	Type 2 DM

**Table 5.** The odds ratio of a COVID-19 severe course depending on the presence and severity of obesity and the DM presence

Factor	OR	
No DM	0.737 (0.558–0.975) p=0.032	No DM
BMI, kg/m ²	1.072 (1.044–1.101) p<0.0001	BMI, kg/m ²
Age, years	1.045 (1.035–1.055) p<0.0001	Age, years
Arterial hypertension	2.036 (1.534–2.702) p<0.0001	Arterial hypertension



Concerning the risk of hospitalization, the insulins or sulphonylurea (SU) therapy in patients with type 2 DM increased the chances of need for hospitalization, while OR for hospitalization of the patients taking analog insulins appeared an order of magnitude higher (21.72, 95% of CI 2.849–165.572) (Table 7).

For patients with type 1 DM, in the analysis of the dependence of COVID-19 course severity on type of the received insulin, OR of a severe course with receiving analog insulin was 21.128, SE 19.083, 95% CI 3.598–124.073, p=0.001. For human insulins, such results were not observed: OR 2.348, SE 1.931, 95% CI 0.468–11.774, p=0.300.

DISCUSSION

Representativeness of Samples

The sample is representative for the urban Uzbekistan population, based on the previous studies of diabetes epidemiology [4]. The generalizability of the study findings to the Republic population is possible taking into account the insignificantly lower prevalence of diabetes in rural areas.

Comparison with other publications

COVID-19 severity in patients with diabetes

From the earliest data that appeared in literature, the presence of DM significantly aggravated COVID-19 course severity. Thus, for example, in Wuhan, among 201 patients with confirmed COVID-19 pneumonia, there were

10.9% with diabetes. Besides, among the patients who had a history of acute respiratory distress syndrome (ARDS), DM patients were 19.0%, while among those who did not develop ARDS, DM patients made 5.1% [1].

In the Chinese research, the mortality rate was higher because of COVID-19 (16.7% against 0%, P=0.03), even given the absence of concomitant diseases among patients with DM. This research revealed that patients with DM have an emission of tissue damage enzymes, an uncontrollable inflammatory response, and hypercoagulation [5].

Another Chinese research reported high mortality among patients with DM (10.0% against 2.5%) and more frequent hospitalization to the intensive care unit (14.6% against 5.5%) in comparison with persons without DM [6].

In the English research of COVID-19 mortality, patients with DM made one-third of all people who died of COVID-19 (31.4% of the deceased were patients with type 2 DM, 1.5% were patients with type 1 DM). After adjustment for age, gender, nationality, and the region of residence, the ratio of chances of intrahospital mortality for type 1 DM amounted to 3.51 (95% of CI 3.16–3.90), for type 2 DM — 2.03 (1.97–2.09) [7].

The same authors analyzed risk factors of a lethal outcome from COVID-19 among patients with type 1 and type 2 DM of the English population. Weekly registration of lethal outcomes within 19 weeks of the analyzed period of the COVID-19 epidemic exceeded this indicator for the previous three years by 50.9% among patients with type 1 DM and by 64.3% among patients with type 2 DM. Among fatal cases of patients with DM, 62.3% occurred in persons with

cardiovascular diseases and 55.4% — in persons with eGFR lower than 60 ml/min/1.73 m². The factors increasing the risk of a lethal outcome for type 1 DM and 2 with COVID-19 were: male gender, advanced age, renal failure, non-Caucasian race ethnicity, a low socioeconomic status, previous history of stroke, and heart failure. In addition, in that research, a high level of HbA1c (higher than 10%) increased the risk of a lethal outcome (2.23, 95% CI 1.50–3.30, $p < 0.0001$ for type 1 DM and 1.61; 95% CI 1.47–1.77, $p < 0.0001$ for type 2 DM) for COVID-19.

Moreover, for type 2 DM, authors carried out a more profound analysis depending on the HbA1c level: The OR of lethal outcome was 1.22 (95% CI 1.15–1.30, $p < 0.0001$) at HbA1c from 7.6 to 8.9% and 1.36 (95% CI 1.24–1.50, $p < 0.0001$ at HbA1c from 9.0 to 9.9%.

Authors also showed a U-shaped dependence of mortality on BMI. The risk of a lethal outcome increased at BMI low-

er than 20 kg/m² and higher than 40 kg/m² (OR 2.45 (95% CI 1.60–3.75, $p < 0.0001$) and 2.33 (95% CI 1.53–3.56, $p < 0.0001$), for type 1 DM and 2.33 (2.11–2.56, $p < 0.0001$) and 1.60 (1.47–1.75, $p < 0.0001$) for type 2 DM respectively) [8].

In our research, there were no data on indicators of glycemic control. The risk of a lethal outcome and the need for prescription of glucocorticoids did not show a significant association with the presence of diabetes; however, patients with DM were more subject to a severe course of COVID-19, while the most significant risk of a severe course was found in persons with type 2 DM. Newly revealed DM was also associated with a severe course of the viral infection.

The COVID-19 course severity in our research was also associated with an increase in BMI. However, the U-shaped dependence was not noted due to our study's lack of persons with BMI lower than 18 kg/m².

Table 6. The frequency of COVID-19 symptoms depending on the presence of DM and its type

Symptom	OR (95% CI; p)		
	No DM	Type 1 DM	Type 2 DM
Loss of taste and smell $p < 0.0001^*$	1.491 (1.209–1.840) $p < 0.0001^*$	1.941 (1.386–2.719) $p < 0.0001^*$	2.104 (1.645–2.692) $p < 0.0001^*$
Fever $p < 0.0001^*$	0.424 (0.304–0.591) $p < 0.0001^*$	0.789 (0.470–1.323) $p = 0.369$	0.815 (0.553–1.202) $p = 0.302$
Cough $p < 0.0001^*$	0.753 (0.595–0.953) $p < 0.05^*$	1.358 (0.907–2.032) $p = 0.137$	2.932 (2.123–4.049) $p < 0.0001^*$
Dyspnea $p < 0.0001^*$	0.381 (0.307–0.472) $p < 0.0001^*$	0.568 (0.396–0.813) $p < 0.01^*$	1.247 (0.976–1.593) $p = 0.078$
Chest pain $p < 0.0001^*$	0.387 (0.305–0.491) $p < 0.0001^*$	0.543 (0.359–0.820) $p < 0.01^*$	1.233 (0.946–1.606) $p = 0.121$
Diarrhea $p < 0.0001^*$	0.714 (0.545–0.936) $p < 0.05^*$	1.517 (1.017–2.262) $p < 0.05^*$	0.995 (0.727–1.361) $p = 0.974$
Nausea $p < 0.0001^*$	1.315 (1.058–1.635) $p < 0.05^*$	3.830 (2.694–5.443) $p < 0.0001^*$	3.207 (2.488–4.134) $p < 0.0001^*$
Vomiting $p < 0.0001^*$	0.732 (0.478–1.119) $p = 0.150$	0.857 (0.423–1.734) $p = 0.667$	1.751 (1.107–2.769) $p < 0.05^*$
Weight loss $p < 0.0001^*$	0.612 (0.432–0.868) $p < 0.01^*$	0.662 (0.357–1.225) $p = 0.189$	1.502 (1.027–2.197) $p < 0.05^*$
Headache $p < 0.0001^*$	0.364 (0.253–0.525) $p < 0.0001^*$	0.745 (0.425–1.305) $p = 0.303$	1.076 (0.690–1.678) $p = 0.747$
General Weakness $p < 0.0001^*$	0.587 (0.431–0.798) $p < 0.01^*$	0.660 (0.417–1.044) $p = 0.076$	1.844 (1.232–2.762) $p < 0.01^*$
Tachycardia, arrhythmia $p < 0.0001^*$	1.175 (0.734–1.881) $p = 0.502$	1.539 (0.780–3.037) $p = 0.214$	3.226 (1.971–5.280) $p < 0.0001^*$

* — statistically significant

Table 7. OR for hospitalization in type 2 DM patients depending on the glucose-lowering therapy

Group of glucose-lowering therapy		OR for hospitalization	
Human insulins	3.248 (1.790–5.593) $p < 0.001^*$	Human insulins	
Analog insulins	21.720 (2.849–165.572) $p < 0.01^*$	Analog insulins	
Sulphonylurea	1.897 (1.045–3.444) $p < 0.05^*$	Sulphonylurea	
Metformin	0.847 (0.486–1.475) $p = 0.557$	Metformin	
DPP4i	3.994 (0.994–16.039) $p = 0.051$	DPP4i	

* — statistically significant

Glucose-lowering therapy preceding COVID-19 in patients with diabetes and its effect on COVID-19 outcomes

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, the recommendations on antihyperglycemic therapy came down to cancellation of the tableted drugs — metformin due to the risk of a lactic acidosis development, iSGLT2 due to the risk of euglycemic ketoacidosis [9–13].

However, in actual practice, the use of any glucose-lowering drugs was not associated with the deterioration of the COVID-19 course [14].

Studies aimed to analyze the influence of the antihyperglycemic therapy preceding COVID-19 on the viral infection outcomes have already been conducted since the beginning of the pandemic.

A group of Korean scientists [15] carried out the analysis of the database of national insurance service that represents the system of social insurance of the whole country. The retrospective analysis of patients with type 2 DM was carried out from January 2019 to December 2019, depending on the received antihyperglycemic therapy. Five thousand four hundred seventy-three patients with COVID-19 were analyzed in total. The data were analyzed until an outcome — death or discharge from the hospital. Of them, 495 patients had type 2 DM. Patients with type 2 DM were older (34.5% are 70 and older than persons without DM — 8.2%); there were more male patients (56.4% against 43.4%). 18.6% of the patients received insulin, 49.1% — metformin, 34.9% — DPP4i.

On outcomes, there was no significant difference depending on the oral glucose-lowering drug and their combination with insulin (except for arterial hypertension, myocardial infarction, kidney diseases, and use of antiviral drugs and antipyretics).

Another group of Korean scientists [16] did not find any interrelation between medicamentous therapy (insulin, SU, metformin, DPP4i, iSGLT2, or RAS inhibitors) and disease severity or lethal outcomes in patients with DM and COVID-19,

either. The authors used a multivariate logistic regression with adjustment by age, gender, and presence of concomitant diseases. Two hundred thirty-five patients with DM were studied.

The first prospective research of outcomes of coronavirus and diabetes (CORONADO), where 1317 patients with COVID-19 and diabetes were observed, did not reveal any influence of antihyperglycemic therapy on outcomes (a trachea intubation and lethal outcome — the primary outcome, a lethal outcome on the 7th day — the secondary outcome). In the unadjusted analysis, the authors revealed a more minor frequency of lethal outcomes among the patients taking metformin before hospitalization (OR 0.59; 95%CI 0.42–0.84); however, while carrying out the multivariate analysis, a reliable difference in the outcomes was not obtained [17].

Insulin

In actual practice, among patients with DM, Cariou B et al. studied the influence of the antihyperglycemic therapy preceding COVID-19 on outcomes. Using insulin did not affect the risk of a lethal outcome [18].

In our research, using insulin — both human and analogs — did not affect the risk of lethal outcomes, although significantly increased the risk of hospitalization due to COVID-19.

Metformin

Concerning the first line of all current recommendations on DM treatments, some researchers write that they did not find any positive effects of the metformin preceding COVID-19 on the mortality or severity of the viral infection course [16, 18–21] (Table 8).

In the study by Gao Y et al. published in 2020 [22] on 110 patients with DM and COVID-19, the patients taking metformin had a higher percent of life-threatening complications (28.6% against 7.4%, $p = 0.004$) in comparison with patients taking other glucose-lowering drugs. The infection

course severity was also higher among the patients taking metformin and higher glycemic and lactate dehydrogenase values on their admission to the hospital. In this regard, the authors recommend canceling metformin to patients upon their hospitalization with COVID-19. In our opinion, it is important to note that in the groups observed by the authors, there were more accompanying conditions — arterial hypertension and dyslipidemia. Also, there were life-threatening complications associated with the initial disease among the persons in the group receiving metformin. However, a statistically reliable difference among the groups was not found.

Nevertheless, most studies report a significant decline in mortality in the patients taking metformin, although Bramante and Jiang report a decline in mortality only among women [17, 23–28].

In mid-2020, Chinese authors from Wuhan [29] published results of a retrospective analysis of clinical data of the general Wuhan hospital where they concluded that the use of metformin by patients with type 2 DM significantly reduced the COVID-19 death rate. For insulin, acarbose, and a sulphonylurea, such reliability was not found, even though the patients taking metformin had a significantly higher level of glycated hemoglobin (9.23 ± 2.27) compared to those not taking metformin (7.46 ± 1.49), $p = 0.0032$. It should be noted that in this research, only 37 patients of 131 studied were taking metformin, 26 used insulin, 22 — SU, and 38 used acarbose.

Five observation researches included in the meta-analysis [30–33] showed that with taking metformin, sepsis's mortality was significantly lower compared to those patients who did not take metformin (OR of 0.59; 95% CI 0.43–0.79, $p = 0.001$). Observation of patients with COPD taking metformin showed that the risk of a lethal outcome in these patients was significantly lower than the patients who were not taking metformin throughout the 6.2 years of observation (HR 0.30; 95% of CI, 0.10–0.93).

A decrease in the frequency of development of ARDS in patients taking metformin as antihyperglycemic therapy before COVID-19 infection [26] is also revealed.

Cariou B. et al. [18] report that metformin use significantly reduced death probability (OR 0.38, 95%DI 0.17–0.87, $p < 0.0221$). Mortality among the patients receiving metformin was 11%, which corresponded to overall mortality figures, whereas among the patients who were not receiving metformin, the mortality rate was 23%.

Moreover, this effect of metformin on the mortality remained after excluding from the analysis the persons with end-stage CKD and heart failure that are contraindications to prescribing metformin and did not depend on the weight or HbA1c. It follows the study results of the authors who concluded that long-term glycemic control does not influence outcomes of COVID-19 [18].

Perhaps, such effect of metformin is due to its antithrombotic [34, 35] and anti-inflammatory effect [36, 37], while in the pathogenesis of life-threatening complications of COVID-19, it is hypercoagulation and a cytokine storm that are of great importance [24].

Cheng X. et al. [27], on a cohort of 1213 patients with type 2 DM and COVID-19, showed that prolonged taking metformin was associated with a decrease in the frequency of development of heart failure (for 41%) and inflammation in COVID-19. At the same time, the authors did not find a difference concerning lethal outcomes among the patients who were and were not taking metformin. Regarding lactic acidosis, an increase in the frequency of its development in patients with a decrease in eGFR below 60 ml/min./1.73 m² was noted.

In our research, the use of metformin had only relative advantages because it is the only group of drugs that had no significantly increased risk of hospitalization of patients because of COVID-19. Concerning severity and outcomes of the disease, the use of metformin in our study had no advantages for patients with diabetes.

Table 8. Observation Studies of the Influence of Metformin on COVID-19 Outcomes in Diabetes.

Source	OR (95%CI)/ HR (95% CI)	Advantages of metformin use
All-cause mortality among the patients using and not using metformin		
Philipose [20]	1.39 (0.84–2.16)	no advantages
CORONADO [18]	0.59 (0.42–0.84)	no advantages
Abu_Jamous [23]	0.19 (0.05–0.70)	Advantages within 21 days after COVID-19 diagnosing
Crouse [24]	0.33 (0.13–0.84), $p = 0.02$	Decrease in mortality by 3 times
Bramante [25]	0.76 (0.60–0.96), $p = 0.02$	The risk of death is 24% lower
Jiang [26]	0.48 (0.13–1.74), $p = 0.26$	no advantages
Cheng [27]	1.65 (0.71–3.86), $p = 0.25$	no advantages
Wargny [28]	0.65 (0.45–0.93)	Reduction of risk of mortality by 33%
Risk of ARDS and HF		
Jiang [26]	0.18 (0.05–0.62), $p = 0.007$	Reduction of ARDS risk by 84% in women
Cheng [27]	0.59 (0.41–0.83), $p = 0.003$	41% reduction of HF

ARDS — acute respiratory distress syndrome, HF — heart failure, OR — odds ratio, HR — hazard ratio, CI — confidence interval

Sulphonylurea drugs (SU)

The structural similarity to antibiotics of a sulfonamide row allows assuming advantages of using SU in respect of bacterial pneumonia, especially it the drugs of the senior generation [38].

Dalan R. et al. [39] did not show any reliable differences in risk of mechanical ventilation or hospitalization to ICU among the patients taking SU. In our opinion, it is crucial to consider that 88% of all patients with DM in this study used metformin; therefore, it was not possible to exclude or study the role of SU alone.

The CORONADO study revealed neither the negative nor positive influence of SU on outcomes in 7 and 28 days of hospitalization [18, 28], as well as in our study.

DPP4i

Many studies aim to assess the role of DPP4i, as many works reported that coronaviruses of SARS-CoV and MERS-CoV get into a cell binding to the DPP4i enzyme [40, 41]. Therefore there were ideas that DPP4i use may enhance the risk of infection of COVID-19.

Several retrospective studies with a number of patients from 85 to 3351 did not reveal any positive or negative influence of DPP4i for COVID-19 outcomes: concerning the all-cause mortality [18, 19], mortality [16, 42], deterioration in the severity of COVID-19 [16] and need of hospitalization to ICU and trachea intubation [18, 21, 42].

Dalan R. et al. [39] reported the 4-fold increase in the risk of hospitalization to ICU among the persons taking DPP4i (OR 4.07; 1.42–11.66, $p=0.009$). However, the study included only 76 patients with type 2 DM, 27 taking DPP4i.

Two retrospective studies, two case series, and one prospective study (CORONADO, the final analysis) report the positive influence of DPP4i on COVID-19 outcomes — a decrease in the general mortality.

Our study did not find data on any advantages of DPP4i on severity and outcomes of COVID-19.

Clinical significance of results

Our study showed that DM, especially type 2 DM, overweight and obesity is associated with severe COVID-19, so, having early vivid clinical features of the COVID-19, patients with type 2 diabetes, overweight and obesity should be thoroughly followed up after the first signs of the viral infection. All glucose-lowering drugs except Metformin were associated with significantly increased risk of hospitalization of patients because of COVID-19. We believe that metformin should stay the first line therapy for type 2 DM.

POSITIVE SIDES OF RESEARCH.

As far as the authors are aware, this work provides the first data on the analysis of features of a course of COVID-19 among patients with type 1, type 2, and newly diagnosed DM in Uzbekistan. The study covers the significant population of the city of Tashkent representative for the whole country.

Study limitations

Data collection was carried out based on out-patient cards, extracts from clinical records, and telephone interviewing that reduces the quality of collected information and can bear subjective judgment from the interviewed patients.

Based on this sample, we could not reveal significant distinctions of influence of various drug use on severity of the disease and manifestation of symptoms.

Also, in the matched case-control analysis, we did not consider data of patients taking analog insulin and DPP4i because of the small data for the analysis.

The anthropometrical parameters used to calculate BMI (growth and weight) were also collected based on medical documentation.

In our study, there were no data on the use of GPP-1ra, and only one patient used SGLT2i; therefore, these groups of drugs were not analyzed.

Also, we had no data on glycemic control, achievement of target levels of lipids, and blood pressure that could also affect the analysis results.

Data on the existence of chronic complications of DM in groups of patients with type 1 and type 2 DM were missing.

CONCLUSION

Thus, DM, overweight and obesity was associated with severe COVID-19, the most significant risk of a severe course was found in persons with type 2 DM. The risk of a lethal outcome and the need for prescription of glucocorticoids did not show a significant association with the presence of diabetes in Tashkent. The clinical features of COVID-19 were more pronounced in patients with type 2 DM, especially for shortness of breath, chest pain, and arrhythmia. The persons receiving SU have complained of a dyspnea significantly more often than matched patients without DM. Metformin was the only group of drugs that was not associated with significantly increased risk of hospitalization of patients because of COVID-19. The matched case-control study did not reveal statistically significant differences in the disease course severity, need for hospitalization and glucocorticoids, and death depending on the glucose-lowering therapy preceding the onset of COVID-19.

Diabetes, age, and overweight/obesity were associated with severe course of COVID-19 in Tashkent. There was no statistical difference in COVID-19 severity depending on preceding glucose lowering therapy, while metformin and DPP4i were the groups of drugs that were not associated with significantly increased risk of hospitalization of patients because of COVID-19.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. This study was funded by the grant by the Ministry of Innovation of the Republic of Uzbekistan A-CC-2021-139.

Conflict of interest. Authors declare no potential conflict of interest relevant to this article.

Author's contributions. A.V. Alieva: study conception, statistical analysis, article writing; A.A. Djalilov: study conception, statistical analysis, article writing; F.A. Khaydarova: data gathering, article writing; A.V. Alimov: data gathering, article writing; D.Z. Khalilova: data gathering, article writing; V.A. Talenova: data gathering, article writing. N.U. Alimova: data gathering, article writing, M.D. Aripova: data gathering, article writing, A.S. Sadikova: data gathering, article writing

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or conscientiousness of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metabol.* 2012;16(S1):S27-S36. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.94253>
- Peleg Y, Weeraratna T, McCarthy JS, Davis T. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23(1):3-13. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.682>
- Alieva AV, Ismailov SI, Rahimova GN. Epidemiology of diabetes and prediabetes in Uzbekistan: Screening results. *Health Sci J.* 2018;12(6):609. doi: <https://doi.org/10.21767/1791-809X.1000609>
- Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(7). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;(55):2000547.
- Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):813-822. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
- Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):823-833. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)
- Singh AK, Singh R, Saboo B, Misra A. Non-insulin anti-diabetic agents in patients with type 2 diabetes and COVID-19: A critical appraisal of literature. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2021;15(1):159-167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.026>
- Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):211-212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.002>
- Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546-550. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
- Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):303-310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
- Sinclair A, Dhatariya K, Burr O, et al. Guidelines for the management of diabetes in care homes during the Covid-19 pandemic. *Diabet Med.* 2020;37(7):1090-1093. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14317>
- Singh AK, Khunti K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: a narrative review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108266. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108266>
- You JH, Lee SA, Chun SY, et al. Clinical outcomes of COVID-19 patients with type 2 diabetes: A population-based study in Korea. *Endocrinol Metab.* 2020;35(4):901-908. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.787>
- Kim MK, Jeon JH, Kim SW, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with moderate-to-severe coronavirus disease 2019 infection and diabetes in Daegu, South Korea. *Diabetes Metab J.* 2020;44(4):602-613. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0146>
- 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>
- Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;63(8):1500-1515. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
- Chen Y, Yang D, Cheng B, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1399-1407. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0660>
- Philipose Z, Smati N, Wong CSJ, et al. Obesity, old age, and frailty are the true risk factors for COVID-19 mortality and not chronic disease or ethnicity. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20156257>
- Izzi-Engbeaya C, Distaso W, Amin A, et al. Severe COVID-19 and diabetes e a retrospective cohort study from three London 2 teaching hospitals. *medRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.07.20160275>
- Gao Y, Liu T, Zhong W, et al. Risk of metformin in type 2 diabetes patients with COVID-19: a preliminary retrospective report. *Clin Transl Sci.* 2020;13(6):1055-1059. doi: <https://doi.org/10.1111/cts.12897>
- Abu-Jamous B, Anisimovich A, Baxter J, et al. Associations of comorbidities and medications with COVID-19 outcome: a retrospective analysis of real-world evidence data. *medRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.20.20174169>
- Crouse AB, Grimes T, Li P, et al. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.600439>
- Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. *Lancet Heal Longev.* 2021;2(1):e34-e41. doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30033-7](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30033-7)
- Jiang N, Chen Z, Liu L, et al. Association of metformin with mortality or ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;173(1):108619. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108619>
- Cheng X, Liu Y-M, Li H, et al. Metformin is associated with higher incidence of acidosis, but not mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;32(4):537-547.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.08.013>
- Wargny M, Potier L, Gourdy P, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia.* 2021;64(4):778-794. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05351-w>
- Li J, Wei Q, Li WX, et al. Metformin use in diabetes prior to hospitalization: Effects on mortality in Covid-19. *Endocr Pract.* 2020;26(10):1166-1172. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2020-0466>
- Liang H, Ding X, Li L, et al. Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Crit Care.* 2019;23(1):50. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2346-4>
- Zhang M, He J. Impacts of metformin on tuberculosis incidence and clinical outcomes in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(2):149-159. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02786-y>
- Mendy A, Gopal R, Alcorn JF, Forno E. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology.* 2019;24(7):646-651. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.13486>
- Ho T-W, Huang C-T, Tsai Y-J, et al. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2019;20(1):69. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1035-9>
- Grant PJ. The effects of metformin on the fibrinolytic system in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Metab.* 1991;17(1Pt2):168-173.
- Xin G, Wei Z, Ji C, et al. Metformin uniquely prevents thrombosis by inhibiting platelet activation and mtDNA release. *Sci Rep.* 2016;6(1):36222. doi: <https://doi.org/10.1038/srep36222>
- Cameron AR, Morrison VL, Levin D, et al. Anti-Inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circ Res.* 2016;119(5):652-665. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308445>
- Tsoyi K, Jang HJ, Nizamutdinova IT, et al. Metformin inhibits HMGB1 release in LPS-treated RAW 264.7 cells and increases survival rate of endotoxaemic mice. *Br J Pharmacol.* 2011;162(7):1498-1508. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01126.x>
- Hughes WT, Smith-McCain BL. Effects of sulfonylurea compounds on pneumocystis carinii. *J Infect Dis.* 1986;153(5):944-947. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/153.5.944>

39. Dalan R, Ang LW, Tan WY, et al. The association of Hypertension and Diabetes Pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(3):e48-e51. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa098>. pvaa098
40. Yuan Y, Qi J, Peng R, et al. Molecular basis of binding between Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus and CD26 from seven bat species. *J Virol*. 2020;94(5):e01387-19. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01387-19>
41. Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251-254. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12005>
42. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, et al. Exposure to dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and COVID-19 among people with type 2 diabetes: A case-control study. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(10):1946-1950. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14097>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Алиева Анна Валерьевна [Anna V. Alieva, MD]**; адрес: Республика Узбекистан, 100125, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, д. 56 [address: 56, M. Ulugbek str., 100125, Tashkent, Uzbekistan]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-4494>; Researcher ID: AAK-1734-2020; Scopus Author ID: 57222066832; eLibrary SPIN: 5700-6089; e-mail: annaalieva@yahoo.com

Джалилов Абдулазиз Абдулахатович [Abdulaziz A. Djalilov, MBA in Finance, MS in International Economic Relations]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2865-5186>; e-mail: a.djalilov@wiut.uz

Хайдарова Феруза Алимовна, д.м.н., профессор [Feruza A. Khaydarova, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0926-0306>; e-mail: alimovna@mail.ru

Алимов Анвар Валиевич, д.м.н., профессор [Anvar V. Alimov, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8422-9803>; e-mail: endocrin@uzsci.net

Халилова Диловар Захириддиновна [Dilovar Z. Khalilova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4121-4462>; e-mail: delaver92@mail.ru

Таленова Василя Абдикаримовна [Vasila A. Talenova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4121-4462>; e-mail: msbekzus@gmail.com

Алимова Насиба Усмановна, PhD [Nasiba U. Alimova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2809-9834>; e-mail: nasiba_ali@mail.ru

Арипова Малика Дильшадовна, MD [Malika D. Aripova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4683-1435>; e-mail: Dr.Aripova@yandex.ru

Садикова Акида Саттаровна, PhD [Akida S. Sadikova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4708-0306>; e-mail: akidahon@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Алиева А.В., Джалилов А.А., Хайдарова Ф.А., Алимов А.В., Халилова Д.З., Таленова В.А., Алимова Н.У., Арипова М.Д., Садикова А.С. COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом в Ташкенте: ретроспективное когортное исследование // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №2. — С. 92-103. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12801>

TO CITE THIS ARTICLE:

Alieva AV, Djalilov AA, Khaydarova FA, Alimov AV, Khalilova DZ, Talenova VA, Alimova NU, Aripova MD, Sadikova AS. Factors influencing the severity of COVID-19 course for patients with diabetes mellitus in tashkent: a retrospective cohort study. *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):92-103. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12801>

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ОСТЕОАРТРОЗА И ИНСОМНИИ



© Д.Р. Шодиев*, В.И. Звягина, М.Н. Рябова, М.Н. Дмитриева

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

Обоснование. В настоящее время остеоартроз (ОА) считается полиэтиологическим заболеванием, где на основе ведущей роли конкретного фактора риска выделяют несколько фенотипов. Предполагается, что каждому клиническому фенотипу соответствуют свойственные только ему фундаментальные изменения со стороны различных органов и систем. Современные экспериментальные доказательства хондро-остеогенной активности позволяют рассматривать мелатонин в качестве потенциального лекарственного средства при различных видах костно-суставной патологии.

Цель. Изучить клиничко-биохимические изменения и эффекты препарата мелатонина при метаболическом фенотипе ОА и инсомнии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты с метаболическим фенотипом ОА и здоровые добровольцы. У испытуемых проводился сбор жалоб и анамнеза, а также общеклинический и ортопедический осмотр. В сыворотке крови определяли маркеры костно-хрящевого метаболизма. Пациентам было предложено ответить на вопросы клинических шкал по оценке качества сна, функционального состояния суставов и качества жизни.

Результаты. В исследовании приняли участие 36 пациентов. Участники были разделены на 3 группы: группа здоровых пациентов — пациенты без суставной патологии, нарушений качества сна с нормальным индексом массы тела; контрольная группа — больные с метаболическим фенотипом ОА, инсомнией и базовым лечением 30 дней; опытная группа — больные с метаболическим фенотипом ОА и инсомнией, в базовое лечение которых включен препарат мелатонина (Мелаксен®) в дозировке 3 мг 30 дней. По результатам скрининга на выявление инсомнии среди пациентов с метаболическим фенотипом ОА отмечались статистически значимые инсомнологические нарушения по сравнению с группой здоровых пациентов, а также значимые различия по критериям боли, симптомов, активности и качества жизни в целом по шкалам KOOS и SF-36. Наблюдались статистически значимые различия между исходными уровнями кислой фосфатазы (КФ), костного изофермента щелочной фосфатазы (КЩФ) и кальция (Ca) контрольной и опытной группы в сравнении с группой здоровых пациентов. Корреляционный анализ показал умеренные корреляционные связи между клиническими и биохимическими показателями пациентов групп метаболического фенотипа ОА. После проведенного лечения отмечались повышение уровня Ca ($p=0,002$), уменьшение активности КФ ($p=0,016$) и КЩФ ($p=0,002$) у пациентов опытной группы в сравнении с пациентами группы контроля. В опытной группе наблюдалось более выраженное уменьшение болевого синдрома (P) ($p=0,003$), симптомов (S) ($p=0,009$), увеличение уровня повседневной активности (A) ($p=0,006$), общего суммарного показателя (Sum) ($p=0,002$) шкалы KOOS и физического компонента здоровья шкалы SF-36. Также выявлено улучшение качества сна по всем шкалам в сравнении с группой контроля. В контрольной группе наблюдалось только уменьшение симптомов (S) ($p=0,04$) шкалы KOOS, а проблемы с качеством и количеством сна оставались на прежнем уровне.

Заключение. У пациентов с наиболее выраженными показателями клинических проявлений ОА наблюдались более активные процессы костного ремоделирования. Чем выше уровень маркеров костной резорбции, тем больше выраженность клинического течения у пациентов с метаболическим фенотипом ОА, а качество сна в целом хуже. Добавление в схему лечения препарата мелатонина было связано с уменьшением активности в сыворотке крови КЩФ, КФ, повышением уровня кальция, а также с улучшением сна и клинического течения ОА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; остеоартроз; метаболический фенотип; маркеры костно-хрящевого метаболизма; мелатонин.

CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES AND THEIR CORRECTION IN PATIENTS WITH METABOLIC PHENOTYPE OF OSTEOARTHRITIS AND INSOMNIA

© Dmitry R. Shodiev*, Valentina I. Zvyagina, Margarita N. Ryabova, Mariya N. Dmitrieva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

BACKGROUND: Currently, OA is considered a polyetiological disease, where several phenotypes are distinguished based on the leading role of a specific risk factor. It is assumed that each clinical phenotype corresponds to its own fundamental changes in various organs and systems. Modern experimental evidence of chondro-osteogenic activity allows us to consider melatonin as a potential drug for various types of osteoarticular pathology.

AIM: To study clinical and biochemical changes and effects of melatonin in the metabolic phenotype of OA and insomnia.

MATERIALS AND METHODS: The study involved patients with a metabolic phenotype of OA and healthy volunteers. The subjects were collected complaints and anamnesis, as well as general clinical and orthopedic examination. In the blood serum,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



markers of bone and cartilage metabolism were determined. Patients were asked to answer the questions of clinical scales to assess the quality of sleep, the functional state of the joints and quality of life.

RESULTS: The study involved 36 patients. Participants were divided into 3 groups: group health patients — patients without articular pathology, sleep quality disorders and normal body mass index; control group- patients with metabolic phenotype of OA, insomnia and basic treatment for 30 days; experimental group — patients with a metabolic phenotype of OA and insomnia, whose basic treatment included melatonin (Melaxen®) at a dosage of 3 mg for 30 days. Statistically significant differences were observed between the initial levels of acid phosphatase (AP), bone isoenzyme alkaline phosphatase (ALP) and calcium (Ca) in the control and experimental groups. According to the results of screening for the detection of insomnia among patients with the metabolic phenotype of, there were statistically significant insomniological disorders compared to the group health patients, as well as significant differences in terms of pain, symptoms, activity and quality of life in general according to the KOOS and SF-36 scales. Correlation analysis showed moderate correlations with biochemical parameters in patients with OA metabolic phenotype groups. After the treatment there was a certain increase in the level of Ca and a decrease in the activity of ALP and AP in patients of experimental group in comparison with patients of control groups. There was a positive trend in the range of criteria of the KOOS and SF-36 scale in experimental groups, pronounced decrease in pain syndrome (P), symptoms (S) and an increase in the levels of daily activity (A) and the total indicator (Sum) in comparison with patients of control groups. Also as improved sleep quality on all scales in comparison with the control group. In control group, problems with the quality and quantity of sleep remained at the same level.

CONCLUSION: In patients with the most pronounced indicators of clinical manifestations of OA, more active processes of bone remodeling. The higher the level of bone resorption markers, the greater the severity of the clinical course in patients with osteoarthritis, and the worse the quality of sleep in general. The addition of melatonin to the treatment regimen was associated with a decrease in serum activity of the bone isoenzyme of alkaline phosphatase, acid phosphatase, an increase in calcium levels, as well as with an improvement in sleep and clinical symptoms OA.

KEYWORDS: obesity; osteoarthritis; metabolic phenotype; markers of bone and cartilage metabolism; melatonin.

ОБОСНОВАНИЕ

Число больных остеоартрозом (ОА) будет увеличиваться по мере роста продолжительности жизни мирового населения, а поскольку старение влияет на прогрессирование заболевания, то проявления ОА с возрастом становятся более серьезными. Распространенность ОА с преимущественным вовлечением в процесс крупных суставов на территории Российской Федерации составляет 13% [1]. По данным ряда других Европейских эпидемиологических исследований, она колеблется от 2,0 до 42,4% при использовании для диагностики клинических критериев, от 16,3 до 33,0% — рентгенологических критериев и от 1,5 до 15,9% — при комбинации клинических и рентгенологических критериев [2]. Распространенность ОА суставов различной локализации отличается в зависимости от изучаемой популяции, эпидемиологического метода и особенностей диагностических критериев. Однако ее объединяют схожие клинические проявления в виде боли и потери функции суставов, а существующие методы лечения позволяют лишь замедлить и отсрочить прогрессирование ОА. В настоящее время ОА считается заболеванием с несколькими различными клиническими фенотипами: посттравматический, болевой, связанный со старением, генетический и ОА, ассоциированный с метаболическим синдромом [3]. Фенотип ОА можно представить как набор наблюдаемых признаков (этиологических факторов, факторов риска), которые могут идентифицировать и охарактеризовать подгруппу в определенной популяции. За каждым клиническим фенотипом скрываются фундаментальные изменения со стороны различных органов и систем. До недавнего времени основное внимание в изучении обменных процессов при ОА уделялось функции хряща, однако все больший интерес сосредотачивается на биохимии субхондральной кости, ее микроархитек-

тоники и сигнальной функции. Взаимосвязанные обменные процессы хряща с подлежащей костью являются необходимым условием их нормального функционирования, которое при ОА нарушается, что характеризуется аномальными процессами ремоделирования.

Гомеостаз костно-хрящевой ткани регулируется анаболическими и катаболическими путями, а управляющий контроль отводится эндокринной системе, где определенное значение имеет гормон шишковидной железы — мелатонин. Мелатонин проявляет регуляторные свойства, связываясь со специфическими рецепторами (MT-1 и MT-2) и далее через внутриклеточные мишени выступает в качестве регулятора клеточных функций [4]. В хрящевой ткани мелатонин препятствует ее деградации и последующей сосудистой инвазии, а недавние эксперименты *in vitro* показали ингибирование остеокластогенеза и антирезорбтивную активность мелатонина [5]. Показано, что костная масса значительно уменьшается после пинеалэктомии [6], а терапия мелатонином снижает риск развития остеопороза и нормализует процессы костного ремоделирования при экспериментальном рассеянном склерозе [7]. Ряд исследований показывают нарушения в суточной секреции мелатонина у пациентов с избыточным весом, а изменения его базального уровня рассматриваются как основная причина гормонально-метаболических нарушений [8, 9], что потенциально может сопровождаться изменением метаболизма костно-хрящевой ткани. Но успехи положительного влияния мелатонина в экспериментальных условиях *in vitro* или животных моделях объясняются более высокими дозировками препарата, а его применение и изучение биохимических изменений при метаболическом фенотипе ОА является неизученным. Поэтому использование мелатонина в качестве дополнительного компонента лечения может рассматриваться как потенциальный терапевтический вариант при ОА.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-биохимические изменения и эффекты препарата мелатонина при метаболическом фенотипе ОА в сочетании с инсомнией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения: г. Рязань.

Время исследования: декабрь 2020–сентябрь 2021 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Две популяции: пациенты с метаболическим фенотипом ОА и инсомнией; здоровые пациенты без суставной патологии, серьезных нарушений качества сна с нормальным индексом массы тела. Настоящее исследование является продолжением работы по изучению метаболического фенотипа ОА и разделено по отдельным исследуемым вопросам, отражающим данные одной и той же выборки пациентов [10].

Популяция 1: «пациенты с метаболическим фенотипом ОА и инсомнией».

Критерии включения. Диагноз «ОА коленного сустава» устанавливался согласно критериям Европейской коллегии ревматологов (EULAR) 2010 г. [11]. Наличие критериев метаболического синдрома (МС) (окружность талии (ОТ) >80 см у женщин и >94 см у мужчин, ИМТ>30) и двух из пяти критериев: 1) артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.); 2) повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; 3) снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин; 4) повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >3,0 ммоль/л; 5) гипергликемия натощак (уровень сахара в крови $\geq 6,1$ ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе (показатель в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$, но $\leq 11,1$ ммоль/л). Инсомнологические нарушения по критериям клинических шкал оценки качества и количества сна.

Популяция 2: «здоровые пациенты».

Критерии включения. Отсутствие суставной патологии по критериям Европейской коллегии ревматологов (EULAR) 2010 г.; отсутствие критериев МС; отсутствие серьезных инсомнологических нарушений по критериям клинических шкал оценки качества и количества сна.

Критерии исключения для обеих популяций. Критерии исключения охватывали заболевания, влияющие на исследуемый сустав, такие как системные воспалительные заболевания суставов, предшествующий сепсис, остеонекроз, хроническое или недавнее употребление пероральных кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкозамина или хондроитина; недавние (<3 мес) внутрисуставные инъекции кортикостероидов, гиалуроновой кислоты или других протезов синовиальной жидкости. Серьезные соматические заболевания в стадии декомпенсации (например, неконтролируемый диабет, ВИЧ-инфекция или артериальная гипертензия), являющиеся противопоказаниями к участию.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Использовалась простая случайная выборка.

Дизайн исследования

Одноцентровое экспериментальное проспективное открытое контролируемое исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Консервативное лечение включало медикаментозную терапию (витамины группы В не более 10 дней), нестероидные противовоспалительные препараты по потребности, пентоксифиллин (4 нед у пациентов контрольной группы), миодокалм (не более 10 дней), физиотерапевтические процедуры, массаж нижних конечностей, лечебную гимнастику по методике артрозов. В опытной группе в схему консервативного лечения был включен препарат мелатонина (Мелаксен®) в дозировке 3 мг 30 дней. Здоровые пациенты были набраны из числа добровольцев. У всех испытуемых проводился сбор анамнеза, жалоб, общеклинический и ортопедический осмотр, измерялись рост, вес, рассчитывался ИМТ, толщина кожной складки и ОТ. В сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина (ОХ), холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП и триглицеридов (ТГ), рассчитывали индекс атерогенности.

Методы

В начале исследования и после 30 дней консервативной терапии определяли маркеры костно-хрящевого метаболизма. Биохимические показатели определялись в сыворотке крови. Образцы крови были собраны после ночного голодания от всех участников. Образцы венозной крови были центрифугированы при 3000 g в течение 15 минут. После отбора пробы хранили замороженными при -20°C до испытания. Образцы сыворотки не хранились более 2 мес и размораживались при комнатной температуре. Хрящевой олиgomатриксный пептид (COMP) измеряли методом ИФА с помощью набора COMP EIA (Immunodiagnostic systems (IDS), Maryland, U.S.A). Анализ представляет собой твердофазный иммуноферментный анализ моноклональных антител. Образцы, содержащие хрящевой олиgomатриксный пептид, реагируют с раствором, содержащим меченное биотином специфичное моноклональное антитело. Реакция протекает в пластиковых лунках (твердая фаза), покрытых стрептавидином и заключенных в пластиковую рамку. После образования комплекса антиген/антитело микропланшет промывают для удаления несвязанных антигенов, а затем инкубируют с ферментным субстратом. Величину субстрата определяют колориметрически, измеряя поглощение остановленной реакции при длине волны 450 нм в ридере для микропланшетов. Поглощение пропорционально концентрации хрящевого олиgomатриксного пептида в исследуемом образце. Костный изофермент щелочной фосфатазы (КЩФ) определяли методом ИФА с помощью набора Ostase BAP EIA (Immunodiagnostic systems (IDS), Maryland, U.S.A). Анализ представляет собой твердофазный иммуноферментный анализ моноклональных антител.

Образцы, содержащие КЩФ, реагируют с раствором, содержащим меченное биотином специфичное моноклональное антитело. Реакция протекает в пластиковых лунках (твердая фаза), покрытых стрептавидином и заключенных в пластиковую рамку. После образования комплекса антиген/антитело микропланшет промывают для удаления несвязанных антигенов, а затем инкубируют с ферментным субстратом. Величину субстрата определяют колориметрически, измеряя поглощение оставленной реакции при длине волны 450 нм. в ридере для микропланшетов. Поглощение пропорционально концентрации КЩФ в исследуемом образце. Активность кислой фосфатазы (КФ) в образцах измеряли унифицированным методом по «конечной точке», основанным на количественном определении продукта ферментативного расщепления п-нитрофенилфосфата — п-нитрофенола (коммерческий набор «Витал Диагностикс»). Кальций (Са) измеряли спектрофотометрическим методом с использованием набора реагентов для определения кальция в биологических жидкостях с о-крезолфталейнкомплексом («Агат», Россия). Пациентам было предложено ответить на вопросы клинических шкал по оценке качества сна (шкала Эпворта, Левина, Питсбургский опросник качества сна (PSQI)), функционального состояния суставов (KOOS, Лекен) и качества жизни (SF-36).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statsoft Statistica 12.0, GraphPad Prism 9. Соответствие выборок нормальному распределению проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова с построением нормального вероятностного графика. Так как распределение величин показателей не соответствовало нормальному, для определения статистической значимости в независимых группах использовали критерий множественного сравнения Краскела–Уоллиса, с последующим попарным сравнением с помощью критерия Манна–Уитни, а в зависимых группах — критерий Уилкоксона и тест Фридмана. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Ме (25–75 перцентиль). Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считали отличия при $p \leq 0,05$.

Этическая экспертиза.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РязГМУ» протокол №4 от 08.12.2020 г. Все участники предоставили письменное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 36 пациентов, среди них 33 женщины и 3 мужчин. Участники были случайным образом разделены на 3 группы.

Группа здоровых пациентов — пациенты без суставной патологии, нарушений качества сна с нормальным индексом массы тела.

Контрольная группа (К) — пациенты с метаболическим фенотипом ОА, инсомнией и консервативным лечением в течение 30 дней.

Опытная группа (О) — пациенты с метаболическим фенотипом ОА и инсомнией, в консервативное лечение которых включен препарат мелатонина (Мелаксен®) в дозировке 3 мг 30 дней.

Средний возраст участников составил 59 [57,25–65,75] лет в группе здоровых пациентов и 60,5 [59–63,5] лет в группах с метаболическим фенотипом ОА. Медиана значений ИМТ у пациентов с метаболическим фенотипом ОА составила 36,35 [32,36–38–37], ОТ — 111,5 [103,5–124,75] см, а процентное соотношение жира в организме — 46,52 [43,9–49,65]%. Рентгенологические критерии ОА в группах метаболического фенотипа ОА соответствовали II–III стадии по Kellgren–Lawrence. Анализ клинических проявлений ОА по регионально адаптированной шкале KOOS [12 (табл. 1) и опроснику SF-36 (табл. 2) у пациентов с метаболическим фенотипом ОА показал выраженный болевой синдром, сниженную повседневную активность, ограниченную спортивную нагрузку и в целом низкое качество жизни. Различия в показателях клинических шкал состояния суставов между опытной группой и группой контроля наблюдались по критерию боли (NormP) регионально адаптированной шкалы KOOS. По шкале Лекена и критериям опросника SF-36, также включающим в себя оценку болевого компонента, различий между этими группами не выявлено.

Таблица 1. Исходные нормализованные показатели регионально адаптированной шкалы KOOS (баллы) контрольной и опытной групп

Table 1. Indicators initial normalized of the regionally adapted scale KOOS (points) of the control and experimental groups

№	NormP ¹	NormS ²	NormA ³	NormSP ⁴	NormLQ ⁵	NormSum ⁶
Группа К	63,88 [61,11–66,66]	55,35 [42,85–57,14]	43,38 [35,29–44,11]	30 [15–30]	37,5 [12,5–37,5]	45,83 [42,85–46,42]
Группа О	47,22 [40,97–50,69] p<0,01	44,64 [32,14–50] p=0,064	48,52 [42,64–51,47] p=0,391	22,51 [17,5–40] p=0,488	31,25 [18,75–37,5] p=0,291	42,55 [37,35–46,57] p=0,262

Примечание. p — сравнение с группой контроля. Максимальный балл 100.

NormP¹ — уровень боли; NormS² — симптомы; NormA³ — общая активность; NormSP⁴ — спортивная активность; NormLQ⁵ — качество жизни; NormSum⁶ — общий индекс.

Note. p — comparison with the control group. The maximum score is 100.

NormP¹ — pain level; NormS² — symptoms; NormA³ — general activity; NormSP⁴ — sports activity; NormLQ⁵ — quality of life; NormSum⁶ — general index.

Таблица 2. Исходные показатели шкалы SF-36 (баллы) контрольной и опытной групп**Table 2.** Indicators initial of the SF-36 scale (points) of the control and experimental groups

№	PF ¹	RP ²	BP ³	GH ⁴	VT ⁵	SF ⁶	RE ⁷
Группа К	40 [17,5–47,5]	0 [0–25]	41 [31–41]	45 [35–51,75]	47,5 [9,75–15]	50 [65,62–15,62]	0 [0–50]
Группа О	30 [10–50] p=0,676	0 [0–25] p=0,447	41 [22–42] p=1	35 [30–50] p=0,732	40 [40–60] p=0,761	50 [50–50] p=0,342	0 [0–33,33] p=0,969

Примечание. p — сравнение с группой контроля. Максимальный балл 100.

PF¹ — физическое функционирование; RP² — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP³ — интенсивность боли; GH⁴ — общее состояние здоровья; VT⁵ — жизненная активность; SF⁶ — социальное функционирование; RE⁷ — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием.

Note. p — comparison with the control group. The maximum score is 100.

PF¹ — physical functioning; RP² — role functioning, due to the physical state; BP³ — pain intensity; GH⁴ — general health; VT⁵ — vital activity; SF⁶ — social functioning; RE⁷ — role functioning, due to the emotional state.

По результатам обследования на выявление инсомнологических нарушений среди пациентов контрольной и опытной групп отмечались статистически значимые нарушения сна в сравнении с группой здоровых пациентов по всем шкалам оценки качества и количества сна (табл. 3). Пациенты демонстрировали склонность к дневной сонливости, неудовлетворенность продолжительностью сна и частые ночные пробуждения, которые могут быть обусловлены болевым синдромом и симптомами ОА. Между контрольной и опытной группами статистически значимых отличий по критериям шкал сна выявлено не было.

Определяемый нами спектр костно-хрящевых метаболитов показал статистически значимые различия между здоровыми пациентами и пациентами контрольной и опытной групп (табл. 2). Наблюдалось повышение уровней КФ, КЩФ и снижение уровня Са сыворотки крови в группах метаболического фенотипа ОА (табл. 4). В опытной группе уровень Са сыворотки крови был несколько ниже контрольной группы, по остальным показателям костно-хрящевого метаболизма различий с контрольной группой не выявлено.

Таблица 3. Инсомнологические показатели шкал субъективной оценки количества и качества сна (баллы) контрольной и опытной групп**Table 3.** The scales of subjective assessment sleep (points) of the control and experimental groups

Группа	Шкала PSQI	Шкала Левина	Шкала Эпворта
Группа К	9 [7,25–10,75]	18 [17–19,5]	8,5 [8–9]
Группа О	9,5 [8,75–10] p=0,850	17 [16,75–20] p=0,716	9 [6,25–10,5] p=0,895

Примечание. p — сравнение с группой контроля.

Note. p — comparison with the control group.

Таблица 4. Исходные уровни активности ферментов и метаболитов костно-хрящевого обмена сыворотки крови контрольной и опытных групп**Table 4.** Levels initial activity enzymes and metabolites of bone and cartilage metabolism in the blood serum of the control and experimental groups

№	СОМР, нг/мл	КФ, нмоль/(с*л)	КЩФ, ммоль/л	Са, ммоль/л
Группа здоровых пациентов	1268,88 [908,05–1786,11]	336,34 [284,64–475,56]	21,47 [20,50–22,1]	2,01 [1,86–2,08]
Группа К	966,11 [890,27–1085,83]	555,51 [470,74–648,55] p=0,0012	24,53 [23,51–25,01] p=0,00056	1,58 [1,5–1,65] p=0,0021
Группа О	1153,88 [682,77–1482,5]	678,19 [495,55–747,11] p=0,0019	24,57 [22,31–25,49] p=0,0062	1,29 [1,22–1,46] p=0,00014 *p=0,013

Примечание. p — сравнение с группой здоровых пациентов; *p — сравнение с контрольной группой.

Note. p — comparison with a group of healthy patients; *p — comparison with the control group.

Следующим этапом анализа популяции метаболического фенотипа ОА (контрольная и опытная группы) было выявление корреляционных связей между исходными биохимическими показателями и результатами клинических шкал. Уровень активности фермента КФ прямо коррелировал с тяжестью ОА по альгофункциональной шкале Лекена (рис. 1) и неудовлетворительным качеством сна по шкале Эпворта (рис. 2).

По прошествии четырехнедельного курса консервативного лечения пациенты контрольной и опытной групп прошли повторное клиническое обследование с оценкой функционального состояния суставов по клиническим шкалам боли, симптомов и качества жизни. Повторно оценивались качество сна, его продолжительность и ночные пробуждения. Определяли показатели костно-хрящевого метаболизма сыворотки крови.

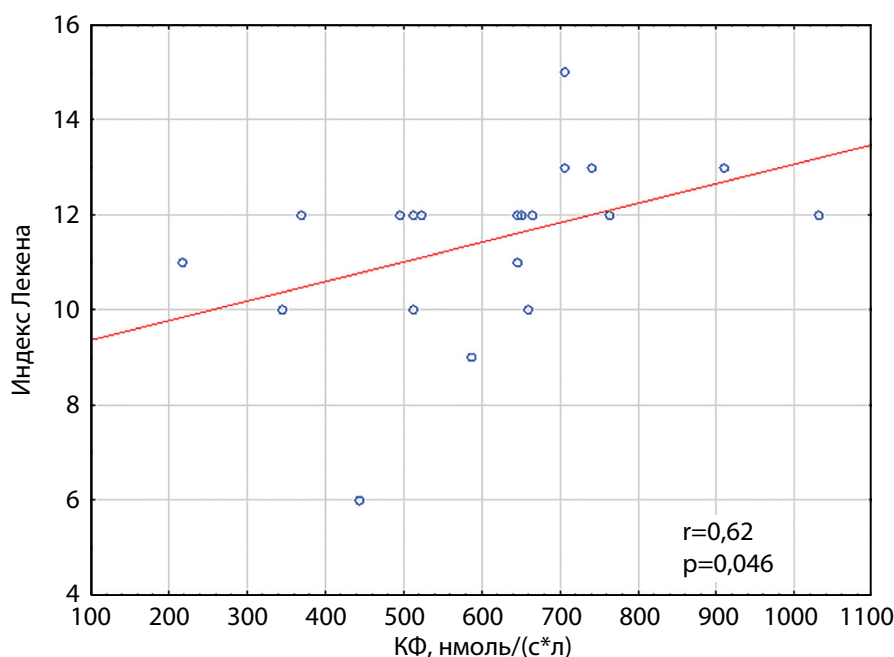


Рисунок 1. Корреляционный анализ индекса Лекена и уровня кислой фосфатазы (КФ) у больных с метаболическим фенотипом ОА (группы К и О).

Figure 1. Correlation analysis of the Leken's functional index and the level of acid phosphatase (AP) in patients with the metabolic phenotype of OA (groups K and O).

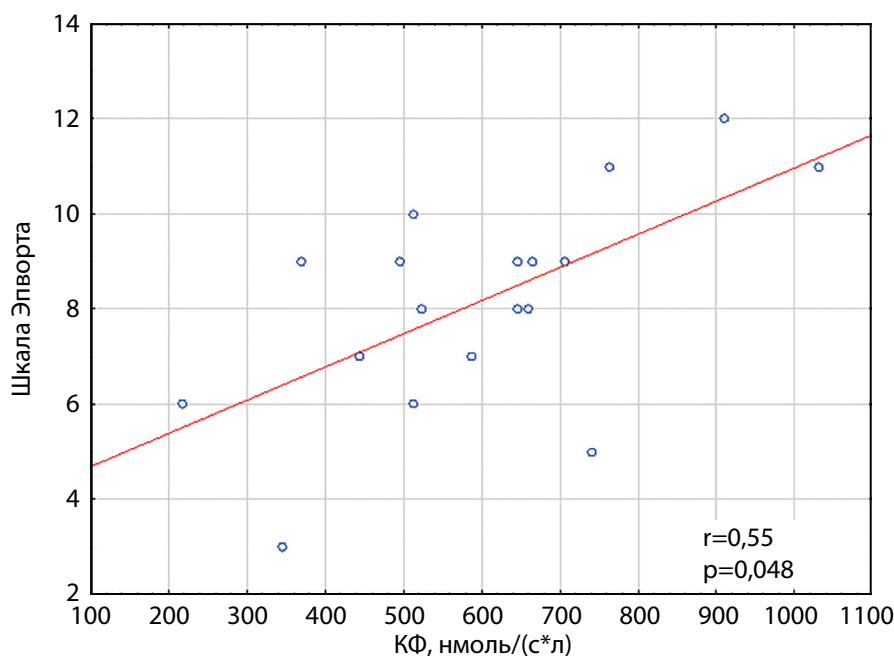


Рисунок 2. Корреляционный анализ шкалы сна Эпворта и уровня кислой фосфатазы (КФ) у больных с метаболическим фенотипом ОА (группы К и О).

Figure 2. Correlation analysis of the Epworth's sleep scale and the level of acid phosphatase (AP) in patients with the metabolic phenotype of OA (groups K and O).

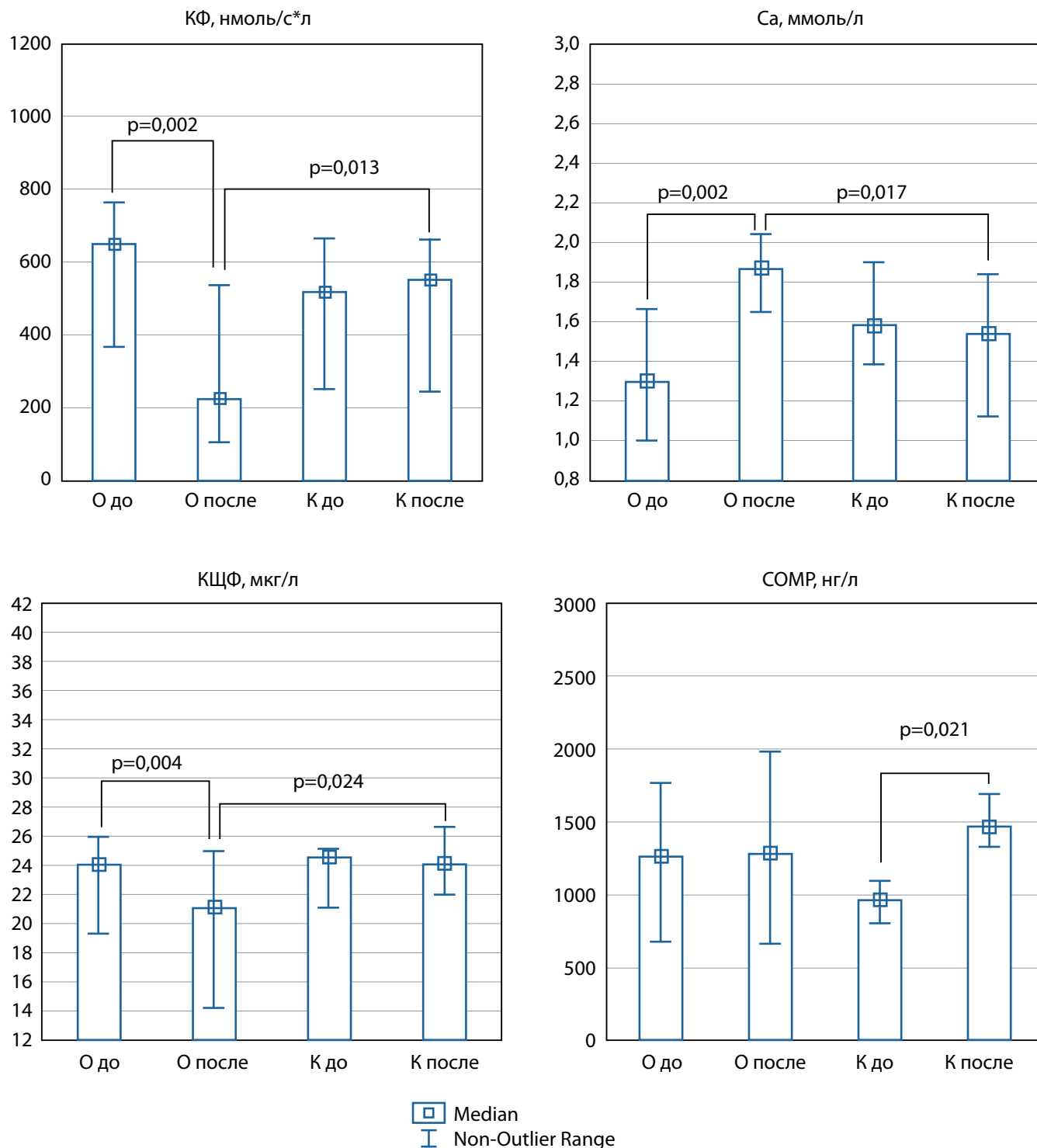


Рисунок 3. Динамика костно-хрящевых метаболитов пациентов контрольной и опытной групп.

Figure 3. Dynamics of bone and cartilage metabolites of the control and experimental groups.

Отмечена определенная динамика маркеров костной резорбции у пациентов опытной группы после лечения, что проявлялось повышением уровня Са, снижением активности КЩФ и КФ. Показатель хрящевой деструкции COMP по окончании лечения у опытной группы не изменился (рис. 3).

У пациентов контрольной группы показатели костно-го метаболизма (КЩФ, КЩ, Са) после проведенного курса лечения не изменялись. Однако обнаружено увеличение уровня маркера хрящевой деструкции COMP сыворотки крови.

Анализ регионально адаптированной шкалы KOOS у пациентов опытной группы, принимавшей препарат мелатонина, показал снижение тяжести клинического течения ОА по ряду критерий. Выявлено уменьшение боли (P) и симптомов (S), а уровень повседневной активности (A) и суммарный показатель качества жизни (Sum) после лечения увеличились. В контрольной группе, чья схема консервативного лечения не включала препарат мелатонина, только симптомы (S) шкалы KOOS показали умеренное снижение, тогда как изменения остальных показателей, в том числе

Таблица 5. Нормализованные показатели регионально адаптированной шкалы KOOS (баллы) после лечения

Table 5. Indicators normalized of the regionally adapted scale KOOS (points) after treatment

№	NormP		NormS		NormA		NormSum	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Группа К	63,88 [61,11–66,66]	68,05 [63,88–69,44]	55,35 [42,85–57,14]	67,85 [57,14–67,85] p=0,04	43,38 [35,29–44,11]	44,85 [41,17–47,05]	45,83 [42,85–46,42]	51,48 [46,42–52,38]
Группа О	47,22 [40,97–50,69]	56,94 [52,02–72] p=0,003	44,64 [32,14–50]	50 [34,82–62,5] p=0,008	48,52 [42,64–51,47]	54,41 [47,42–65,8] p=0,007	42,55 [37,35–46,57]	51,19 [48,51–57,1] p=0,002

Примечание. * p — сравнение внутри группы.

Note. * p — comparison within the group.

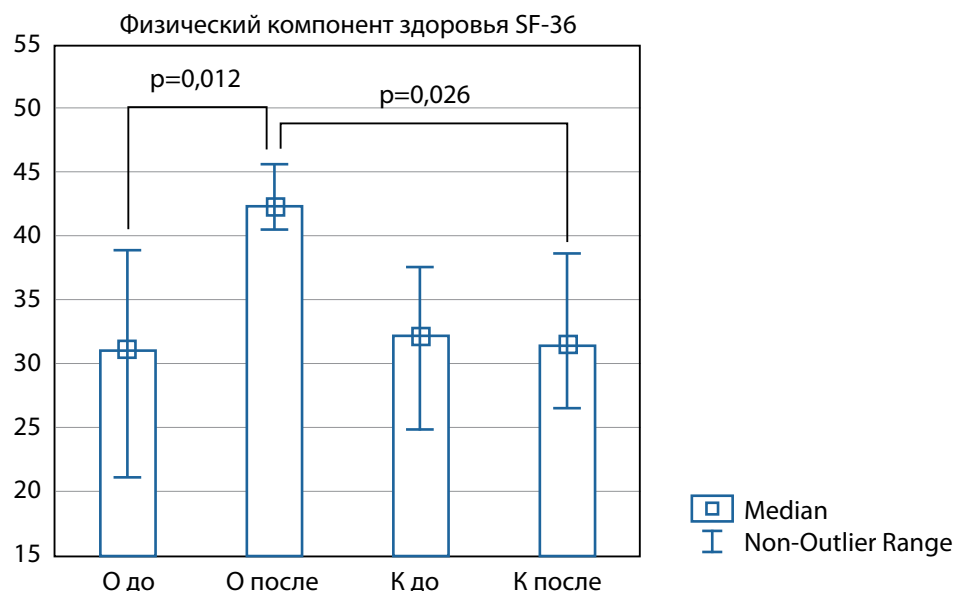


Рисунок 4. Динамика суммарного компонента физического здоровья шкалы SF-36 пациентов контрольной и опытной групп.

Figure 4. Dynamics of the total component of physical health SF-36 scale in patients of the control and experimental groups.

суммарного (NormSum), не были статистически значимыми (табл. 5).

При анализе шкалы субъективной оценки качества жизни SF-36 опытной группы суммарный показатель физического компонента здоровья (PH) после лечения увеличился как внутри группы, так и в сравнении с группой контроля, а уровень психологического компонента (MH) не претерпел изменений. В контрольной группе отмечалось увеличение показателя ментального здоровья (MH) только внутри группы ($p < 0,01$) с 38,9 [34,93–44,92] до 46,44 [43,83–54,24] балла. Показатель физического компонента здоровья

не изменился (рис. 4). Инсомнологические нарушения, которые были выявлены при скрининге у всех пациентов с метаболическим фенотипом ОА, по результатам лечения нормализовались только в опытной группе, принимавшей препарат мелатонина. Выявлены изменения показателей сна по шкале Эпворта, Левина и PSQI как внутри группы, так и в сравнении с группой контроля с уменьшением периодов дневной сонливости, ночных пробуждений и увеличением продолжительности сна. В контрольной группе проблемы с качеством и количеством сна оставались на прежнем уровне по всем трем шкалам (табл. 6).

Таблица 6. Инсомнологические показатели шкал субъективной оценки количества и качества сна (баллы) опытных групп после лечения

Table 6. The scales of subjective assessment sleep (points) of the experimental groups after treatment

№	Шкала PSQI		Шкала Левина		Шкала Эпворта	
	До	после	до	после	До	После
Группа К	9 [7,25–10,75]	9 [8–10]	18 [17–19,5]	18 [17,25–19]	8,5 [8–9]	8 [4,75–9]
Группа О	9,5 [8,75–10]	7 [5,75–8,25] p=0,009 *p=0,029	17 [16,75–20]	20,5 [19–21,25] p=0,009 *p=0,027	9 [6,25–10,5]	5,5 [2,75–6,25] p<0,01

Примечание. p — сравнение внутри группы. *p — сравнение с группой контроля.

Note. p — comparison within the group. *p — comparison with the control group.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные нами исходно повышенные уровни КФ и КЩФ контрольной и опытной групп отражают активные изменения, происходящие в костной ткани при метаболическом фенотипе ОА [13]. Наблюдалась интенсификация как процессов костной резорбции (повышение КФ), так и процессов костеобразования (повышение КЩФ, снижение Ca), коррелирующие с выраженностью клинических проявлений ОА и нарушениями сна. Взаимодействие между ожирением, компонентами МС и костно-хрящевым метаболизмом является весьма сложным, а проходящие в клетках и тканях процессы в частности основаны на механизмах обратной связи [14, 15]. Воздействие жировой ткани на скелет опосредовано как механическими, так и в большей мере биохимическими факторами. Полученные результаты объясняются тем, что интенсификация костной резорбции и увеличение активности фермента КФ у пациентов с метаболическим фенотипом ОА по принципу обратной связи приводит к усилению процессов образования костной ткани, что и обуславливает повышение КЩФ сыворотки крови. Изменения в субхондральной кости и перекрестная связь с хрящевым обменом играют важную роль в развитии ОА. Некоторыми исследованиями рассматривается возможность использования COMP в качестве маркера тяжести ОА, однако, по нашим данным, исходно уровень COMP не различался между группами метаболического фенотипа ОА и здоровыми пациентами, что коррелирует с результатами других похожих по выборке исследований [16–18]. Поскольку в нашем исследовании принимали участие пациенты с 2–3-й стадиями ОА по Kellgren-Lawrence, то стоит упомянуть о том, что в этом случае увеличение COMP после лечения в контрольной группе может избирательно активироваться в хондроцитах, прилежащих к поврежденным областям хряща [19]. Такие данные свидетельствуют о том, что на ранних стадиях ОА повышение COMP является результатом деградации хряща, тогда как при более поздних стадиях активируется либо для восстановления повреждений, либо для восполнения хрящевого матрикса. Примечательным является то, что выявленное нами повышение маркеров костной резорбции у пациентов с метаболическим фенотипом ОА и их корреляции со шкалами боли согласуется с недавно опубликованными гистопатологическими особенностями субхондральной кости у пациентов с ОА, где повышенная плотность субхондральных остеокластов, ассоциировалась с болью [20]. Выявленная динамика маркеров костного метаболизма в опытной группе после лечения, по нашему мнению, указывает на некоторый остеогенный эффект мелатонина. Снижение показателей резорбции (КФ) и костеобразования (КЩФ) свидетельствует о снижении интенсивности процессов деградации костной ткани, а повышение уровня кальция как следствие увеличение его реабсорбции, что демонстрируют результаты фундаментальных исследований [21, 22]. Более выраженное уменьшение болевой чувствительности, симптомов ОА, а также увеличение повседневной активности после лечения в опытной группе позволяет говорить об анальгезирующем эффекте мелатонина, который сопровождался улучшением качества и количества сна, выявленное шкалами субъективной оценки.

В целом биохимические маркеры в сочетании с оценкой клинических шкал являются методом выбора для оценки фармакологического воздействия. Такие данные могут обеспечить связь между механизмом действия препарата и его эффективностью, оценить фенотипические различия между реагирующими и не реагирующими на терапию пациентами, а изучение метаболизма костной и хрящевой ткани при метаболическом фенотипе ОА позволит открыть новые причины и механизмы, которые внесут вклад в понимание патогенеза и персонализированное лечение ОА.

Репрезентативность выборок

Обследованы 36 пациентов. За время исследования половая принадлежность пациентов была представлена в основном женским полом, поскольку в период проведения исследования за стационарной помощью обращались преимущественно женщины. Размер выборки предвзято не рассчитывался.

Сопоставление с другими публикациями

Многочисленными исследованиями доказано, что с возрастом и некоторыми заболеваниями равновесие циркадной системы нарушается, а выработка мелатонина уменьшается или смещается. Девиантные циркадные ритмы и плохое качество сна связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых, метаболических и когнитивных заболеваний, сниженным качеством жизни и смертностью [23]. По результатам исследования случай-контроль с участием 351 932 взрослого в Великобритании наблюдалась значимая связь между различными типами нарушений сна и ОА во всех подгруппах пола и возраста, за исключением пациентов в возрасте >80 лет [24]. В нашем исследовании у пациентов с ОА, чей возраст соответствовал постменопаузальному периоду, также наблюдались инсомнологические расстройства, что подтверждалось несколькими шкалами субъективной оценки сна. Дискутабельным остается вопрос причинно-следственной связи между инсомнией и ОА, является ли выраженный болевой синдром причиной инсомнии, или девиация циркадных ритмов поддерживает симптомы ОА [25]. Но очевидным является то, что добавление в схему препарата мелатонина показало положительный эффект по целому ряду критериев шкал боли, сна, симптомов и качеству жизни по сравнению с контрольной группой, не включавшей в схему лечения препарат мелатонина. Здесь стоит отметить, что задачи определения мелатонина в биологических жидкостях в исследовании не стояло, однако в будущих исследованиях стоит рассмотреть такую возможность в контексте корреляций его уровня с клиническими и биохимическими показателями. Согласно ряду исследований, мелатонин оказывает остео- и хондропротекторные эффекты в различных концентрациях и условиях его применения, однако опыт применения и биохимическая оценка эффективности в клинике дегенеративно-дистрофических заболеваний небольшой [26–28].

Клиническая значимость результатов

В исследовании изучены клиничко-биохимические аспекты метаболического фенотипа ОА. У пациентов с метаболическим фенотипом ОА выявлена интенсификация

процессов костного ремоделирования, на что указывало увеличение маркеров костной резорбции и костеобразования. Чем выше уровень маркеров костной резорбции, тем больше выраженность клинического течения у пациентов с ОА, а качество сна в целом хуже. По итогу консервативного лечения в опытной группе, чья схема лечения включала препарат мелатонина, отмечалось улучшение клинического течения ОА в сравнении с группой контроля по ряду клинических параметров. Уменьшались болевой синдром и выраженность симптомов, увеличивались повседневная активность и удовлетворенность качеством жизни в целом. Наблюдалось улучшение качества сна с уменьшением периодов дневной сонливости, ночных пробуждений и увеличением продолжительности сна, а выявленная динамика маркеров костного метаболизма в опытной группе после лечения, по нашему мнению, указывает на остеогенный эффект мелатонина. В целом улучшения качества сна при хронической боли и утомляемости у пожилых людей с ОА приводят к стиханию симптомов ОА, отражающемуся на повседневной активности и повышении общей удовлетворенности качеством жизни, что позволяет рассматривать мелатонин как потенциальный компонент консервативной терапии у пациентов с метаболическим фенотипом ОА.

Ограничения исследования

Настоящие результаты следует интерпретировать с учетом определенных ограничений исследования, в частности, небольшого объема выборки и степени случайности осуществления эксперимента.

Направления дальнейших исследований

Тем не менее полученные результаты будут стимулировать дальнейшие исследования для изучения метаболизма костно-хрящевой ткани и выяснения потенциальной роли мелатонина в лечении метаболического фенотипа ОА. Кроме того, данные результаты исследования следует углубить в разрезе молекулярных особенностей регуляции метаболиз-

ма костно-хрящевой ткани и влияния мелатонина на приспособительные механизмы при метаболическом фенотипе ОА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с выраженными показателями клинических проявлений ОА наблюдались более активные процессы костного ремоделирования. Чем выше уровень маркеров костной резорбции у пациентов с метаболическим фенотипом ОА, тем более выражено клиническое течение, а качество сна в целом хуже. Добавление в схему лечения ОА препарата мелатонина было связано с уменьшением процессов костной резорбции, улучшением качества сна и клинического течения ОА в сравнении с группой контроля, что, в свою очередь, позволяет рассматривать мелатонин как потенциальный компонент консервативной терапии у пациентов с метаболическим фенотипом ОА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении на базе ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова», г. Рязань, Российская Федерация.

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

Участие авторов. Шодиев Д.Р. — разработка концепции исследования, сбор и обработка материала, анализ данных литературы, написание текста статьи; Звягина В.И. — утверждение концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи; Рябова М.Н. — утверждение концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи; Дмитриева М.Н. — статистическая обработка данных.

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. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // *Альманах клинической медицины*. — 2018. — Т. 46. — №1. — С. 32-39. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32-39. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>
2. Comas M, Sala M, Román R, et al. Variaciones en la estimación de la prevalencia de artrosis de rodilla según los criterios diagnósticos utilizados en los estudios poblacionales. *Gac Sanit*. 2010;24(1):28-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2009.06.002>
3. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):425. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1286-2>
4. Chen Z, Zhao C, Liu P, et al. Anti-apoptosis and autophagy effects of melatonin protect rat chondrocytes against oxidative stress via regulation of AMPK/Foxo3 pathways. *Cartilage*. 2021;13(S2):1041S-1053S. doi: <https://doi.org/10.1177/19476035211038748>
5. Zhou L, Chen X, Yan J, et al. Melatonin at pharmacological concentrations suppresses osteoclastogenesis via the attenuation of intracellular ROS. *Osteoporos Int*. 2017;28(12):3325-3337. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4127-8>
6. Aota Y, Terayama H, Saito T, Itoh M. Pinealectomy in a broiler chicken model impairs endochondral ossification and induces rapid cancellous bone loss. *Spine J*. 2013;13(11):1607-1616. doi: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.05.017>
7. Ghareghani M, Scavo L, Arnoult D, et al. Melatonin therapy reduces the risk of osteoporosis and normalizes bone formation in multiple sclerosis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018;32(2):181-187. doi: <https://doi.org/10.1111/fcp.12337>
8. Chowdhury-Paulino IM, Cheng I, Valdimarsdottir UA, et al. Abstract C046: Racial and ethnic differences in the association of body mass index (BMI) and melatonin levels among men in the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(6S2):C046-C046. doi: <https://doi.org/10.1158/1538-7755.DIS19-C046>
9. Будневский А.В., Резова Н.В., Кожевникова С.А. Прогностическая роль мелатонина в оценке клинического течения артериальной гипертензии // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. — 2020. — Т. 8. — №4. — С. 549-554. [Budnevsky AV, Rezova NV, Kozhevnikova SA. Prognostic role of melatonin in assessment of clinical course of arterial hypertension. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(4):549-554. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.23888/HMJ202084549-554>

10. Шодиев Д.Р., Звягина В.И., Рябова М.Н., Дмитриева М.Н. Влияние мелатонина на фактор дислипидемии при метаболическом фенотипе остеоартроза // *Гений ортопедии*. — 2022. — №2. — С. 249-255. [Shodiev DR, Zvyagina VI, Ryabova MN, Dmitrieva MN. Effect of melatonin on dyslipidemia factor in metabolic osteoarthritis. *Genij Ortop.* 2022;28(2):249-255. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-249-255>
11. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):483-489. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.113100>
12. Бараненков А.А., Голозубов О.М., Голубев В.Г., и др. Региональная адаптация шкалы оценки исходов повреждений и заболеваний коленного сустава KOOS // *Травматология и ортопедия России*. — 2007. — Т.43. — №1. — С.26-32. [Baranenko AA, Golozubov OM, Golubev VG, et al. The regional adaptation of KOOS rating scale of the outcomes of knee injuries and diseases. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2007;43(1):26-32. (In Russ.)].
13. Sanchez C, Deberg MA, Bellahcène A, et al. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):442-455. doi: <https://doi.org/10.1002/art.23159>
14. Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus — A systematic review. *Bone.* 2016;82(2):69-78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.019>
15. Sharp CA, Magnusson P. Increased bone alkaline phosphatase levels do not necessarily cause hypermineralization per se. *Bone.* 2016;89(2):83-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.044>
16. Das Gupta E, Ng WR, Wong SF, et al. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and interleukin-16 (IL-16) levels with disease severity in primary knee osteoarthritis: A pilot study in a Malaysian population. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184802. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184802>. Erratum in: *PLoS One.* 2017;12(12):e0190542.
17. Mündermann A, King KB, Smith RL, Andriacchi TP. Change in serum COMP concentration due to ambulatory load is not related to knee OA status. *J Orthop Res.* 2009;27(11):1408-1413. doi: <https://doi.org/10.1002/jor.20908>
18. Bi X. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein with knee osteoarthritis diagnosis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):262. doi: <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0959-y>
19. Koelling S, Clauditz TS, Kaste M, Miosge N. Cartilage oligomeric matrix protein is involved in human limb development and in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R56. doi: <https://doi.org/10.1186/ar1922>
20. Aso K, Shahtaheri SM, Hill R, et al. Associations of symptomatic knee osteoarthritis with histopathologic features in subchondral bone. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):916-924. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40820>
21. Qiu S, Tao ZB, Tao L, Zhu Y. Melatonin induces mitochondrial apoptosis in osteoblasts by regulating the STIM1/cytosolic calcium elevation/ERK pathway. *Life Sci.* 2020;248(2):117455. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117455>
22. Igarashi-Migitaka J, Maruyama Y, Seki A, et al. Oral administration of melatonin increases plasma calcium and magnesium and improves bone metabolism in aged male mice. *Melatonin Research.* 2021(4):581-591. doi: <https://doi.org/10.32794/mr112500113>
23. Hoevenaer-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep.* 2011;34(11):1487-1492. doi: <https://doi.org/10.5665/sleep.1382>
24. Blackwell T, Yaffe K, Laffan A, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Associations of objectively and subjectively measured sleep quality with subsequent cognitive decline in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep.* 2014;37(4):655-663. doi: <https://doi.org/10.5665/sleep.3562>
25. Jacob L, Smith L, Konrad M, Kostev K. Association between sleep disorders and osteoarthritis: A case-control study of 351,932 adults in the UK. *J Sleep Res.* 2021;30(4):e13367. doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.13367>
26. Frohnhofen H. Pain and sleep: A bidirectional relationship. *Z Gerontol Geriatr.* 2018;51(8):871-874. doi: <https://doi.org/10.1007/s00391-018-01461-8>
27. Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: A review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res.* 2021;163(2):105254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105254>
28. Gumeniuk O, Stanislavchuk M, Ostapchuk O. Effect of melatonin on the severity of pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee and hip. *Rheumatology.* 2014;53(S1):i131-i132. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu112.001>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Шодиев Дмитрий Рахимович**, аспирант [Dmitry R. Shodiev, postgraduate student], адрес: Россия, 390005, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9 [address: 9 st. Vysokovolnaya, 390005, Russia, Ryazan];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4530-2964>; eLibrary SPIN: 3556-4398; e-mail: shodiev.dima@yandex.ru

Звягина Валентина Ивановна, к.б.н. [Valentina I. Zvyagina, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2800-5789>; Scopus Author ID: 57189726173; eLibrary SPIN: 7553-8641; e-mail: vizvyagina@yandex.ru

Рябова Маргарита Николаевна, к.м.н. [Margarita N. Ryabova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-2567>; eLibrary SPIN: 2077-3173; e-mail: rmn62doc@yandex.ru

Дмитриева Мария Николаевна, к.п.н. [Mariya N. Dmitrieva, PhD in pedagogy]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0915-026X>; eLibrary SPIN: 1083-9650; e-mail: dmitrm05@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шодиев Д.Р., Звягина В.И., Рябова М.Н., Дмитриева М.Н. Клинико-биохимические изменения и их коррекция у больных с метаболическим фенотипом остеоартроза и инсомнией // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №2. — С. 104-114. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12888>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shodiev DR, Zvyagina VI, Ryabova MN, Dmitrieva MN. Clinical and biochemical changes and their correction in patients with metabolic phenotype of osteoarthritis and insomnia. *Obesity and metabolism.* 2023;20(2):104-114. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12888>

ВЛИЯНИЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ИЛИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СОЧЕТАНИИ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРЕДНЕ-ПЕРЕГОРОДОЧНЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ЗУБЦОМ Q, НА ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ГИПЕРТРОФИИ И СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА



© К.Г. Яновский^{1,2*}, Л.А. Иванова²

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Краснодар, Россия

Обоснование. Сахарный диабет — одно из самых распространенных хронических заболеваний в мире — имеет значительный отягощающий эффект на течение инфаркта миокарда. Тиоктовая кислота влияет на кардиоваскулярные риски сахарного диабета и оказывает протективный эффект на ишемизированный миокард. Исследований на людях, подтверждающих данный эффект, широко не проводилось.

Цель. Подтвердить возможность использования тиоктовой кислоты у пациентов с сахарным диабетом или впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией, перенесших передне-перегородочный инфаркт миокарда с зубцом Q, для предотвращения гипертрофии и ремоделирования миокарда.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие пациенты с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа, впервые выявленным сахарным диабетом и диабетической полинейропатией. Из полученных групп путем рандомизации выделялись подгруппы, которым назначалась тиоктовая кислота в дозировке 600 мг/сут перорально на 3 мес. Для определения сопоставимости групп проводился стандартный набор стационарных исследований. На исходном этапе и через 12 мес от начала исследования проводился контроль эхокардиографических параметров гипертрофии и ремоделирования миокарда.

Результаты. В исследовании приняли участие 125 человек, 5 человек были исключены вследствие развития нежелательных побочных реакций. Сформированные группы были сопоставимы по исходным параметрам. В основных подгруппах не выявлено статистически значимой динамики гипертрофии стенок левого желудочка (ЛЖ) и ремоделирования миокарда. В контрольной подгруппе пациентов с сахарным диабетом отмечен рост толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) на 0,67 мм [95% ДИ: 0,4–0,94; $p=0,021$], толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) на 0,8 мм [95% ДИ: 0,43–1,27; $p=0,043$], индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) на 9,2 г/м² [95% ДИ: 6,15–12,24; $p=0,05$], массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) на 17,8 г [95% ДИ: 11,3–24,3; $p=0,011$], рост распространенности концентрического ремоделирования миокарда на 16,7% ($p=0,026$). В контрольной подгруппе пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом отмечен рост толщины МЖПд на 0,83 мм [95% ДИ: 0,43–1,23; $p=0,047$], ИММЛЖ на 7,9 г/м² [95% ДИ: 4,47–11,43; $p=0,033$], ММЛЖ на 16,7 г [95% ДИ: 9,75–23,65; $p=0,023$], рост распространенности концентрического ремоделирования миокарда на 16,7% ($p=0,026$). В основной подгруппе пациентов с сахарным диабетом отмечено уменьшение ММЛЖ на 3,33 г [95% ДИ: 1,94–4,72; $p=0,024$], ИММЛЖ на 4,19 г/м² [95% ДИ: 2,18–6,2; $p=0,047$].

Заключение. Применение тиоктовой кислоты на 3-й день от передне-перегородочного инфаркта миокарда с зубцом Q у пациентов с диабетом 2 типа, впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией в дозировке 600 мг/сут перорально позволяет предотвратить гипертрофию и ремоделирование миокарда, а также способствует положительной динамике структуры фракции выброса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиоктовая кислота; инфаркт миокарда; сахарный диабет; диабетическая полинейропатия.

INFLUENCE OF THIOCTIC ACID IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OR NEWLY DIAGNOSED DIABETES MELLITUS IN COMBINATION WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY AFTER ANTERIOR SEPTAL Q WAVE MYOCARDIAL INFARCTION ON THE PREVENTION OF HYPERTROPHY AND STRUCTURAL MYOCARDIAL REMODELING

© Konstantin G. Yanovsky^{1,2*}, Ludmila A. Ivanova²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Krasnodar regional clinical hospital №2, Krasnodar, Russia

BACKGROUND: Diabetes mellitus, one of the most common chronic diseases in the world, has a significant aggravating effect on the course of myocardial infarction. Thiocctic acid affects the cardiovascular risks of diabetes mellitus and has a protective effect on ischemic myocardium. Human studies to support this effect have not been widely conducted.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



AIM: To confirm the possibility of using thioctic acid in patients with diabetes mellitus or newly diagnosed diabetes mellitus in combination with diabetic polyneuropathy who have had anterior septal Q wave myocardial infarction to prevent hypertrophy and myocardial remodeling.

MATERIALS AND METHODS: The study involved patients with myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus, newly diagnosed diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy. From the obtained groups, by randomization, subgroups were allocated to which thioctic acid was prescribed at a dosage of 600 mg / day orally for 3 months. To determine the comparability of the groups, a standard set of stationary studies was carried out. At the initial stage and 12 months after the start of the study, the echocardiographic parameters of myocardial hypertrophy and remodeling were monitored.

RESULTS: The study involved 125 people, 5 people were excluded due to the development of unwanted adverse reactions. The formed groups were comparable in terms of initial parameters. In the main subgroups, statistically significant dynamics of LV wall hypertrophy and myocardial remodeling were not revealed. In the control subgroup of patients with diabetes mellitus, an increase in the thickness of the IVS was noted by 0.67 mm [95% CI: 0.4–0.94, $p = 0.021$], LVTZ by 0.8 mm [95% CI: 0.43–1.27, $p = 0.043$], LVMI at 9.2 g / m² [95% CI: 6.15–12.24, $p = 0.05$], LVMI at 17.8 g. [95% CI: 11.3–24.3, $p = 0.011$], an increase in the prevalence of concentric myocardial remodeling by 16.7% ($p = 0.026$). In the control subgroup of patients with newly diagnosed diabetes mellitus, an increase in the thickness of the IVS was noted by 0.83 mm [95% CI: 0.43–1.23, $p = 0.047$], LVMI by 7.9 g / m² [95% CI: 4.47–11.43, $p = 0.033$], LVM at 16.7 gr. [95% CI: 9.75–23.65, $p = 0.023$], an increase in the prevalence of concentric myocardial remodeling by 16.7% ($p = 0.026$). In the main subgroup of patients with diabetes mellitus, a decrease in LVMM by 3.33 g was noted. [95% CI: 1.94–4.72, $p = 0.024$], LVMI at 4.19 g / m² [95% CI: 2.18–6.2, $p = 0.047$].

CONCLUSION: The use of thioctic acid on the 3rd day from antero-septal Q wave myocardial infarction in patients with type 2 diabetes, newly diagnosed diabetes mellitus, in combination with diabetic polyneuropathy, at a dosage of 600 mg / day orally, prevents hypertrophy and myocardial remodeling, and also contributes to the positive dynamics of the structure of the ejection fraction.

KEYWORDS: thioctic acid; myocardial infarction; diabetes mellitus; diabetic polyneuropathy.

ОБОСНОВАНИЕ

По данным Международной диабетической ассоциации, в мире порядка 463 млн людей, страдающих сахарным диабетом, что делает его одним из самых распространенных хронических заболеваний [1]. Кардиоваскулярная патология, и в частности, ишемическая болезнь сердца, также имеет высокую распространенность в мире [2]. Сахарный диабет за счет своего комплексного влияния на организм, нарушений углеводного, белкового и липидного обмена приводит к метаболическим и электрофизиологическим нарушениям работы кардиоваскулярной системы [3].

В целом влияние тиоктовой кислоты на факторы риска кардиоваскулярных событий изучено достаточно хорошо. Так, показана эффективность тиоктовой кислоты в снижении уровней липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов, глюкозы крови [4, 5]. Эффективность тиоктовой кислоты для лечения диабетической полинейропатии, и в особенности кардиальной автономной нейропатии, в настоящее время не вызывает никаких сомнений.

К сожалению, исследований влияния тиоктовой кислоты на последствия ишемии миокарда на людях не проводилось. Однако в ряде экспериментальных исследований показана роль тиоктовой кислоты в поддержке сократимости миокарда, преимущественно за счет стимуляции экспрессии цитопротекторных генов, супрессии апоптоза кардиомиоцитов и реверсии внутриклеточного ацидоза [6, 7]. За последние годы появилось несколько исследований, проведенных на лабораторных животных, показывающих возможности тиоктовой кислоты в предотвращении ремоделирования сердца на фоне индуцированной хронической сердечной недостаточности. Так, в исследовании Pop C. и соавт. было продемонстрировано, что применение тиоктовой кислоты у лабораторных животных с сердечной недоста-

точностью, ассоциированной с ожирением, позволило предотвратить гипертрофию задней стенки левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки, что, в свою очередь, привело к сохранению массы ЛЖ и ослабляло увеличение конечного систолического объема [8]. Также в исследовании Yang Z. и соавт. получены данные, подтверждающие уменьшение размеров инфаркта миокарда на фоне применения тиоктовой кислоты (размер инфаркта $60 \pm 2\%$ в контрольной группе и $42 \pm 3\%$ в основной группе) и гипертрофических последствий (отношение массы ЛЖ к массе тела $0,361 \pm 0,008\%$ в контрольной группе vs $0,325 \pm 0,001\%$ в основной группе). Также в данном исследовании отмечено снижение фракции выброса в контрольной группе (с 56 ± 5 до $24 \pm 4\%$) на фоне отсутствия изменений в основной группе [9].

В целом возможности альфа-липоевой кислоты как цитопротектора при сердечной недостаточности различной этиологии подтверждаются отдельными экспериментальными исследованиями, выполненными в основном на лабораторных животных, и еще недостаточно четко определены. Эффекты тиоктовой кислоты на ишемизированный миокард на людях широко не изучались, и ее потенциал требует дальнейшего изучения, особенно у пациентов с имеющимися нарушениями углеводного обмена, так как данное вещество обладает как комплексным потенциалом воздействия на факторы риска, так и прямым протективным воздействием на миокард.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Подтвердить возможность использования тиоктовой кислоты у пациентов с сахарным диабетом или впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией, перенесших передне-перегородочный инфаркт миокарда с зубцом Q, для предотвращения гипертрофии и структурного ремоделирования миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения ГБУЗ «ККБ №2» МЗ КК, Краснодарский край, г. Краснодар, а также кардиологического отделения №2 ККБСМП, Краснодарский край, г. Краснодар с ноября 2019 г. по июль 2021 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

В данное исследование включены популяции пациентов с сахарным диабетом и впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией.

Критерии включения

В исследование включали пациентов в возрасте 60–75 лет, имеющих инфаркт миокарда передне-перегородочной локализации с зубцом Q и диагноз сахарного диабета либо впервые выявленного сахарного диабета в сочетании с диабетической полинейропатией. Все пациенты были госпитализированы в стационарные условия в период до 24 ч от момента выявления симптомов. Для всех пациентов врачом-кардиологом выбрана тактика ведения с осуществлением тромболизиса.

Критерии исключения

В исследование не включали больных в возрасте старше 75 и младше 60 лет, имеющих тяжелые хронические заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования (клапанные пороки сердца, эндокардиты, гемодинамически значимые аритмии, повторные инфаркты миокарда), пациентов с нефропатией III ст., ретинопатией III ст., с ампутированными конечностями, с онкологическими заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью III ст. IV функционального класса, артериальной гипертензией 3 степени. Из анализа исключали больных, подвергавшихся реваскуляризации миокарда, а также получавших на момент обследования в качестве терапии ИМ лечение, отличное от антикоагулянтной терапии, зофеноприла, метопролола XR, аторвастатина, клопидогрела, ацетилсалициловой кислоты. Данную терапию пациенты получали на всем протяжении исследования.

Критериями прекращения участия в исследовании являлись недостаточная приверженность к терапии (2 и более балла по шкале Мориски–Грин), возникновение нежелательных побочных реакций, новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка формировалась сплошным методом с проведением дальнейшей рандомизации и формированием простых случайных выборок.

Дизайн исследования

Исследование являлось мультицентровым динамическим проспективным двухвыборочным сравнительным рандомизированным. Рандомизация проводилась методом квадратов. Были сформированы группы ячеек разме-

ром 1x4, в каждую ячейку было случайным образом вписано по 2 «А» и 2 «Б», где «А» соответствовало включению в основную группу, а «Б» — в контрольную. Затем из общей урны, включающей номера пациентов, присвоенных в алфавитном порядке, случайным образом извлекались номера и распределялись в соответствующую группу, согласно сформированному квадрату. Все пациенты на основании данных анамнеза, исследования гликозилированного гемоглобина и результатов гликемического профиля разделялись на 2 группы: имеющие сахарный диабет в анамнезе (Группа 1) и пациенты с впервые выявленным сахарным диабетом (Группа 2). На основании клинического обследования, согласно критериям шкалы Neural Symptom Score (NSS), выявлялись пациенты, имеющие диабетическую полинейропатию. Среди пациентов, имеющих диабетическую полинейропатию, при помощи ограниченной рандомизации методом блоков выделялась экспериментальная подгруппа (n=30) больных (подгруппа А), которым назначалась тиаоктовая кислота в дозировке 600 мг/сут на протяжении 3 мес, и контрольная подгруппа (n=30) (подгруппа Б), которым тиаоктовая кислота не назначалась.

Все пациенты из группы 1 имели сахарный диабет 2 типа длительностью от 2 до 10 лет. При поступлении в стационар больным с сахарным диабетом отменяли лечение пероральными сахароснижающими препаратами. Переводили на введение инсулина из расчета 0,5 Ед. на каждые 2,2 ммоль/л гликемии свыше 10 ммоль/л с последующей титрацией. Гликемию поддерживали в уровнях от 4,4 ммоль/л натощак до 10 ммоль/л. Схему введения инсулина (базис-болюсное введение, базисный инсулин, инсулин комбинированного действия) подбирали исходя из целевых уровней гликемии. Наблюдение осуществлялось на исходном этапе и через 12 мес от начала исследования. Также выполнялся ежемесячный удаленный контроль за приверженностью к терапии при помощи соответствующего опросника.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем пациентам, включенным в основные подгруппы, в дополнение к основной терапии назначалась тиаоктовая кислота в дозировке 600 мг/сут перорально однократно. Терапия назначалась на срок 3 мес. Терапия прекращалась при возникновении нежелательных побочных реакций либо противопоказаний, представленных в официальном государственном реестре лекарственных средств.

Помимо качественного выявления наличия симптомов диабетической дистальной полинейропатии, проводилась количественная оценка данных симптомов при помощи шкалы неврологических симптомов (Neuropathy Symptomatic Score, NSS).

Оценка приверженности к терапии проводилась согласно шкале комплаентности Мориски–Грин. В данный опросник были включены следующие вопросы.

1. Забывали ли Вы принять препараты?
2. Внимательно ли Вы относитесь к часам приема ЛС?
3. Пропускаете ли Вы прием препаратов, если самочувствие хорошее?
4. Пропускаете ли Вы прием препаратов, если после предыдущего приема чувствовали себя плохо?

Каждый пункт оценивался по принципу «Да-Нет», где ответ «Да» оценивался в 1 балл, а ответ «Нет» — соответственно в 0 баллов.

Методы

Диагноз впервые выявленного сахарного диабета выставлялся на основании данных уровня глюкозы крови и уровня гликозилированного гемоглобина в соответствии с клиническими рекомендациями «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» Министерства здравоохранения Российской Федерации 2019 г. Диагноз имеющегося сахарного диабета 2 типа выставлялся на основании предоставленной медицинской документации (медицинская карта амбулаторного больного, выписки из истории болезни). Диагноз диабетического полинейропатии качественно выставлялся на основании физикального осмотра с применением неврологического набора согласно клиническим рекомендациям «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» Министерства здравоохранения Российской Федерации 2019 г., а также оценивался количественно с применением шкалы NSS. Диагнозы, относящиеся к критериям исключения, определялись на основании данных медицинской документации (истории болезни). Всем пациентам проводились стандартные общеклинические исследования, включающие в себя: общий анализ крови, общий анализ мочи, исследование глюкозы плазмы крови (тощаковая гликемия исследовалась ортотолуидиновым методом в лаборатории ГБУЗ «ККБ №2» МЗ КК, а перед обедом и ужином гликемия исследовалась при помощи глюкометра Accu-Chek Performa), исследование гликированного гемоглобина (HbA1c) при помощи анализатора Siemens DCA Vantage. В биохимическое исследование крови были включены кардиальный тропонин-Т, МВ фракция (сердечная) креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), липидный спектр, общий белок, общий билирубин, альбумин, трансаминазы, С-реактивный белок на анализаторе Konelab с использованием реагентов Sentinel Diagnostics.

Эхокардиография (Эхо-КГ) выполнялась при поступлении и через 12 мес от начала исследования. Исследование выполнялось стандартным секторным датчиком частотой 2,5–4,7 МГц в М-режиме, В-режиме, режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК-режиме) в стандартных эхокардиографических позициях согласно стандартам Американского эхокардиографического общества (ASE) при помощи аппарата Samsung Medison Accuvix V10. Масса миокарда ЛЖ определялась по формуле R. Devereux. Выраженность гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) оценивалась по отношению массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела (ИММЛЖ (г/м²)). Площадь поверхности тела вычислялась при помощи формулы DeBois. Нормальными значениями ИММЛЖ считались <110 г/м² для женщин и <125 г/м² для мужчин. Было выделено четыре варианта геометрии миокарда ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ (относительная толщина стенки (ОТС) <0,42), концентрическое ремоделирование ЛЖ (ОТС>0,42, нормальный ИММЛЖ), концентрическая ГЛЖ (ОТС>0,42, увеличение ИММЛЖ), эксцентрическая ГЛЖ (ОТС<0,42, увеличение ИММЛЖ). Определялись конечные систолические и диастолические размеры (КСР, КДР (см)),

объемы (КСО, КДО (мл)), ФВ ЛЖ (%), ударный объем ЛЖ (мл). Систолическая функция ЛЖ считалась сохраненной при показателях более 55% (по L. Teicsholz).

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась при помощи программ Microsoft Office Excel-2019, SPSS Statistics Standart v.28 for Windows. С целью выбора метода анализа проводилась оценка параметра при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов для непараметрических переменных, в виде среднего арифметического и стандартного отклонения SD для параметрических переменных. Исход оценивался путем сравнения уровня фракции выброса, структуры распределения фракции выброса, толщины стенок ЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, распределения форм ремоделирования миокарда в основной и контрольной подгруппах. Сравнение структур распределения выполнялось с использованием критерия Мак-Немара, сравнение количественных показателей производилось при помощи t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и теста Уилкоксона для непараметрических показателей соответственно. Различия считались достоверными при уровне p менее 0,05.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в рамках проведения диссертационного исследования на соискание степени кандидата медицинских наук и на базе кардиологического отделения многопрофильного стационара ГБУЗ «ККБ №2» г. Краснодара и кардиологического отделения №2 ККБСМП г. Краснодара. Всеми пациентами подписано письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол №82 от 18 октября 2019 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспериментальная и контрольные группы оказались сопоставимы на исходном этапе по исследуемым факторам риска, представленным в таблице 1.

В группе пациентов с сахарным диабетом показатель ЛПНП на исходном этапе оказался статистически значимо больше в контрольной группе на 0,47 ммоль/л (p=0,02), прочие показатели не показали достоверной разницы. В группе пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом показатель среднего систолического артериального давления на исходном этапе оказался статистически значимо выше на 5,04 мм рт.ст. в контрольной группе (p=0,033), прочие показатели не показали достоверной разницы. Средний индекс массы тела и структура распределения пациентов по ИМТ не показали статистически значимых различий. Также не было получено статистически значимых различий в распространенности кардиальной автономной нейропатии в группе сахарного диабета (36,7% vs 36,7%; p=1,0) и впервые выявленного сахарного диабета (30% vs 30%; p=1,0).

Таблица 1. Характеристики групп на исходном этапе исследования

Table 1. Characteristics of groups at the initial stage of the study

	Группа 1а (n=30)	Группа 1б (n=30)	Группа 2а (n=30)	Группа 2б (n=30)
Возраст, лет	64,6±3,11	64,5±2,85	64,1±3,47	65,2±3,51
Мужчины	12	16	19	12
Женщины	18	14	11	18
HbA _{1c} , %	8,45 (7,05–8,85)	8,65 (7,68–9,35)	8,45 (7,68–9,13)	8,3 (7,73–8,75)
ОХ, ммоль/л	4,62±1,12	5,18±1,097	4,95±0,88	4,93±1,02
ТГ, ммоль/л	3,0±1,7	2,88±1,41	2,82±1,39	2,45±1,51
ЛПНП, ммоль/л	2,58±0,72	3,05±0,79	2,81±0,62	2,78±0,6
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,8–1,3)	1,2 (0,9–1,43)	1,1 (1,0–1,23)	1,1 (0,9–1,3)
NSS, баллы	6,0 (3,0–7,25)	6,0 (4,0–7,0)	2,5 (1–5)	3 (2,0–5,00)
Тропонин Т, нг/мл	13,1 (5,25–17,53)	10,9 (5,3–17,83)	12,8 (9,15–17,63)	12,8 (9,15–17,63)
К. В.	1,49±0,13	1,488±0,107	1,449±0,14	1,488±0,13
30:15	1,07 (1,03–1,14)	1,04 (1,0–1,14)	1,09 (1,01–1,15)	1,05 (1,0–1,13)
ΔДАД, мм рт. ст.	15,1±2,62	13,77±3,04	14±2,81	13,57±3,18
ΔСАД, мм рт. ст.	20,2±6,34	22,47±7,02	20,07±7,05	22,77±7,55
сДАД, мм рт. ст.	82,17±4,19	81,4±4,89	82,4±3,56	82,57±4,08
сСАД, мм рт. ст.	141,77±8,72	141,67±8,87	136,93±8,01	141,97±9,76
ИМТ, кг/м ²	26,57±3,09	26,35±3,76	26,6±2,9	27,75±3,51

Примечание. HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин; ОХ — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; NSS — Neural Symptom Score; К.В. — коэффициент Вальсальвы; 30:15 — коэффициент пробы R-R 30 к 15; ФВ — фракция выброса; ΔДАД — изометрическая проба; ΔСАД — ортостатическая проба; сДАД — среднее диастолическое артериальное давление; сСАД — среднее систолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела.

Note: HbA_{1c} — glycosylated hemoglobin; ОХ — total cholesterol; ТГ — triglycerides; ЛПНП — low-density lipoproteins; ЛПВП — high density lipoproteins; NSS — Neural Symptom Score; К.В. — Valsalva coefficient; 30:15 — sample ratio R-R 30 to 15; ФВ — ejection fraction; ΔДАД — isometric test; ΔСАД — orthostatic test; сДАД — average diastolic blood pressure; сСАД — mean systolic blood pressure; ИМТ — the body mass index.

При назначении тиоктовой кислоты в дозировке 600 мг/сут был отмечен высокий профиль безопасности, побочные реакции были зафиксированы лишь у 5 пациентов: в 2 случаях (3,07%) — аллергическая реакция в виде крапивницы, была купирована назначением антигистаминных препаратов, в 3 случаях (4,6%) — зафиксировано диспепсическое расстройство в виде изжоги, была купирована назначением антисекреторных препаратов. Данные пациенты были исключены из исследования на исходном этапе.

Выраженность структурного ремоделирования была проанализирована на исходном этапе. Согласно данным Эхо-КГ при анализе структурных параметров ремоделирования миокарда ЛЖ не было получено статистически значимых различий между контрольной и основной группами.

В группе сахарного диабета параметры межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) ($p=0,994$), КДР ($p=0,430$), толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) ($p=0,747$), ММЛЖ ($p=0,813$), ИММЛЖ ($p=0,976$), ОТСЛЖ ($p=0,473$) оказались статистически однородны. В группе впервые выявленного сахарного диабета также не было выявлено статистически значимых различий между параметрами МЖПд ($p=0,132$), КДР ($p=0,106$), ТЗСЛЖ ($p=0,673$), ММЛЖ ($p=0,554$), ИММЛЖ ($p=0,668$), ОТСЛЖ

($p=0,9$). Точный критерий Фишера не показал статистически значимой разницы в частоте той или иной формы ремоделирования миокарда на начальном этапе.

Не было выявлено различий в распространенности гипертрофических изменений МЖПд, КДР, ТЗСЛЖ в группе сахарного диабета. Распространенность увеличения толщины межжелудочковой перегородки составила 23,3% в контрольной группе и 33,3% в экспериментальной ($F=0,57$, $p>0,05$). Распространенность увеличения КДР в контрольной группе составила 10%, в экспериментальной — 26,7% ($F=0,11$, $p>0,05$). Распространенность увеличения ТЗСЛЖ составила 23,3% в контрольной группе и 26,7% в экспериментальной ($F=0,776$, $p>0,05$).

Также не было выявлено различий между контрольной и экспериментальной группами в группе впервые выявленного сахарного диабета. Распространенность увеличения толщины межжелудочковой перегородки составила 20% в контрольной группе и 30% в экспериментальной ($F=0,39$, $p>0,05$). Распространенность увеличения КДР в контрольной группе составила 23,3%, в экспериментальной — 13,3% ($F=0,34$, $p>0,05$). Распространенность увеличения ТЗСЛЖ составила 13,3% в контрольной группе и 23,3% в экспериментальной ($F=0,34$, $p>0,05$).

Таким образом, оцениваемые группы были однородны и по абсолютным показателями по структуре.

При анализе динамики структурных показателей ЛЖ, представленных в таблице 2, были выявлены следующие тенденции. Показатели основных подгрупп имели тенденцию к уменьшению выраженности гипертрофии, причем в группе сахарного диабета эта тенденция была более выражена. Динамика показателей в контрольной подгруппе имела отрицательную динамику как в группе сахарного диабета, так и в группе впервые выявленного сахарного диабета. Разница в показателях основной и контрольной подгруппы была больше в группе сахарного диабета.

Таким образом в группе пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом, получающих тиоктовую кислоту, не было отмечено статистически значимых изменений ни в одном из исследуемых параметров. Однако параметры МЖПд, КДР, КСР, КСО имели положительную тенденцию. В контрольной подгруппе было отмечено статистически значимое увеличение средней толщины МЖПд ($p=0,047$), а также близкая к статистически значимой отрицательная динамика у ТЗСЛЖ ($p=0,059$).

В группе пациентов с сахарным диабетом, получающих тиоктовую кислоту, было отмечено статистически значимое снижение КДР ($p=0,002$), КСР ($p=0,002$), КДО ($p=0,002$), КСО ($p=0,005$). В контрольной подгруппе была отмечена тенденция к гипертрофии всех отделов ЛЖ. Статистически значимо увеличились МЖП в диастолу ($p=0,021$) и ТЗСЛЖ ($p=0,043$).

Анализ структуры изменений ремоделирования миокарда, представленной в таблице 3, показал статистически значимую отрицательную динамику в контрольных подгруппах, было выявлено увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ. ОТС ЛЖ имела тенденцию к росту практически во всех группах, однако изменения не являлись статистически достоверными.

Влияние тиоктовой кислоты в основной подгруппе различалось при впервые выявленном сахарном диабете и уже имеющемся. В группе впервые выявленного сахарного диабета не было выявлено статистически значимой динамики показателей ремоделирования, тогда как в группе сахарного диабета было замечено статистически значимое снижение ММЛЖ ($p=0,024$) и ИММЛЖ ($p=0,047$).

Таблица 2. Динамика структурных показателей миокарда левого желудочка в основной и контрольной группах за 12 месяцев

Table 2. Dynamics of structural parameters of the left ventricular myocardium in the main and control groups for 12 months

Группы	Группа 1а n=30	Группа 1б n=30	Группа 2а n=30	Группа 2б n=30
Показатели				
ΔМЖПд, мм	+0,2±0,21	+0,67±0,27*	-0,17±0,47	+0,83±0,4*
ΔТЗСЛЖ, мм	-0,13±0,1	+0,8±0,37*	+0,03±0,38	+0,7±0,36
Δ КДР ЛЖ, мм	-1,8±0,34*	+0,63±0,62	-0,1±0,66	-0,03±0,69
Δ КДО ЛЖ, мл	-4,8±0,94*	+1,75±1,7	-0,32±1,76	-0,02±1,93
Δ, КСР ЛЖ, мм	-1,32±0,31*	-1,74±0,51*	-0,01±0,49	+0,21±0,57
Δ, КСО ЛЖ, мл	-3,46±0,61*	-0,9±0,93	-0,97±0,92	+0,7±1,03
Δ, ФВ ЛЖ, % [†]	0	-0,5	-0,5*	-3
Δ, УО, %	+0,76±0,97	+0,84±1,06	+0,65±1,1	-0,73±0,94

Примечание: МЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; УО — ударный объем.

[†]Данный показатель имел ненормальное распределение, сравнивались медианы, с применением U-критерия Уилкоксона.

* $p<0,05$.

Через 12 месяцев от начала исследования, в сравнении с аналогичными параметрами на момент начала исследования получены следующие данные.

1. В группе 1а получено статистически значимое снижение КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ.

2. В группе 1б получено статистически значимое увеличение толщины МЖПд и ТЗСЛЖ.

3. В группе 2а получено статистически значимое снижение ФВ ЛЖ (%).

4. В группе 2б получено статистически значимое увеличение толщины МЖПд.

Note: МЖПд (IVS during diastole) — is the thickness of the interventricular septum in the diastole; ТЗСЛЖ (LPWPT) — thickness of the posterior wall of the left ventricle; КДР ЛЖ (LVEDD) — the final diastolic size of the left ventricle; КСР ЛЖ (LVESD) — the final systolic size of the left ventricle; КДО ЛЖ (LVEDV) — the final diastolic volume of the left ventricle; КСО ЛЖ (LVESV) — the final systolic volume of the left ventricle; ФВ ЛЖ (LVEF) — left ventricular ejection fraction; УО (SV) — stroke volume

[†]This indicator had an abnormal distribution, the medians were compared using the Wilcoxon U-test.

* $p<0,05$.

12 months after the start of the study, compared with similar parameters at the start of the study:

1. In group 1a, a statistically significant decrease in LVEDD, LVEDV, LVESD, LVESV was obtained.

2. In group 1b, a statistically significant increase in the thickness of IVS during diastole and LVPWT was obtained.

3. In group 2a, a statistically significant decrease in LVEF (%) was obtained.

4. In group 2b, a statistically significant increase in the thickness of the IVS during diastole was obtained.

Таблица 3. Динамика показателей структурной перестройки миокарда левого желудочка за 12 месяцев

Table 3. Dynamics of left ventricular myocardial structural adjustment indicators for 12 months

Показатели	Группа 1а n=30	Группа 1б n=30	Группа 2а n=30	Группа 2б n=30
ДИММЛЖ, г/м ²	-4,19±2,01*	+9,2±3,04*	+0,61±3,85	+7,9±3,53*
ДММЛЖ, г	-3,33±1,39*	+17,8±6,5*	+1,32±8,07	+16,7±6,95*
ДОТС ЛЖ, мм	-0,003±0,01	+0,03±0,02	+0,02±0,18	+0,029±0,15
ДМЖПд, мм	+0,2±0,21	+0,67±0,27*	-0,17±0,47	+0,83±0,4*
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, абс./%	-3/10	+5/16,7*	+3/10	+5/16,7*
Концентрическая ГЛЖ, абс./%	0	+1/3,3	-1/3,3	+1/3,3
Эксцентрическая ГЛЖ, абс./%	0	0	0	0
Нормализация геометрии ЛЖ, абс./%	+3/10	-7/23,3*	-2/6,7	-6/20*

Примечание: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка; МЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

*p<0,05.

Через 12 месяцев от начала исследования, в сравнении с аналогичными параметрами на момент начала исследования получены следующие данные.

1. В группе 1а получено статистически значимое снижение ММЛЖ и ИММЛЖ.
2. В группе 1б получено статистически значимое увеличение толщины ММЛЖ, ИММЛЖ, МЖПд, снижение доли нормальной геометрии ЛЖ, увеличение доли гипертрофии ЛЖ по концентрическому типу.
3. В группе 2б получено статистически значимое увеличение толщины ММЛЖ, ИММЛЖ, МЖПд, снижение доли нормальной геометрии ЛЖ, увеличение доли гипертрофии ЛЖ по концентрическому типу.

Note: ИММЛЖ (LVMI) — is the mass index of the myocardium of the left ventricle; ММЛЖ (LVM) — is the mass of the myocardium of the left ventricle; ОТС ЛЖ (LV RWT) — relative wall thickness of the left ventricle; МЖПд (IVS during diastole) — thickness of the interventricular septum in the diastole; ГЛЖ (LVH) — hypertrophy of the left ventricle.

*p<0,05.

[†]This indicator had an abnormal distribution, the medians were compared using the Wilcoxon U-test:

1. In group 1a, a statistically significant decrease in LVMI and LVM was obtained.
2. In group 1b, a statistically significant increase in the thickness of LVM, LVMI, IVS during diastole was obtained. a decrease in the proportion of normal LV geometry, an increase in the proportion of LV hypertrophy of the concentric type.
3. In group 2b, a statistically significant increase in the thickness of LVM, LVMI, IVS during diastole was obtained. a decrease in the proportion of normal LV geometry, an increase in the proportion of LV hypertrophy of the concentric type.

Анализ динамики распространенности форм ремоделирования миокарда не продемонстрировал влияния тиоктовой кислоты на эксцентрическую и концентрическую форму гипертрофии. Была получена статистически незначимая тенденция к нормализации геометрии миокарда в основной группе пациентов с сахарным диабетом, однако в группе с впервые выявленным сахарным диабетом данная динамика отсутствовала. В контрольных подгруппах были отмечены статистически значимое снижение распространенности нормальной геометрии ЛЖ и рост распространенности концентрического ремоделирования миокарда.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможность применения альфа-липоевой кислоты для уменьшения выраженности развития гипертрофических изменений и ремоделирования миокарда после инфаркта у данных когорт пациентов на людях широко не изучалась. Однако имеются одиночные исследования, проведенные на лабораторных животных. Так, в исследованиях Wang X. и соавт., а также Seok Kyu Oh и соавт. была показана роль тиоктовой кислоты в снижении объема повреждения миокарда, а также в качестве ингибитора апоптоза кардиомиоцитов. Тиоктовая кислота показала дозозависимую супрессию размеров инфаркта миокарда, так, размер ишемии был подавлен на 29,1% для 25 мг/кг (p=0,0001), на 41,5% для 50 мг/кг (p=0,05), на 41,4% для

100 мг/кг (p=0,05). Также было отмечено качественное влияние тиоктовой кислоты на апоптоз. Апоптотические ядра обнаруживались в контрольной группе часто, тогда как только в основной группе с дозировкой введения альфа-липоевой кислоты 25 мг/кг и более обнаруживались единичные апоптотические ядра [10].

Не было получено достоверных изменений медианы фракции выброса ни в одной из подгрупп, что, вероятно, обусловлено недостаточным объемом выборки и методом измерения (фракция выброса более 55% являлась верхним пороговым значением), что привело к непараметрическому распределению данного показателя. Однако анализ структуры фракции выброса показал, что в аналогичных подгруппах обеих групп определялись идентичные изменения. В контрольных подгруппах происходило значительное снижение распространенности сохраненной фракции выброса, за счет чего росло число пациентов со сниженной фракцией выброса. При этом происходил рост распространенности значительно сниженной фракции выброса. В основных подгруппах снижения числа пациентов с нормальной фракцией выброса не происходило, при этом сокращалась распространенность значительно сниженной фракции выброса за счет увеличения числа пациентов со сниженной фракцией. Данные изменения позволяют считать, что альфа-липоевая кислота способствует сохранению систолической функции ЛЖ после инфаркта миокарда у пациентов данной когорты.

Статистически значимые изменения параметров толщины стенок ЛЖ были выявлены в основной подгруппе пациентов с сахарным диабетом, где было получено уменьшение ТЗСЛЖ в диастолу, уменьшение КДР, КСР и соответствующих им объемов. В основной подгруппе пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом имелась тенденция к уменьшению данных показателей. В контрольных подгруппах обеих групп имелась идентичная тенденция к росту преимущественно ТЗСЛЖ и в меньшей степени — прочих показателей. Оценка показателей ремоделирования миокарда ЛЖ показала однозначный результат. В контрольных подгруппах обеих групп было выявлено статистически значимое увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ, сопровождавшееся статистически значимым ростом числа пациентов с ремоделированием миокарда по концентрическому типу за счет снижения распространенности нормальной геометрии миокарда. В основной подгруппе пациентов с сахарным диабетом было получено статистически значимое уменьшение ММЛЖ и ИММЛЖ, при этом статистически значимого изменения числа пациентов с той или иной формой ремоделирования миокарда выявлено не было. Не было выявлено достоверного влияния альфа-липоевой кислоты на концентрическую и эксцентрическую форму ГЛЖ. Влияние альфа-липоевой кислоты на сходные группы пациентов по эхокардиографическим параметрам не изучалось. Однако за последние 3 года имеется ряд исследований, проведенных на лабораторных животных, согласующихся с полученными нами данными. Так, в исследовании Z. Yang и соавт. получены данные, подтверждающие уменьшение размеров инфаркта миокарда на фоне применения тиоктовой кислоты (размер инфаркта $60 \pm 2\%$ в контрольной группе и $42 \pm 3\%$ в основной группе), уменьшение гипертрофических последствий (отношение массы ЛЖ к массе тела $0,361 \pm 0,008\%$ в контрольной группе vs $0,325 \pm 0,001\%$ в основной группе). Также в данном исследовании отмечено снижение фракции выброса в контрольной группе (с $56 \pm 5\%$ до $24 \pm 4\%$) на фоне отсутствия изменений в основной группе [9]. В другом исследовании, проведенном С. Рор и соавт., отмечаются значительное увеличение ТЗСЛЖ в диастолу, увеличение КДО и КСО в контрольной группе, в то время как у лабораторных животных, получающих тиоктовую кислоту, масса миокарда была значительно меньше, отсутствовало увеличение ИММЛЖ и ОТСЛЖ, что показало эффективность альфа-липоевой кислоты в предотвращении концентрического ремоделирования миокарда [8]. Протективный эффект тиоктовой кислоты объясняется, с одной стороны, модификацией рисков, независимо являющихся факторами, способствующими увеличению тяжести миокардиального повреждения, такими как ИМТ, показатели липидного спектра, уровень глюкозы крови. С другой стороны, это непосредственное воздействие на миокард, заключающееся в уменьшении очага некроза, уменьшении апоптоза и митохондриальной аутофагии, снижении количества циркулирующих провоспалительных факторов ИЛ-6, ФНО- α , накоплении нейтрофилов. Тиоктовая кислота активирует фосфорилирование Akt и ядерную транслокацию.

Таким образом необходимо дальнейшее изучение влияния тиоктовой кислоты на предотвращение гипертрофических изменений и ремоделирования миокарда у данных когорт пациентов с использованием большей выборки, с применением различных дозировок и последующим межгрупповым сравнением. Также видится необходимым изучение влияния тиоктовой кислоты на пациентов с инфарктом миокарда и нарушенной толерантностью к глюкозе либо нарушением гликемии натощак. Полученные результаты и данные из литературных источников также позволяют предположить возможность применения тиоктовой кислоты у пациентов с инфарктом миокарда и без нарушений углеводного обмена.

Дизайн исследования не предполагал использования плацебо-контроля, что могло привести к искажению результатов исследования в сторону основной группы вследствие психологических факторов. Также неравномерное исключение пациентов из исследования вследствие пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, совпавшей с временем проведения исследования, могло исказить полученные данные в ту или иную сторону. Однако влияние данного фактора представляется малозначимым вследствие сопоставимости числа исключенных пациентов из представленных групп. Также возможным источником искажения данных являлась мультицентровость исследования, однако ведение пациентов осуществлялось по единому протоколу, а контроль осуществлялся одним и тем же исследователем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение тиоктовой кислоты на 3-й день после перенесенного инфаркта миокарда с зубцом Q у пациентов с диабетом 2 типа либо впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией в дозировке 600 мг/сут перорально позволяет предотвратить гипертрофическое ремоделирование миокарда, а также способствует сохранению фракции выброса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнялось в рамках научно-исследовательской работы на соискание степени кандидата медицинских наук. Исследование выполнялось при частичном лекарственном, лабораторном и инструментальном обеспечении ГБУЗ ККБ№ 2 МЗ КК, а также ККБСМП.

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

Участие авторов. Яновский К.Г. — создание концепции исследования, получение, интерпретация результатов, написание статьи; Иванова Л.А. — создание концепции, дизайна исследования, анализ данных, внесение финальных правок с целью повышения научной ценности 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. International Diabetes Federation [Internet]. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2020. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: Results from the global burden of disease study. *Cureus*. 2020;13(4):208-219. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
3. Hajar R. Risk factors for coronary artery disease: Historical perspectives. *Heart Views*. 2017;18(3):109-114. doi: https://doi.org/10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17
4. Mousavi SM, Shab-Bidar S, Kord-Varkaneh H, et al. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Nutrition*. 2019;59(3):121-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.08.004>
5. Zhao L, Hu FX. α-Lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(23):3715-3719.
6. Gorąca A, Huk-Kolega H, Piechota A, et al. Lipoic acid — biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Reports*. 2011;63(4):849-858. doi: [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70600-4](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70600-4)
7. Ebada MA, Fayed N, Fayed L, et al. Efficacy of alpha-lipoic acid in the management of diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Pharm Res*. 2019;18(4):2144-2156. doi: <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.1100842>
8. Pop C, Ștefan MG, Muntean DM, et al. Protective effects of a discontinuous treatment with alpha-lipoic acid in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction, in rats. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(11):1073. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9111073>
9. Yang Z, Tian Y, Berr SS, French BA. Therapeutic efficacy of alpha-lipoic acid against acute myocardial infarction and chronic left ventricular remodeling in mice. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020(4):1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/6759808>
10. Wang X, Yu Y, Ji L, et al. Alpha-lipoic acid protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via multiple target effects. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(11):2750-2757. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.07.065>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Яновский Константин Геннадьевич**, аспирант [Konstantin G. Yanovsky, MD, post-graduate student]; адрес: Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. ¼, к. 10, кв. 23 [address: ¼ c.10 Krasnykh Partizan str., sq. 23, 350012, Krasnodar, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2355-4407>; Researcher ID: ABF-8914-2021; eLibrary SPIN: 8869-9760; e-mail: yanovsky.endokrd@yandex.ru

Иванова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Ludmila A. Ivanova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5302-3802>; Researcher ID: D-3729-2014; eLibrary SPIN: 4443-6325; e-mail: endocrinkmu@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Яновский К.Г., Иванова Л.А. Влияние тиоктовой кислоты у пациентов с сахарным диабетом или впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией, перенесших передне-перегородочный инфаркт миокарда с зубцом Q, на предотвращение гипертрофии и структурного ремоделирования миокарда // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №2. — С. 115-123. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12821>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yanovsky KG, Ivanova LA. Influence of thioctic acid in patients with diabetes mellitus or newly diagnosed diabetes mellitus in combination with diabetic polyneuropathy after anterior septal Q wave myocardial infarction on the prevention of hypertrophy and structural myocardial remodeling. *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):115-123. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12821>

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДА У ПОДРОСТКОВ С ПРОСТЫМ ОЖИРЕНИЕМ



© А.В. Витебская*, А.В. Попович

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

Обоснование. Лираглутид одобрен для лечения ожирения у детей и подростков с 12 лет. Из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не все пациенты достигают максимальной дозы, что может сказаться на эффективности лечения ожирения.

Цель. Изучить эффективность и переносимость терапии лираглутидом у подростков с ожирением.

Материалы и методы. У подростков с простым ожирением и сопутствующими заболеваниями ЖКТ проанализированы медицинские данные исходно и через 3 мес терапии лираглутидом (SDS индекса массы тела (ИМТ), осложнения ожирения, побочные эффекты и максимальные дозы лираглутида), длительность терапии, причины прекращения и SDS ИМТ через 3–6 мес после прекращения терапии.

Результаты. Лираглутид был назначен 10 подросткам (7 девочек, 3 мальчика) в возрасте 15,4 (13,5; 16,2) года с SDS ИМТ 3,3 кг/м² (2,9; 3,7). Три месяца лечения привели к значительному ($p=0,001$) снижению SDS ИМТ до 2,8 кг/м² (2,6; 3,5). Пациенты получали препарат в максимальной дозе 3,0 (6 пациентов), 2,4 (2), 1,8 (1) и 1,2 (1) мг. Статистически значимой корреляции между максимальной дозой и Δ SDS ИМТ не выявлено.

В период титрации дозы пациенты жаловались на тошноту (9), диарею (3), запор (1) и метеоризм (1). У большинства жалобы не были дозозависимы. Лишь у 1 пациентки тошнота и диарея не позволили увеличить дозу лираглутида выше 1,2 мг; дополнительное обследование после прекращения терапии выявило кишечную инфекцию.

Через 3 мес прекратили терапию 2 пациента (1 — побочные эффекты, 1 — удовлетворительный результат), после 4–5 мес — 3 (1 — возобновившийся набор веса, 2 — по финансовым соображениям), после 6 мес — 1 (удовлетворительный результат); 4 продолжают терапию. Через 3–6 мес после прекращения терапии отмечено увеличение SDS ИМТ до значений, незначительно отличающихся от исходных.

Заключение. Лираглутид эффективен для лечения ожирения у подростков и хорошо переносится большинством пациентов. При выраженных нежелательных явлениях рекомендуется дополнительное обследование ЖКТ. Пациенты могут прекращать терапию не только в связи с побочными эффектами, но и при достижении поставленных целей или по финансовым соображениям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарства для лечения ожирения; лираглутид; подростки; заболевания ЖКТ.

LIRAGLUTIDE IN ADOLESCENTS WITH SIMPLE OBESITY: TREATMENT EXPERIENCE

© Alisa V. Vitebskaya*, Anastasiya V. Popovich

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: Liraglutide was approved for treatment of obesity in children and adolescents since 12 years. Due to gastrointestinal (GI) side effects not all patients reach maximal dose; this can affect the efficacy of obesity treatment.

AIM: To study efficacy and tolerability of liraglutide in adolescents with obesity.

MATERIALS AND METHODS: We analyzed medical data of adolescents with simple obesity and GI comorbidities before and in 3 months after start of liraglutide (BMI SDS; obesity complications; liraglutide side effects, and maximal doses), duration of therapy, reasons for discontinuation, and BMI SDS in 3–6 months after discontinuation.

RESULTS: Liraglutide was administered for 10 adolescents (7 girls, 3 boys) 15.4 (13.5; 16.2) years with BMI SDS 3.3 (2.9; 3.7). Three months of treatment led to significant ($p=0.001$) decrease of BMI SDS till 2.8 (2.6; 3.5). Maximal dose of liraglutide was 3.0 mg (6 patients), 2.4 mg (2), 1.8 mg (1), and 1.2 mg (1). No correlation between maximal dose and BMI Δ SDS was detected. While dose titration patients complained of nausea (9), diarrhea (3), obstipation (1), and flatulence (1). In majority of cases complains were not dose-dependent. Only in 1 patient nausea and diarrhea that did not allow to increase liraglutide dose above 1.2 mg; additional investigation after discontinuation of therapy revealed GI infection.

Therapy was discontinued in 3 months by 2 patients (1 — side effects, 1 — satisfactory result), in 4–5 months by 3 patients (1 — relapse of excessive weight gain, 2 — financial reasons), in 6 months by 1 patient (satisfactory result); 4 continued therapies. In 3–6 months after discontinuation of therapy BMI SDS increased and did not significantly differ from basal.

CONCLUSION: Liraglutide is effective for treatment of obesity in adolescents and well tolerated by majority of patients. In case of pronounced adverse events additional GI investigation is recommended. Patients can discontinue treatment not only due to side effects, but also when they achieve their goal, and due to financial reasons.

KEYWORDS: anti obesity drugs; liraglutide; adolescents; gastrointestinal diseases.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023

Received: 26.09.2022. Accepted: 01.05.2023.

Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т. 20. – №2. – С. 124–130

doi: <https://doi.org/10.14341/omet12922>

Obesity and metabolism. 2023;20(2):124-130



ОБОСНОВАНИЕ

Избыточная масса тела и ожирение являются наиболее распространенными эндокринными нарушениями среди детей и подростков [1]. По данным отечественных исследований, распространенность ожирения в 11 лет достигает 9% у девочек и 19% у мальчиков, а в 15 лет — 4 и 10% соответственно [2].

Основной рекомендуемый метод лечения ожирения — модификация образа жизни, которая должна включать пересмотр программы питания и расширение физических нагрузок [1]. По результатам опросов 5275 подростков с ожирением, 5379 их родителей и опекунов и 2323 медицинских работников из 10 стран, проведенных в рамках недавно опубликованного исследования ACTION Teens, попытки снижения веса оказываются неудачными чаще всего из-за неконтролируемого чувства голода [3]. В случае неэффективности немедикаментозной терапии рекомендуется рассмотреть возможность назначения фармакологических препаратов [1].

Применение лираглутида для лечения ожирения у детей и подростков 12 лет и старше было одобрено в США в конце 2020 г., а в Российской Федерации и странах Европы — в 2021 г. Лираглутид является аналогом глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1). Он способствует снижению массы тела через несколько механизмов, влияющих на потребление пищи: глюкозозависимое усиление секреции инсулина и противоположный эффект на секрецию глюкагона; поддержание чувства насыщения вследствие замедления высвобождения пищи из желудка; подавление аппетита благодаря воздействию на центральную нервную систему [4].

В опубликованных клинических исследованиях продемонстрированы высокая эффективность и безопасность применения лираглутида у детей и подростков с лишним весом. Описываемые побочные реакции чаще касались желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (преимущественно тошнота и рвота), были временными и носили нетяжелый характер. Для их преодоления рекомендуется увеличивать дозу лираглутида постепенно. Однако, несмотря на соблюдение рекомендаций, не все участники клинических исследований достигали максимальной рекомендованной дозы лираглутида [5–7].

Побочные эффекты лираглутида могут быть более выражены у пациентов, имеющих предшествующие заболевания ЖКТ. Для их преодоления рекомендуется постепенно увеличивать дозу лираглутида, придерживаться диетических ограничений и пролечивать предшествующие заболевания ЖКТ до назначения аналога ГПП-1. Выраженность побочных эффектов не всегда позволяет пациентам достичь максимальной рекомендованной дозы, что может сказаться на эффективности лечения ожирения [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность и переносимость терапии лираглутидом у подростков с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Детское эндокринологическое и лечебно-диагностическое отделения Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия.

Время исследования. Март 2021 г.–август 2022 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Подростки с ожирением, применявшие лираглутид с целью снижения массы тела.

Критерии включения: 1) возраст до 18 лет; 2) наличие простого ожирения; 3) применение лираглутида на протяжении не менее 3 мес; 4) наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ.

Критерии исключения: отсутствие данных обследования пациента до и/или через 3 мес назначения терапии лираглутидом (данные осмотра, измерения роста, веса, артериального давления, результаты биохимического анализа крови, УЗИ органов брюшной полости).

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Сплошной.

Дизайн исследования

Одноцентровое наблюдательное динамическое ретроспективное (3–12 мес) одновыборочное неконтролируемое исследование.

Методы

Показатели, анализируемые у каждого из пациентов

SDS индекса массы тела (ИМТ) на момент назначения терапии лираглутидом, наличие осложнений ожирения (нарушения углеводного обмена, дислипидемии, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), артериальная гипертензия) и сопутствующих заболеваний ЖКТ на момент назначения терапии лираглутидом и через 3 мес; наличие жалоб на побочные эффекты терапии лираглутидом, дозы, на фоне приема которых они развились; применявшиеся методы купирования побочных эффектов; максимальные дозы лираглутида, применявшиеся пациентами; общая длительность терапии; в случае завершения терапии на момент анализа данных — SDS ИМТ через 3–6 мес после прекращения терапии.

Основные исходы исследования

- Выраженность снижения SDS ИМТ через 3 мес терапии лираглутидом; зависимость от максимально переносимой дозы лираглутида.
- Частота жалоб пациентов на развитие побочных эффектов со стороны ЖКТ на фоне терапии лираглутидом.

Дополнительные исходы исследования

- Динамика показателей биохимического анализа крови на фоне терапии лираглутидом.
- Выявление причин прекращения терапии лираглутидом.

Таблица 1. Динамика показателей биохимического анализа крови на фоне 3 месяцев терапии лираглутидом**Table 1.** Dynamics of parameters of biochemical analysis of blood on the background of 3 months of therapy with liraglutide

	До лечения	Через 3 мес	P
SDS ИМТ, кг/м ²	3,3 (2,9; 3,7)	2,8 (2,6; 3,5)	0,001
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	4,5 (4,2; 4,9)	4,3 (4,2; 4,7)	НЗ
Гликированный гемоглобин HbA _{1c} , %	5,4 (5,1; 5,6)	5,3 (4,9; 5,4)	НЗ
Холестерин, ммоль/л	4,5 (4,1; 4,9)	4,2 (3,9; 4,5)	НЗ
Триглицериды, ммоль/л	2,2 (1,6; 2,9)	1,6 (1,1; 1,9)	НЗ
АЛТ, Ед/л	22 (18; 26)	21 (13; 27)	НЗ
АСТ, Ед/л	25 (17; 26)	19 (16; 24)	НЗ

Примечание. НЗ — незначимо.

Note: NS — not significant.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистическая обработка данных проведена в программе RStudio (Version 1.1.463 — © 2009–2018 RStudio, Inc.) с использованием пакета R версии 3.5.3.

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q4). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования «Особенности применения лираглутида для лечения ожирения у детей и подростков» был одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России 20.05.2022 (протокол №10-22).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы амбулаторные и стационарные медицинские карты 10 пациентов (3 мальчика, 7 девочек), проходивших обследование по поводу простого ожирения в возрасте от 12,0 до 17,5 года (Me 15,4 (13,5; 16,2)) с SDS ИМТ от 2,3 до 3,8 кг/м² (Me 3,3 (2,9; 3,7)). На момент анализа данных все пациенты применяли лираглутид на протяжении 3–12 мес (Me 5 (3; 6)). Пациенты до начала терапии лираглутидом были проконсультированы гастроэнтерологом, у всех выявлены НЖБП и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), 1 пациентка за год до начала терапии перенесла операцию по поводу калькулезного холецистита. Кроме этого, до начала терапии лираглутидом у пациентов были выявлены нарушения углеводного и жирового обмена: нарушенная толерантность к глюкозе у 2 пациентов, дислипидемия (гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия) — у 6.

Применение лираглутида на протяжении 3 мес приводило к значительному ($p=0,001$) снижению SDS ИМТ до 2,8 кг/м² (2,6; 3,5). Выраженность ожирения уменьшилась на 0,4 кг/м² (0,2; 0,6) SDS ИМТ. На фоне терапии лираглутидом отмечено статистически незначимое снижение показателей глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, холестерина, триглицеридов и трансми-

наз (табл. 1). Через 3 мес терапии дислипидемия (гипертриглицеридемия) сохранялась у 2 пациентов.

В максимальной дозе 3,0 мг получали препарат 6 пациентов, 2,4 мг — 2 пациента, 1,8 мг и 1,2 мг — по 1 пациенту. Пациенты, получавшие лираглутид в максимальной дозе 1,8 и 2,4 мг, объясняли свой отказ увеличивать дозу препарата достаточной, по мнению семьи пациента, скоростью снижения массы тела и финансовыми соображениями. Пациентка, получавшая лираглутид в дозе 1,2 мг, не увеличивала дозу в связи с нежелательными явлениями (НЯ) со стороны ЖКТ.

Статистически значимой корреляции между максимально переносимой дозой и выраженностью снижения SDS ИМТ в течение первых 3 мес не выявлено.

В период титрации дозы жалобы на тошноту предъявляли 9 (ингибиторы протонной помпы на фоне терапии лираглутидом применяли 2 пациента), диарею — 3 (без дополнительной терапии), запор и метеоризм — 1 пациент (на протяжении недели применял мебеверин). У большинства пациентов жалобы носили временный характер, не были связаны с конкретной дозой препарата. В частности, пациент, жаловавшийся на запор и метеоризм в период титрации дозы, при опросе через несколько недель упомянул только о легкой тошноте. Лишь 1 пациентка испытывала выраженную тошноту и диарею, что не позволило ей увеличить дозу лираглутида выше 1,2 мг.

После первых 3 мес прекратили терапию 2 пациентки (1 — в связи с побочными эффектами на максимальной дозе 1,2 мг, 1 — в связи с достижением удовлетворительного результата на дозе 2,4 мг), после 4–5 мес — 3 (1 — в связи с возобновившимся набором веса на дозе 3,0 мг, 2 — по финансовым соображениям на максимальных дозах 1,8 и 3,0 мг), после 6 мес — 1 (в связи с достижением удовлетворительного результата на дозе 3,0 мг), 4 участника продолжают терапию (1 в максимальной дозе 2,4 мг, 3 — в дозе 3,0 мг) (табл. 2).

После прекращения терапии лираглутидом у пациентки, не переносившей препарат в дозе, большей 1,2 мг, сохранялись жалобы на тошноту и диарею. В связи с этим девочка была повторно направлена к гастроэнтерологу. По результатам инструментального обследования подтверждено обострение хронического гастрита и колита. При лабораторном исследовании обращало на себя внимание пограничное повышение

уровня аланинаминотрансферазы в крови (46 ед/л) и альфа-амилазы в моче (493 ед/л). Учитывая затяжной характер желудочно-кишечных нарушений, проведено серологическое исследование, выявившее диагностически значимую динамику титров антител к *Shigella flexneri*, что подтвердило у пациентки перенесенную дизентерию. После лечения нарушений со стороны ЖКТ пациентка планирует повторную попытку применения лираглутида.

У 6 пациентов, прекративших терапию лираглутидом, через 3–6 мес после завершения лечения отмечено увеличение SDS ИМТ до 2,9 кг/м² (2,5; 3,3), что незначительно ниже, чем исходные значения SDS ИМТ до терапии для этих пациентов (3,0 кг/м² (2,8–3,4)).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Основные факторы, снижающие репрезентативность выборки (малый объем выборки и короткий период терапии), обусловлены сложностью набора пациентов ввиду высокой стоимости препарата и ускользанием пациентов из наблюдения (отсутствие результатов повторного обследования). Несмотря на это, в проведенном исследовании удалось продемонстрировать весь спектр применяемых доз лираглутида и различные исходы лечения.

Сопоставление с другими публикациями

Опыт применения лираглутида у детей и подростков

Лираглутид является аналогом ГПП-1, благодаря чему оказывает существенное влияние на снижение выраженности ожирения и нормализацию гликемии [4]. Опыт применения лираглутида у детей и подростков ограничивается малочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ), в то время как у взрослых препарат продемонстрировал удовлетворительный профиль эффективности и безопасности. Проведенный в 2021 г. анализ исследований по применению лираглутида у подростков не выявил существенных различий в фармакокинетике по сравнению с аналогичными данными у взрослых [7].

В 2021 г. также опубликован метаанализ данных 9 РКИ с 574 участниками, изучавших применение аналогов ГПП-1 у детей с 1994 г по 2020 гг. — в 3 РКИ пациенты получали эксенатид, в 6 — лираглутид [9]. В работах по изучению эффективности лираглутида для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) исследовалось применение препарата в максимальной дозе 1,8 мг с 10-летнего возраста [10, 11], а для лечения ожирения — 3,0 мг с 12 лет [4–6]. Кроме этого, доступны результаты исследования по применению лираглутида при ожирении у детей 7–11 лет [12].

Влияние на ожирение

В качестве критерия для оценки влияния терапии на выраженность ожирения у детей и подростков было выбрано изменение SDS ИМТ. Такой выбор объясняется прежде всего тем, что большинство пациентов на момент терапии еще продолжали расти, что могло независимо от изменения массы тела пациента приводить к изменению ИМТ. Кроме этого, как в России, так и в других странах именно SDS ИМТ используется в качестве критерия для постановки диагноза ожирения [1, 2].

По данным метаанализа применение аналогов ГПП-1 приводило к снижению SDS ИМТ в среднем на 0,14 SD [9]. Применение лираглутида в дозе 1,8 мг в течение 52 нед в исследовании с участием 134 подростков (66 — лираглутид, 68 — плацебо) с СД2 12–17 лет приводило к снижению SDS ИМТ на 0,34 (на 0,18 SD больше, чем в группе плацебо) [11]. Изменение SDS ИМТ на фоне 3,0 мг лираглутида у пациентов с ожирением было более выраженным. Применение лираглутида в дозе 3,0 мг в течение 52 нед в исследовании с участием 251 подростка (125 — лираглутид, 126 — плацебо) с ожирением 12–17 лет приводило к снижению SDS ИМТ на 0,25 SD (на 0,22 больше, чем в группе плацебо) [6]. Применение лираглутида у детей 7–11 лет в той же дозе приводило к еще более выраженному эффекту — снижению SDS ИМТ на 0,28 SD по сравнению с плацебо [12]. Наибольшая скорость снижения SDS ИМТ отмечалась в первые 3 мес терапии [6]. Таким образом, полученное нами снижение SDS ИМТ на 0,4 (0,2; 0,6) в течение первых 3 мес терапии согласуется с результатами опубликованных РКИ.

Таблица 2. Эффективность снижения SDS ИМТ в зависимости от дозы лираглутида и причины прекращения терапии

Table 2. Efficacy in reducing SDS BMI by liraglutide dose and reason for discontinuing therapy

Максимальная переносимая доза лираглутида/ характеристики пациентов	N	Изменение SDS ИМТ через 3 мес	Причина прекращения терапии	Длительность применения лираглутида на момент наблюдения
1,2 мг	1	-0,2	Выраженность побочных эффектов (тошнота, диарея)	3 мес
1,8 мг	1	-0,3	Финансовые соображения	4 мес
2,4 мг	2	-0,4; -0,6	Удовлетворенность эффектом	3 мес; 12 мес*
3,0 мг	6	0,3 (0,1; 0,7)	1 — удовлетворенность эффектом (Δ SDS -0,8); 1 — неудовлетворенность эффектом (Δ SDS -0,1); 1 — финансовые соображения (Δ SDS -0,7)	5 (3; 6) мес**

Примечание к таблице: *1 пациентка продолжает терапию лираглутидом; **3 пациента продолжают терапию лираглутидом.

Note. *1 patient continues therapy with liraglutide; **3 patients continue therapy with liraglutide

Влияние на осложнения ожирения

Применение аналогов ГПП-1 способствует нормализации показателей углеводного обмена. Отмечалось снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) при применении ГПП-1 в среднем на 1,05% [9]. Так как гипогликемический эффект аналогов ГПП-1 глюкозозависим, выраженность среднего снижения показателей углеводного обмена в РКИ зависит не столько от препарата и дозы, сколько от исходных показателей HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак (ГПН). Например, у детей и подростков с СД2 применение лираглутида в дозе 1,8 мг в течение 52 нед приводило к снижению HbA_{1c} на 0,5% [11], а в дозе 3,0 мг у пациентов с ожирением — на 0,06% [6]. ГПН в этих исследованиях изменялась на 1,03 ммоль/л [11] и 1,82 мг/дл соответственно [6]. Мы выявили статистически незначимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак и HbA_{1c} . В связи с небольшим периодом времени, прошедшего с момента начала терапии, повторные пероральные глюкозотолерантные тесты не проводились.

Так как аналоги ГПП-1 способствуют усилению секреции инсулина, в РКИ изучалась динамика соответствующих показателей. Результаты исследования инсулина и С-пептида неоднозначны. Большинство работ с участием детей и подростков с ожирением не выявило статистически значимых различий уровней инсулина и С-пептида при применении лираглутида длительностью от 5 до 56 нед [5, 6, 12]. Однако в одном из РКИ, где дети и подростки 6–18 лет с преддиабетом и ожирением получали лираглутид на протяжении 3 мес, зарегистрировано статистически значимое снижение уровня инсулина [13].

Как и в нашей работе, ни отдельные исследования, ни метаанализ не выявили статистически значимого влияния аналогов ГПП-1 у детей на липидный профиль. При проведении метаанализа отмечено значимое снижение артериального давления [9].

В РКИ с участием взрослых пациентов, кроме улучшения показателей углеводного обмена и артериального давления, продемонстрирована тенденция к нормализации липидного обмена, уменьшению проявлений стеатогепатита (исчезновение раздутых гепатоцитов) без нарастания фиброза [14]. Возможно, для подтверждения подобных эффектов терапии лираглутидом в детском возрасте необходима организация более узкоспециализированных исследований.

Побочные эффекты со стороны ЖКТ и пути их преодоления

Пациенты на терапии аналогами ГПП-1 чаще всего испытывают НЯ, связанные с верхними отделами ЖКТ, такие как тошнота и рвота, и несколько реже — нижними — диарея и запор [8]. Согласно результатам метаанализа РКИ, терапия аналогами ГПП-1 статистически значимо повышает риск развития тошноты [9]. Считается, что тошнота является результатом непосредственного воздействия на рецепторы ГПП-1 в головном мозге, а также может усиливаться вследствие замедления эвакуации пищи из желудка и торможения моторики кишечника [8].

Выраженные побочные эффекты со стороны ЖКТ могут влиять на приверженность пациентов к терапии и препятствовать достижению максимально эффективной дозы. Например, в РКИ с участием детей и подростков с ожирением из-за выраженности побочных эффектов 18% пациентов не достигли максимальной дозы лираглутида [6].

Побочные эффекты терапии лираглутидом на ЖКТ не всегда можно объяснить дозой препарата. В частности, в РКИ по лечению СД2 рвота и диарея беспокоили единичных детей на фоне применения доз 0,3, 0,6, 1,8 мг (в то же время никто не жаловался при приеме доз 0,9 и 1,2 мг) [10]. В другом РКИ по лечению СД2 у детей и подростков (максимальная доза 1,8 мг) большинство НЯ были связаны с воздействием препарата на ЖКТ и встречались чаще, чем в группе плацебо, — тошнота (28,8% против 13,2%), рвота (25,8% против 8,8%), диарея (22,7% против 16,2%), боли в животе (18,2% против 7,4%), гастроэнтерит (8,6% против 2,9%), диспепсия (7,6% против 1,5%), запор (6,1% против 1,5%) [11]. В исследовании с участием детей 7–11 лет с ожирением (максимальная доза 3,0 мг) НЯ встречались несколько чаще как в терапевтической группе, так и в группе плацебо (64,8% против 36,5%) — тошнота (42,4% против 14,3%), рвота (34,4% против 4,0%), диарея (22,4% против 14,3%), гастроэнтерит (12,8% против 4,8%) [12].

В связи с этим были предложены клинические рекомендации по преодолению желудочно-кишечных побочных явлений приема препаратов-аналогов ГПП-1. Разработчики клинических рекомендаций предлагают следовать правилу трех «Е»: обучение и разъяснительная работа с пациентами (education & explanation), постепенное увеличение дозы препарата в соответствии с инструкцией (escalation), эффективное лечение гастроэнтерологических побочных эффектов (effective management). Во-первых, следует предупреждать пациентов о возможных побочных эффектах препарата, а также информировать, что обычно они умеренно выражены и проходят самостоятельно. Стандартные рекомендации для нивелирования симптомов со стороны ЖКТ — уменьшить размер порции, не есть, если не голоден, ограничить жирную и острую пищу. Во-вторых, следует увеличивать дозу постепенно, как указано в инструкции к препарату, а при возникновении побочных эффектов со стороны ЖКТ дожидаться, когда беспокоящие симптомы пройдут, не увеличивая дозы. В-третьих, пациенту можно предложить терапию, направленную на облегчение симптомов. Она будет включать диетические рекомендации, приостановку титрации дозы аналога ГПП-1, дифференциальную диагностику побочных эффектов с другими заболеваниями ЖКТ и их лечение. Например, при ГЭРБ рекомендуется назначение ингибиторов протонной помпы. При рвоте, помимо устранения дегидратации и пересмотра диеты, возможно кратковременное назначение противорвотных средств. Следует продолжить применение лираглутида в максимально переносимой дозе. У взрослых пациентов необходимо также рассматривать переход на другой аналог ГПП-1 (в педиатрической практике другие аналоги ГПП-1 в настоящее время не применяются) [8].

Интересно отметить, что большинство пациентов не могли точно указать, на какой дозе препарата побочные эффекты были более выражены. По-видимому, соблюдение диеты и периодический самостоятельный прием ингибиторов протонной помпы отдельными пациентами позволяли преодолевать неприятные клинические симптомы. Кроме этого, жалобы в период титрации дозы были временными, что подтверждается случаем с пациентом, испытывавшим выраженные побочные эффекты на нижние отделы ЖКТ (метеоризм, запор), о чем он не вспомнил при более позднем опросе.

С точки зрения НЯ на фоне терапии лираглутидом наиболее интересен клинический случай пациентки, вводившей лираглутид в дозе не более 1,2 мг. Вероятно, выраженность тошноты и диареи была обусловлена обострением сопутствующих заболеваний ЖКТ на фоне инфекции, что, несмотря на низкую дозу лираглутида, привело к снижению SDS ИМТ. Таким образом, похудение было следствием обострения патологии ЖКТ.

Данный клинический пример демонстрирует, что при выраженных НЯ, ограничивающих титрацию дозы лираглутида, целесообразность продолжения терапии необходимо подвергать сомнению даже при снижении массы тела пациента. Согласно Европейским клиническим рекомендациям по лечению ожирения у пациентов с заболеваниями ЖКТ и печени, аналоги ГПП-1 рекомендуется рассматривать в качестве первой линии терапии ожирения у пациентов с НЖБП. Наличие сопутствующей патологии ЖКТ не является противопоказанием для назначения этой группы препаратов. При некоторых заболеваниях, в частности при синдроме раздраженного кишечника, рекомендуется учитывать повышенный риск развития НЯ. В то же время подчеркивается, что тяжесть отдельных симптомов заболеваний ЖКТ, например ГЭРБ, уменьшается при снижении массы тела [15].

Прекращение терапии лираглутидом

Как продемонстрировала наша работа, в отличие от РКИ, где пациенты прерывали введение препарата лишь в связи с побочными эффектами [6], в реальной клинической практике они могут самостоятельно прекращать терапию не только в связи с плохой переносимостью или низкой эффективностью, но и при достижении желаемого эффекта или по финансовым соображениям.

Каких-либо официальных рекомендаций по длительности применения лираглутида после похудения не разработано. Влияние прекращения лечения на динамику ожирения изучалось в исследовании с участием подростков, получавших препарат в дозе 3,0 мг. На фоне 52 нед терапии SDS ИМТ был на 0,25 ниже исходного, а через 26 нед после прекращения введения лираглутида отмечалось увеличение SDS ИМТ до значения, на 0,06 меньше исходного [6]. В нашем исследовании на фоне отмены терапии также отмечено увеличение SDS ИМТ до значений, не превышающих исходные. Такая динамика демонстрирует целесообразность продолжения лечения лираглутидом даже после достижения цели.

У большинства подростков в нашем исследовании применение лираглутида может быть расценено как эффективное, так как лишь двое прекратили лечение в связи с непереносимостью и неудовлетворенностью эффектом. Однако говорить о длительно сохраняющемся положительном результате можно лишь у 4 пациентов, которые продолжают терапию. Необходимо отметить, что в РКИ также не все подростки имели стойкий положительный результат — снижение ИМТ через 52 нед терапии лираглутидом на 5% и более зафиксировано только у 43,3% [6]. Этот факт подчеркивает важность индивидуального подхода к назначению лираглутида пациентам с учетом их мотивации и приверженности к лечению.

Клиническая значимость результатов

Проанализирован опыт применения лираглутида у подростков с простым ожирением и сопутствующими заболеваниями ЖКТ, которые потенциально могут влиять на переносимость и эффективность терапии

Ограничения исследования

Основными ограничениями исследования являются небольшая выборка и короткий анализируемый период терапии.

Направления дальнейших исследований

Для уточнения долгосрочных исходов лечения лираглутидом необходимы дальнейшие исследования. Особенно актуальна разработка схем прекращения терапии после достижения цели с возможностью сохранения эффекта от лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение лираглутида при простом ожирении у подростков с заболеваниями ЖКТ обладает достаточно высокой эффективностью и хорошо переносится большинством пациентов. Мы не выявили связи между максимальной дозой препарата в первые 3 мес и эффективностью снижения SDS ИМТ. При выраженных нежелательных явлениях со стороны ЖКТ, ограничивающих титрацию дозы, продолжение терапии нецелесообразно; может быть рекомендовано дополнительное гастроэнтерологическое обследование. Пациенты могут прекращать терапию не только в связи с побочными эффектами, но и при достижении поставленных целей или по финансовым соображениям.

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. Витебская А.В. — концепция исследования, написание текста статьи, ведение пациентов; Попович А.В. — ведение пациентов, описание клинических случаев.

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. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 67-83. [Peterkova VA, Bezlepina OB, Bolotova NV, et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67-83. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802>
2. Намазова-Баранова Л.С., Елецкая К.А., Кайтукова Е.Б., Макарова С.Г. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — №4. — С. 333-342. [Namazova-Baranova LS, Yeletskaia KA, Kaytukova EB, Makarova SG. Evaluation of the physical development of children of secondary school age: an analysis of the results of a cross-sectional study. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(4):333-342. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i4.1948>
3. Halford JCG, Bereket A, Bin-Abbas B, et al. Misalignment among adolescents living with obesity, caregivers, and healthcare professionals: ACTION Teens global survey study. *Pediatr Obes*. 2022;17(11):105254. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12957>
4. Nicolucci A, Maffei C. The adolescent with obesity: what perspectives for treatment? *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01205-w>
5. Danne T, Biester T, Kapitzyk K, et al. Liraglutide in an adolescent population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled 5-week trial to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics of liraglutide in adolescents aged 12-17 years. *J Pediatr*. 2017;181(11):146-153.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.076>
6. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916038>
7. Carlsson Petri KC, Hale PM, Hesse D, et al. Liraglutide pharmacokinetics and exposure-response in adolescents with obesity. *Pediatr Obes*. 2021;16(10):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12799>
8. Wharton S, Davies M, Dicker D, et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgrad Med*. 2022;134(1):14-19. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.2002616>
9. Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, et al. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in children and adolescents with obesity: A meta-analysis. *J Pediatr*. 2021;236(10):137-147.e13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.05.009>
10. Klein DJ, Battelino T, Chatterjee DJ, et al. Liraglutide's safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(10):679-687. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0366>
11. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, et al. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):637-646. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903822>
12. Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KC, et al. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr Obes*. 2019;14(5):e12495. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12495>
13. Zhou QX, Wang ZY, Zhao HF, Wang S. The effects of GLP-1 analogues on pre-diabetes of the children. *Exp Ther Med*. 2017;13(4):1426-1430. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4129>
14. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-690. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)
15. Bischoff SC, Barazzoni R, Busetto L, et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases – Joint ESPEN/UEG guideline. *Clin Nutr*. 2022;41(10):2364-2405. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.07.003>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Витебская Алиса Витальевна**, к.м.н. [Alisa V. Vitebskaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 119881, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19 [address: 19 B. Pirogovskaya street, 119435, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>; Researcher ID: AAM-9030-2021; Scopus Author ID: 17436463400; eLibrary SPIN: 9857-9551; e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Попович Анастасия Владимировна [Anastasiya V. Popovich, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9660-8795>; Scopus Author ID: 57191593845; eLibrary SPIN: 3241-4064; e-mail: krutova_nastasya@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Витебская А.В., Попович А.В. Опыт применения лираглутида у подростков с простым ожирением и сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №2. — С. 124-130. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12922>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vitebskaya AV, Popovich AV. Liraglutide in adolescents with simple obesity and gastrointestinal comorbidities: treatment experience. *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):124-130. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12922>

ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ПРЕДПОЧИТАЕМЫЕ РАЦИОНЫ ПИТАНИЯ У ЮНОШЕЙ С ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ



© Н.И. Михайлова¹, Б.Б. Пинхасов^{1,2*}, М.Ю. Сорокин¹, В.Г. Селятицкая¹

¹Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Обоснование. Фактическое питание и особенности пищевого поведения влияют на формирование избытка или недостатка массы тела, которые, в свою очередь, являются факторами риска развития хронических неинфекционных заболеваний.

Цель. Оценить особенности пищевого поведения и потребления основных нутриентов в соотношении с метаболическими нарушениями у юношей призывного возраста с дефицитом массы тела (ДМТ) и ожирением (Ож).

Материалы и методы. В исследование были включены 86 юношей в возрасте от 18 до 23 лет, проходивших обследование в стационаре по направлению из военкомата в связи с выявленными нарушениями массы тела. В зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ) юноши были распределены на 2 группы: группа 1 (n=41) — юноши с ДМТ; группа 2 (n=45) — юноши с Ож. Проводили оценку антропометрических и гормонально-биохимических показателей организма; тип нарушения пищевого поведения (ПП) оценивали с использованием Голландского опросника DEBQ, наличие и выраженность тревожно-депрессивных нарушений — с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; оценку фактического рациона питания — с использованием программы для ЭВМ «Соматоник».

Результаты. Абсолютное потребление всех основных нутриентов оказалось выше у юношей с Ож; относительное потребление белков и углеводов было выше у юношей с ДМТ, а жиров — у юношей с Ож. Нарушения ПП встречались статистически значимо чаще у юношей с Ож. Величины всех антропометрических показателей были выше у юношей с Ож, а у юношей с ДМТ выявлен преимущественно дефицит жировой компоненты тела, который не отразился на величинах ключевых гормонально-метаболических показателей. У юношей с Ож выявлены нарушения гормональной регуляции углеводного обмена и повышение артериального давления.

Заключение. В схемах диетотерапии следует учитывать соотношение потребления белков и жиров; юношам с ДМТ необходимо увеличивать долю потребления жиров и снижать — белков, а юношам с Ож, наоборот, снижать долю потребления жиров и увеличивать белков, повышающих энергозатраты за счет специфического динамического действия пищи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пищевое поведение; рацион питания; дефицит массы тела; ожирение; юноши.

EATING BEHAVIOR FEATURES AND PREFERRED DIETS IN UNDERWEIGHT AND OBESE YOUNG MEN

© Nadezhda I. Mikhaylova¹, Boris B. Pinkhasov^{1,2*}, Maxim Y. Sorokin¹, Vera G. Selyatitskaya¹

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Actual nutrition and eating behavior features affect the formation of excess or underweight which in turn are risk factors for the development of chronic non-infectious diseases.

AIM: To assess eating behavior features and consumption of basic nutrients in relation to metabolic disorders in underweight and obese young men of military age.

MATERIALS AND METHODS: The study enrolled 86 young men aged 18 to 23 years that were referred by military enlistment office due to violations in body weight and examined in the hospital. Participants were divided into 2 groups depending on the value of the body mass index (BMI): group 1 (n=41) — underweight (Uw) young men; group 2 (n=45) — obese (Ob) young men. Anthropometric, hormonal and biochemical parameters of the body were measured; the type of eating disorder (ED) was evaluated using the Dutch DEBQ questionnaire, the presence and severity of anxiety and depressive disorders were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale; assessment of the actual diet was performed using «Somatonic» computer soft.

RESULTS: Absolute intake of all essential nutrients was higher in Ob young men; the relative consumption of protein and cholesterol was higher in Uw young men, whereas relative fats intake was higher in Ob group. EDs were statistically significantly more common in Ob young men. The values of all anthropometric indicators were higher in Ob group, while Uw young men predominantly demonstrated deficiency of the body fat component which did not affect key hormonal and metabolic indicators values. In Ob young men carbohydrate metabolism hormonal regulation disorders along with increased blood pressure were revealed.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

CONCLUSION: The ratio of proteins and fats intake should be taken into account in dietary regimens composition; Uw young men need to increase the proportion of fat and reduce protein intake, whereas Ob young men on the contrary need to reduce the proportion of fat and increase amount of proteins enhancing energy expenditure due to the specific dynamic food action.

KEYWORDS: eating behavior; diet; underweight; obesity; young men.

ОБОСНОВАНИЕ

Масса тела является одним из основных показателей физического здоровья человека и представляет собой интегральный показатель обменных энергетических и информационных процессов, происходящих в организме [1]. Значительные изменения массы тела сказываются на работоспособности и общей заболеваемости не только у подростков и юношей, но также в зрелом и пожилом возрастах [2]. Как избыточная, так и недостаточная масса тела, особенно в подростковом и юношеском возрасте, является показанием для дальнейшего обследования с целью выявления возможных механизмов нарушений энергетического обмена и разработки схем их коррекции.

Избыточная масса тела и ожирение (Ож) у подростков и юношей — актуальная и крайне важная в настоящее время проблема, исследования в рамках которой имеют значение для прогноза и улучшения состояния здоровья мужчин зрелого возраста, для решения задач здравоохранения и демографических проблем страны. Частота Ож у подростков и юношей варьирует в пределах 7,5–23,4% [3]. Основные причины развития юношеского алиментарно-конституционального Ож, как и у взрослых людей, лежат в избыточном потреблении калорий, снижении физической активности, в нарушениях психоэмоциональной сферы, сочетанных с нарушениями пищевого поведения (ПП), и т.д. Последствиями юношеского Ож являются раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, нарушения репродуктивного здоровья и др. [4].

Помимо медицинских, следует отметить и социальные последствия, включая снижение физических возможностей для осуществления разных видов деятельности, в том числе службы в армии [5]. При проведении комплексной оценки заболеваемости юношей-подростков и лиц, призываемых на военную службу в Новосибирской области, было показано, что болезни эндокринной системы, включающие расстройства питания и нарушения обмена веществ, по частоте встречаемости занимают второе место и составляют 13,1% [6].

Противоположным состоянием, связанным с недостаточным питанием, является дефицит массы тела (ДМТ). Частота ДМТ среди юношей — студентов высших учебных заведений младших курсов варьирует от 5 до 12,5% [7]. Среди призывников и юношей-подростков, подлежащих постановке на первичный воинский учет, частоту ДМТ выявляют в 11,8–38,8% случаев [8]. При обследовании юношей-подростков с ДМТ было установлено, что большая часть из них имели патологию органов пищеварения [9]. При патологии органов пищеварения у подростков выявляли несоблюдение режима и качества питания, вредные привычки — курение и употребление алкогольных напитков, наследственную предрасположенность, особенно при эрозивно-язвенном поражении желудка и двенадцатиперстной кишки, нервно-психические перегрузки, гипокинегию, недостаточное пребывание на воздухе [9].

ДМТ у юношей без патологии органов пищеварения преимущественно обусловлен недостаточным или несбалансированным питанием, чрезмерной физической активностью (спортивные нагрузки, физический труд), курением, частыми стрессами и недостатком сна. ДМТ ассоциирован с недостаточной нервно-психической устойчивостью, высоким уровнем личностной тревожности и мнительности и низким уровнем адаптивных резервов [10].

Особенности физического развития и энергетического обмена во многом определяют конституциональными параметрами организма [11]. Другими важными факторами, влияющими на массу тела и его компонентный состав, являются особенности ПП, стереотип питания, а также пищевые пристрастия и привычки, формирующие рацион человека. Все они формируются под влиянием социальных факторов, таких как уровень жизни, семейные и национальные привычки и ценности, психофизиологические особенности взаимоотношений в семье, психоэмоциональный статус личности, род деятельности и другие [12], и могут приводить к развитию нарушений массы тела как в сторону ее недостатка, так и избытка.

За последние 2 десятилетия произошли существенные изменения в структуре питания, данные изменения затронули все слои населения, но в большей степени отразились на состоянии здоровья юношей призывного возраста. Профилактика и коррекция как Ож, так и ДМТ включают целый комплекс лечебных мероприятий, среди которых диетотерапия занимает ключевое место. Диетотерапия — это длительный метод воздействия, ассоциированный с рядом ограничений и изменений в привычном стереотипе питания и ПП, а также пищевых предпочтениях. В этой связи необходимо знать, насколько отклонения в антропометрических и метаболических показателях у юношей с Ож и ДМТ зависят от режима питания, состава потребляемой пищи, особенностей ПП и т.д., чтобы повысить эффективность проводимого лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности ПП и потребления основных нутриентов в соотношении с метаболическими нарушениями у юношей призывного возраста с ДМТ и Ож.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводили на базе эндокринологического отделения городской клинической больницы №1 г. Новосибирска.

Время исследования. Набор участников исследования проводили в период осенней и весенней призывной кампании, проходившей в период с 01.10.2018 г. по 15.06.2019 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Исучали одну популяцию: юноши призывного возраста, находившиеся в стационаре по направлению из военкомата.

Критерии включения: пол (мужской), юношеский возраст (от 18 до 23 лет), индекс массы тела $<18,5 \text{ кг/м}^2$ и $>30,0 \text{ кг/м}^2$.

Критерии исключения: индекс массы тела $18,6\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$, наличие сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

В выборку были включены юноши с ДМТ и Ож, получившие направление из военкомата для прохождения обследования и уточнения диагноза.

Дизайн исследования

Одномоментное открытое одноцентровое сравнительное наблюдательное нерандомизированное исследование.

Описание медицинского вмешательства

В рамках исследования проводились общеклиническое и антропометрическое обследование; в сыворотке крови, взятой в утреннее время натощак, определяли биохимические показатели углеводно-жирового обмена, гормоны; оценивали фактический рацион питания программным способом, с помощью опросников оценивали ПП, выраженность тревоги, депрессии; выявляли наличие метаболического синдрома (МС).

Методы

1. Антропометрическое обследование включало: измерение массы тела (МТ, кг) и роста (Р, м), на основании полученных результатов рассчитывали индекс массы тела как $МТ/Р^2$. Измеряли окружности талии, бедер, плеча сантиметровой лентой. Толщину кожно-жировой складки на плече измеряли калипером с pistolетной рукояткой и оттарированной пружиной для создания одинакового давления на обе стороны жировой складки (10 г на мм^2) с точностью измерения до $0,5 \text{ мм}$. Окружность мышц плеча (ОМП) рассчитывали по формуле:

$$\text{ОМП (см)} = \text{ОП (см)} - 0,314 \times \text{КЖСТ (мм)},$$

где ОП — окружность плеча, КЖСТ — кожно-жировая складка трицепса.

2. Оценивали относительное (Жир, %) и абсолютное содержание жировой ткани в организме (Жир, кг) методом биоимпедансометрии с применением двухэлектродного ручного анализатора фирмы OMRON BF 302 (Япония).
3. Фактический рацион питания рассчитывали с использованием программы для ЭВМ «Соматоник» [13].
4. Биохимические параметры измеряли с использованием зарубежных коммерческих наборов (BioCen, Германия) ферментативными и колориметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Thermo Electron Corp., Финляндия). Содержание глюкозы определяли в крови с использованием ферментативного метода на анализаторе Photometer 5010, Boehringer Mannheim (Германия).

5. Содержание иммунореактивного инсулина в сыворотке измеряли с использованием наборов Monobind Inc., США; нормативные величины $0,7\text{--}9,0 \text{ мкЕд/мл}$. Рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA-IR по формуле:

$$[\text{ИРИ (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5;$$

при величине индекса HOMA-IR $>2,77$ устанавливали наличие инсулинорезистентности.

6. Наличие основных компонентов МС устанавливали по критериям Консенсуса международных экспертов в областях эндокринологии и кардиологии (JIS) от 2009 г. [14].
7. Для определения типа ПП и оценки его выраженности в баллах использовали опросник DEBQ, включающий четыре независимые анкеты. По числу баллов в анкете также выявляли клинически значимые случаи нарушения ПП. За граничные значения, превышение которых указывало на наличие клинически значимого нарушения ПП, принимали следующие величины в баллах: для эмоционального — $2,03$; компульсивного — $2,60$; экстерналистского — $2,68$; ограничительного — $2,43$ балла [15].
8. Выраженность тревожно-депрессивных нарушений выявляли с помощью «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS). При интерпретации результатов учитывали суммарный показатель по каждой подшкале. Сумму баллов расценивали как: $0\text{--}7$ — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии), $8\text{--}10$ — субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 и выше — клинически выраженная тревога/депрессия [16].
9. Оценку нарушения питания (белково-энергетическую недостаточность) выявляли согласно Приказу Минздрава РФ от 5 августа 2003 г. № 330 [17].

Основной исход исследования

Определены и проанализированы антропометрические показатели, характеризующие количество и топографию распределения жировой ткани; гормонально-метаболические показатели, характеризующие состояние углеводно-жирового обмена; наличие МС; фактический рацион питания, типы нарушений ПП и показатели, характеризующие психоэмоциональное состояние юношей в исследуемых группах.

Анализ в подгруппах

Участников исследования разделили на 2 группы: группу 1 составил 41 юноша с недостатком массы тела, группу 2 — 45 юношей с Ож.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10,0 (StatSoft, США). Качественные признаки представлены в виде n , % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе соответственно), сравнительный анализ проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона (для двух групп с поправкой Йейтса). Количественные данные

Таблица 1. Сравнительная характеристика абсолютного и относительного потребления основных нутриентов и калорий в группах юношей с дефицитом массы тела и ожирением, Ме (LQ; UQ)**Table 1.** Comparative characteristics of the absolute and relative intake of the main nutrients and calories in the groups of young men with underweight and obesity Me (LQ; UQ)

Показатель	Дефицит массы тела	Ожирение	p
Белки, г	97,6 [89,4; 111,0]	136,8 [123,0; 158,8]	0,000
Жиры, г	67,5 [58,0; 77,2]	144,9 [131,7; 164,3]	0,000
Углеводы, г	288,6 [259,1; 323,7]	370,7 [335,5; 422,5]	0,000
Белки, ккал	390,6 [357,7; 444,1]	547,4 [492,0; 635,1]	0,000
Жиры, ккал	607,4 [521,9; 694,9]	1304,4 [1185,4; 1479,8]	0,000
Углеводы, ккал	1154,2 [1036,2; 1295,0]	1482,9 [1341,9; 1690,4]	0,000
Ккал	2132,1 [1969,4; 2378,2]	3457,5 [3088,7; 3716,1]	
Белки, %	18,3 [16,5; 20,0]	16,1 [15,2; 17,4]	0,000
Жиры, %	28,6 [25,1; 30,6]	39,1 [34,6; 43,0]	0,000
Углеводы, %	54,4 [49,7; 57,5]	45,3 [41,3; 49,3]	0,000

представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей [Me (LQ; UQ)]. Для оценки различий количественных признаков использовали непараметрические критерии: для попарного сравнения Манна–Уитни; для характеристики зависимости параметров применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5% уровне значимости ($p < 0,05$).

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (заключение № 13-1, от 25.06.2018); исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и приказами Минздрава РФ. С пациентами проводили беседу, объясняющую цель и задачи исследования; от них было получено информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 86 юношей призывного возраста. В зависимости от величины ИМТ юноши были распределены на 2 группы: группа 1 — 41 юноша с недостатком массы тела, ИМТ — 17,3 [16,4–17,6] кг/м²,

группа 2 — 45 юношей с избытком массы тела, ИМТ — 34,3 [31,8–36,3] кг/м². Согласно классификации ВОЗ, показатель ИМТ < 18,5–16 кг/м² рассматривается как ДМТ, а ИМТ > 30,0 кг/м² — как Ож, в этой связи юношей из группы 1 учитывали как лиц с ДМТ, а из группы 2 — с Ож. Возраст юношей в группе 1 составил 19,0 [18,0–21,0] года, в группе 2 — 19,0 [18,0–20,5] года.

Основные результаты исследования

Анализ режима питания юношей выявил следующие статистически значимые различия в исследуемых группах. Принимали пищу 2–3 раза в день 29 и 30 юношей, 3–4 раза в день — 14 и 9 юношей в 1 и 2 группах соответственно. В группе юношей с Ож двое принимали пищу 1 раз в день и четверо — 5 и более раз в день ($\chi^2 = 8,2$; $p < 0,043$).

Анализ привычного пищевого рациона показал, что юноши с Ож относительно юношей с ДМТ статистически значимо больше потребляли все основные нутриенты и количество калорий (табл. 1). Превышение потребления белков у юношей с Ож было в 1,4 раза, углеводов — в 1,3 раза, а жиров — в 2,2 раза. В то же время относительное потребление белков и углеводов у юношей с ДМТ было статистически значимо выше, нежели у юношей с Ож, у которых выше было относительное потребление жиров (табл. 1).

Проведенный анализ нарушений ПП показал, что юноши с Ож имеют статистически значимо более высокий

Таблица 2. Сравнительная характеристика нарушений пищевого поведения и психоэмоционального состояния в группах юношей с дефицитом массы тела и ожирением Ме (LQ; UQ)**Table 2.** Comparative characteristics of eating disorders and psycho-emotional state in groups of young men with underweight and obesity Me (LQ; UQ)

Показатель	Дефицит массы тела	Ожирение	p
Эмоциогенное ПП, балл	0,15 [0; 0,46]	0,46 [0,23; 1,35]	0,001
Компульсивное ПП, балл	0,5 [0,33; 0,66]	1,0 [0,33; 1,33]	0,005
Экстернальное ПП, балл	1,80 [1,30; 2,40]	1,9 [1,30; 2,20]	0,653
Ограничительное ПП, балл	0 [0; 0,2]	1,75 [0,55; 2,35]	0,000
Госпитальная шкала тревоги и депрессии	8,0 [5,5; 13,5]	10,5 [6,5; 13,0]	0,421

балл по эмоциогенному, компульсивному и ограничительному ПП (табл. 2). При этом диагностически значимые нарушения ПП (превышающие референсные значения) выявлялись не столь часто. Диагностически значимые нарушения эмоциогенного ПП у юношей с ДМТ выявлены в 1 случае (2,5%), а у юношей с Ож — в 7 случаях (15,9%), $\chi^2=3,1$; $p=0,079$, компульсивные нарушения ПП — в 2 случаях (5,0%) и 5 случаях (11,3%) соответственно, $\chi^2=2,6$; $p=0,237$, экстернальные — в 12 случаях (29,3%) и 10 случаях (22,7%) соответственно, $\chi^2=0,2$; $p=0,659$. Ограничительное нарушение ПП у юношей с ДМТ не встречалось, в то же время оно было выявлено у 16 (36,3%) юношей с Ож ($\chi^2=16,1$; $p=0,0001$).

У юношей с Ож чаще выявлялись сочетанные нарушения ПП. Так, если у юношей с ДМТ наличие 2 типов клинически значимых нарушений ПП выявлено в 3 случаях (эмоциогенный и экстернальный тип ПП — 2 случая, экстернальный и компульсивный тип ПП — 1 случай), то у юношей с Ож — в 5 случаях (эмоциогенный и экстернальный тип ПП — 2 случая, эмоциогенный и ограничительный тип ПП — 2 случая, экстернальный и ограничительный тип ПП — 1 случай), а 3 типов — в 4 случаях (компульсивный, экстернальный и ограничительный тип ПП — 2 случая, эмоциогенный, экстернальный и ограничительный тип ПП — 2 случая).

Относительно выраженности тревожно-депрессивных нарушений группы статистически значимо не различались (табл. 2), при этом диагностически значимая тревога была выявлена у 4 юношей с ДМТ и у 5 с Ож, а депрессия — только у 2 юношей с ДМТ. Из 6 юношей с ДМТ и клинически значимой тревогой и депрессией ни один не имел оцениваемых нарушений ПП, в то время как 4 из 5 юношей с Ож и клинически значимой тревогой имели от 1 до 3 типов нарушений ПП.

С целью выяснения связей нарушений ПП с нутриентным составом пищи и ее калорийностью был проведен корреляционный анализ. Показано, что выраженность эмоциогенного ПП прямо связана с абсолютным потреблением белков ($r=0,41$; $p=0,000$), жиров ($r=0,31$; $p=0,002$) и углеводов ($r=0,46$; $p=0,000$). Экстернальное ПП прямо

связано с абсолютным потреблением жиров ($r=0,63$; $p=0,000$), в отношении углеводов отмечена прямая связь на уровне тенденции ($r=0,17$; $p=0,093$). В отношении компульсивного и ограничительного ПП достоверных корреляционных связей выявлено не было.

В таблице 3 представлены результаты определения антропометрических показателей у юношей двух групп. Особенности ПП и питания отразились на величинах антропометрических показателей. С увеличением ИМТ у юношей группы 2 отмечено достоверное увеличение практически всех анализируемых параметров, так как все они отражают в той или иной степени увеличение жирового компонента массы тела. У юношей с ДМТ имеется преимущественно дефицит жировой компоненты тела, который в среднем составил 5,4%. Корреляционный анализ показал, что масса тела и количество (кг) жирового компонента у юношей с ДМТ прямо связаны с потреблением белков ($r=0,45$; $p=0,003$ и $r=0,43$; $p=0,005$) и жиров ($r=0,36$; $p=0,022$ и $r=0,33$; $p=0,033$), а у юношей с Ож только с потреблением жиров ($r=0,63$; $p<0,000$ и $r=0,58$; $p<0,000$) соответственно. Толщина жировой складки связана с потреблением жиров только у юношей с Ож ($r=0,53$; $p<0,000$). Следует отметить, что ни у юношей с ДМТ, ни у юношей с Ож не обнаружено связей этих антропометрических показателей (ИМТ, толщина жировой складки, Жир, кг) с потреблением углеводов.

Вопрос о влиянии недостаточности массы тела в группе юношей с ДМТ на состояние гормонально-метаболических показателей рассматривали в рамках понятия о белково-энергетической недостаточности (БЭН). В клинической практике БЭН и ее выраженность, как правило, выявляют и оценивают на основании следующих показателей: 1 — ИМТ, 2 — окружность плеча, 3 — толщина кожно-жировой складки на плече, 4 — окружность мышц плеча, 5 — общий белок, 6 — альбумин, 7 — абсолютное количество лимфоцитов.

Если по показателям 1–4, характеризующим выраженность жирового компонента тела, группы 1 и 2 между собой различались достоверно, поскольку они были

Таблица 3. Сравнительная характеристика антропометрических показателей в группах юношей с дефицитом массы тела и ожирением Me (LQ; UQ)

Table 3. Comparative characteristics of anthropometric indicators in groups of young men with underweight and obesity Me (LQ; UQ)

Показатель	Дефицит массы тела	Ожирение	p
Вес, кг	55,0 [51,7; 57,9]	113,5 [103,2; 120,4]	0,000
Рост, см	178,0 [175,0; 183,0]	179,0 [176,0; 183,0]	0,689
ИМТ, кг/м ²	17,3 [16,4; 17,6]	34,3 [31,8; 36,3]	0,000
Окружность талии, см	68,0 [66,0; 70,0]	109,5 [101,0; 116,5]	0,000
Окружность бедер, см	87,0 [85,0; 89,0]	119,0 [114,0; 123,5]	0,000
Отношение ОТ/ОБ, у.е.	0,78 [0,76; 0,79]	0,92 [0,87; 0,96]	0,000
Окружность плеча, см	24,3 [22,2; 25,7]	3,59 [34,1; 37,0]	0,000
Толщина кожно-жировой складки на плече, мм	6,0 [5,0; 7,0]	27,5 [23,5; 30,0]	0,000
Окружность мышц плеча, см	22,5 [20,4; 23,4]	27,4 [26,0; 29,4]	0,000
Жир, %	5,4 [5,0; 6,2]	30,9 [28,0; 35,7]	0,000
Жир, кг	3,1 [2,7; 3,5]	35,2 [28,7; 40,7]	0,000
Тощая масса тела, кг	51,3 [48,9; 54,8]	77,2 [69,5; 83,8]	0,000

Таблица 4. Сравнительная характеристика гормонально-биохимических показателей в группах юношей с дефицитом массы тела и ожирением, Ме (LQ; UQ)**Table 4.** Comparative characteristics of hormonal and biochemical parameters in groups of young men with underweight and obesity Me (LQ; UQ)

Показатель	Дефицит массы тела	Ожирение	P
Глюкоза, моль/л	5,3 [4,9; 5,7]	5,4 [5,0; 5,7]	0,510
Общий белок, г/л	77,8 [75,6; 80,0]	76,1 [72,3; 78,9]	0,014
Альбумин, г/л	48,7 [47,1; 51,9]	47,0 [44,9; 49,0]	0,001
АЛТ, ед/л	12,9 [11,0; 17,3]	28,1 [21,0; 38,4]	0,000
АСТ, ед/л	18,8 [16,9; 22,6]	25,0 [20,9; 34,5]	0,000
Общий холестерин, ммоль/л	3,7 [3,4; 4,4]	4,3 [4,0; 5,1]	0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,26 [1,1; 31,43]	1,07 [0,98; 1,17]	0,000
ТГ, ммоль/л	0,8 [0,7; 0,9]	1,2 [1,0; 1,5]	0,000
Инсулин, мкЕд/мл	5,6 [3,7; 7,7]	19,0 [13,6; 26,6]	0,000
НОМА, у.е.	1,3 [0,9; 2,0]	4,3 [3,2; 6,8]	0,000
Лимфоциты, абс.	2,1 [1,7; 2,6]	2,2 [2,0; 2,7]	0,127

значимо снижены у юношей с ДМТ, то по биохимическим показателям 5–6 и абсолютному количеству лимфоцитов (показатель 7) различий не было выявлено (табл. 4), что свидетельствует об отсутствии нарушений функциональной и метаболической активности внутренних органов, и прежде всего белок-синтетической функции печени у юношей с ДМТ. Проявлений иммунодефицита по общему количеству лимфоцитов также выявлено не было. Биохимические показатели (см. табл. 4) у юношей из группы 2, несмотря на наличие Ож, сопровождающегося повышенным содержанием жирового компонента, находились в пределах референсных значений. Нормальный уровень глюкозы у юношей в группе 2 сопровождался резко повышенным уровнем инсулина в сыворотке крови, что свидетельствует о выраженной компенсаторной гиперинсулинемии, а величина индекса НОМА — о развивающейся инсулинорезистентности. У юношей группы 2, помимо таких патологических состояний, как Ож и инсулинорезистентность, было выявлено достоверное повышение уровня артериального давления. Его уровень у юношей в группах 1 и 2 составил 116,5 [112,5–120,0]/72,5 [70,5–120,0] мм рт.ст. и 136,5 [128,5–145,0]/90,0 [87,0–94,0] мм рт.ст. ($p < 0,001$). Артериальная гипертензия была выявлена у 41 (91%) юноши из 2 группы, из них у 32 (71,1%) была диагностирована гипертоническая болезнь I–II стадии. В целом у юношей с Ож гормонально-метаболический профиль указывал на развивающийся МС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Данное исследование было выполнено в г. Новосибирске, который является типичным для Сибири крупным индустриальным центром. Доля лиц мужского пола (юношей и молодежи) в возрасте 18–23 года в 2019 г. составляла 62 697 человек (78% лиц мужского пола данного возраста, проживающих в Новосибирской области) [18]. По данным открытых источников, ежегодно на службу призываются порядка 3500 юношей Новосибирской области, соответственно, количество призывни-

ков из г. Новосибирска составляет порядка 2730 человек. Репрезентативной является выборка, составляющая 3% генеральной совокупности по полу и возрасту [19], что составило бы 82 человека. Набор участников проводился только при наличии направления на обследование из военкомата. Были обследованы юноши, проживающие в разных районах г. Новосибирска. Вышеизложенное позволяет экстраполировать полученные данные на целевую популяцию.

Резюме основного результата исследования

Клинически значимые нарушения ПП наиболее часто встречаются у юношей с Ож и проявляются абсолютным повышением потребления основных макронутриентов и калорий соответственно. При этом, оценивая относительное потребление макронутриентов, показали, что у юношей с Ож достоверно выше доля потребления жиров и ниже доля потребления белков и углеводов относительно юношей с ДМТ.

Дефицит жирового компонента массы тела не отражается на ключевых гормонально-метаболических показателях. Напротив, при избытке жировой массы тела выявляются нарушения как клинических, так и гормонально-метаболических характеристик, что позволяет отнести юношей с Ож в группу риска по развитию хронических неинфекционных заболеваний.

Сопоставление с другими публикациями

Анализ режима питания юношей показал, что большинство юношей из обеих групп принимали пищу 2–3 и 3–4 раза в день, полученные данные совпадают с результатами других авторов [12]. При этом в группе юношей с Ож выявляли редкие случаи потребления пищи 1 раз в день и частые — более 5–6 раз в день. Сравнительный анализ потребления пищевых веществ и калорий относительно норм физиологической потребности для мужчин в возрасте 18–29 лет из группы физической активности (коэффициент физической активности — 1,4; работники умственного труда, в группу входят студенты и др.) [20] показал, что у юношей с ДМТ было снижено абсолютное

потребление жиров и углеводов (в 1,2 раза), но не белков, в результате общее количество потребляемых калорий в силу высокой энергоемкости именно жиров и углеводов оказалось также ниже в 1,1 раза относительно нормативных величин. У юношей с Ож потребление белков, жиров и углеводов оказалось выше нормативных значений в 1,6, 1,8 и 1,1 раза, а количество потребляемых калорий было выше в 1,4 раза. У юношей с Ож преимущественное потребление нутриентов и калорий приходилось на вечернее время, что совпадает с данными других авторов, показавших, что лица с избыточной массой, в отличие от худощавых, потребляют больший процент калорий в позднее вечернее время [21].

Известно, что как дефицит, так и избыток массы тела часто ассоциированы с нарушением ПП [22]. При этом диагностически значимые нарушения ПП (превышающие референсные значения) выявлялись не столь часто, как это было показано при обследовании юношей с нормальной массой тела [12]. Наиболее частым у юношей с Ож являлось ограничительное нарушение ПП, при котором, как правило, несистематизированное и эпизодическое ограничение потребления пищи сменяется эпизодами переедания. Вторыми по частоте у юношей с ДМТ и Ож были экстернальные нарушения ПП, выявляемые в 29,3 и 22,7% случаях соответственно. У юношей с Ож чаще выявлялись сочетанные нарушения ПП. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, показавших, что у юношей с нарушениями ПП отмечается возрастание среднесуточной энергетической ценности рациона и потребления основных макронутриентов пищи при нарушении ПП по экстернальному типу, при сочетании нарушения по экстернально-ограничительному типу и при сочетании трех типов нарушений ПП — эмоционального, экстернального и ограничительного [12].

Тревожно-депрессивные нарушения в исследуемых группах статистически значимо не различались. Выявленные связи нарушений ПП по экстернальному типу с депрессией, а нарушений ПП по эмоциональному типу — с тревожностью также согласуются с результатами других авторов, которые обнаружили аналогичные зависимости у юношей и девушек, а также пациентов с Ож [12]. Также показано, что наличие низкой самооценки и высокого перфекционизма проявляется более выраженными расстройствами ПП [23].

Связь различных нарушений ПП с нутриентным составом пищи выявила наиболее высокий коэффициент корреляции с углеводами. Это определяется тем, что именно углеводная пища наиболее часто выступает в качестве агента, снижающего уровень эмоционального напряжения и тревоги. Экстернальное ПП прямо связано с абсолютным потреблением жиров. Высокая корреляционная связь с жирами определяется тем, что жиры во многом определяют вкус потребляемой пищи.

Анализируя антропометрические показатели юношей как с ДМТ, так и с Ож, авторы поставили вопрос, в какой мере недостаток или избыток жировой ткани оказывает негативный эффект на состояние здоровья. Считается, что у мужчин в возрасте до 30 лет оптимальный уровень жирового компонента находится в пределах 18–24% [24]. В исследуемых группах мы наблюдали существенные отклонения как в меньшую, так и в большую сторону. Следует подчеркнуть, что в соответствии

с рекомендациями ВОЗ обследованные юноши группы 1 имели ДМТ, но не выраженный, для которого характерны величина ИМТ < 16 кг/м² и гипотрофия. При этом выявляемая БЭН [17] характеризовалась исключительно дефицитом жирового компонента. По биохимическим показателям 5–6 и абсолютному количеству лимфоцитов (показатель 7) различий не было выявлено (табл. 4). Это говорит о том, что функциональная и метаболическая активность внутренних органов, и прежде всего белок-синтетическая функция печени, у юношей с ДМТ не страдает. Более того, уровни общего белка и альбуминов в группе 1 были даже достоверно выше относительно группы 2. По абсолютному количеству лимфоцитов различий также не было выявлено, что свидетельствует об отсутствии проявлений иммунодефицита. Кроме того, согласно литературным данным, толерантность к физической нагрузке у юношей с ДМТ, выделенным на основании ИМТ, не отличается от юношей с нормальной массой тела и Ож [25], а высокие значения уровня тестостерона и величины индекса анаболизма у юношей с ДМТ предопределяют высокий потенциал по набору как мышечной, так и жировой массы тела до нормального уровня [11]. Таким образом, ДМТ у данной категории призывников не оказывал существенного негативного влияния на состояние здоровья. Следовательно, оздоровительные подходы, направленные на увеличение массы тела, будут иметь высокий позитивный эффект и при рациональном определении с точки зрения физиологии возможных военно-учетных специальностей позволят юношам с ДМТ адаптироваться к военной службе [26].

С другой стороны, у юношей с Ож гормонально-биохимические показатели и развивающаяся инсулинорезистентность в сочетании с клиническими данными, отражающими повышение артериального давления, указывают на МС. Таким образом, можно говорить, что юноши с Ож являются группой риска по развитию большинства хронических неинфекционных заболеваний, для которых МС является кластером факторов риска [2].

Полученные результаты совпадают с данными других исследователей. Так, использование интегральной методики оценки статуса питания молодых мужчин абитуриентов и выпускников военно-медицинской академии показало, что между градациями пониженное/нормальное питание различий по интегральной характеристике статуса питания и функционального состояния не было; в то же время между градациями нормальное/повышенное питание, а также нормальное питание/Ож 1 и 2 степени выявлены статистически значимые различия [26].

Клиническая значимость результатов

Сравнительная оценка юношей с ДМТ и Ож показала, что нарушения ПП чаще выявляются у лиц с Ож. Нарушения ПП ассоциированы с повышенным потреблением жиров. Кроме того, Ож сопровождается выраженными нарушениями гормонально-метаболической регуляции, ассоциированными с развитием МС, что позволяет отнести юношей с Ож в группу риска по развитию хронических неинфекционных заболеваний.

Ограничения исследования

Ограниченность результатов исследования может быть связана с небольшой выборкой обследованных юношей.

К ограничениям исследования также можно отнести тот момент, что лица с Ож ситуационно могут занижать количество принимаемой пищи и нивелировать психоэмоциональное отношение к принимаемой пищи, тем самым сглаживая выраженность нарушений и особенности ПП.

Направления дальнейших исследований

В продолжение начатых исследований планируется проведение повторного обследования юношей после 5-летнего периода, с последующей оценкой динамики изучаемых показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты обследования юношей с ДМТ позволяют говорить о том, что дефицит преимущественно жировой массы тела мало отражается на ключевых гормонально-метаболических показателях, и проведение оздоровительных мероприятий, направленных на увеличение массы тела с применением богатых питательными веществами рационов, будет иметь высокий позитивный эффект.

У юношей с Ож выявлены нарушения как клинических, так и гормонально-метаболических характеристик, они являются группой риска по развитию хронических неинфекционных заболеваний, в связи с чем нуждаются в проведении патогенетического лечения. Для повышения эффективности лечения при назначении диетотерапии обязательно следует учитывать пищевые пристрастия, особенности ПП и психоэмоционального статуса.

Принимая во внимание полученные данные, в диетотерапию юношей с ДМТ и Ож необходимо внести из-

менения с учетом расчета индивидуального калоража, изменить соотношение потребления белков и жиров. В группе юношей с ДМТ необходимо увеличить долю потребления жиров и снизить долю потребления белков, а в группе юношей с Ож, наоборот, снизить долю потребления жиров и увеличить долю потребления белков, повышающих энерготраты за счет специфического динамического действия пищи. Также у юношей, имеющих II и III степени Ож, помимо коррекции диеты и физических нагрузок, необходимо проведение психотерапии и медикаментозной коррекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Михайлова Н.И. — сбор материала, обработка материала, анализ полученных данных; Пинхасов Б.Б. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста; Сорокин М.Ю. — сбор материала, обработка материала; Селятицкая В.Г. — разработка концепции исследования, критическая интерпретация результатов, написание текста, одобрение финальной версии 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 и добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Khanna D, Peltzer C, Kahar P, Parmar MS. Body Mass Index (BMI): A Screening Tool Analysis. *Cureus*. 2022;14(5):1-3. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.22119>
2. Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний // *Российский кардиологический журнал*. — 2016. — Т. 6. — №134. — С. 73-79. [Drapkina OM, Eliashovich SO, Shepel RN. Obesity as a risk factor for chronic non-communicable diseases. *Russ J Cardiol*. 2016;2014(6):73-79. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-73-79>
3. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5):351-365. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00047-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00047-X)
4. Церцвадзе Л.К., Авдеева М.В., Щеглова Л.В., Ерина М.Ю. Предикторы метаболического синдрома у юношей и лиц молодого возраста в зависимости от степени их половозрелости и причины ожирения // *Современные проблемы науки и образования*. — 2019. — №5. — С. 67-72. [Cercvadze LK, Avdeeva MV, Shcheglova LV, Erina MYu. Prediktory metabolicheskogo sindroma u yunoshej i lic mladogo vozrasta v zavisimosti ot stepeni ih polovozrelosti i prichiny ozhireniya. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;(5):67-72. (In Russ.)].
5. Кравченко Е.В., Смирнова Г.А., Ишук Ю.В., и др. Алгоритм определения статуса питания призывников // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. — 2020. — Т. 39. — №53. — С. 82-85. [Kravchenko EV, Smirnova GA, Ishchuk YuV, et al. Algoritm opredeleniya statusa pitaniya prizyvnikov. *Izvestiya Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2020;39(S3):82-85. (In Russ.)].
6. Бабенко А.И., Шведов Е.Г., Бабенко Е.А. Комплексная оценка заболеваемости юношей-подростков и лиц, призываемых на военную службу // *Медицина в Кузбассе*. — 2017. — №4. — С. 73-80. [Babenko AI, Shvedov EG, Babenko EA. Kompleksnaya
- ocenka zabolevaemosti yunoshej-podrostkov i lic, prizyvaemyh na voennuyu sluzhbu. *Medicina v Kuzbasse*. 2017;(4):73-80. (In Russ.)].
7. Garrido-Miguel M, Martínez-Vizcaino V, Oliveira A, et al. Prevalence and trends of underweight in European children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2021;60(7):3611-3624. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02540-0>
8. Садыков Ф.А., Кильдебекова Р.Н., Мингазова Л.Р. Распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и эффективность оздоровительных мероприятий по улучшению состояния здоровья юношей призывного возраста республики Башкортостан // *Медицинский Вестник Башкортостана*. — 2011. — Т. 6. — №2. — С. 385-389. [Sadykov FA, Kil'debekova RN, Mingazova LR. Rasprostranennost' faktorov riska hronicheskikh neinfekcionnyh zabolevanij i effektivnost' ozdorovitel'nyh meropriyatij po uluchsheniyu sostoyaniya zdorov'ya yunoshej prizyvnoy vozrasta respubliky Bashkortostan. *Meditsinskij Vestnik Bashkortostana*. 2011;6(2):385-389. (In Russ.)].
9. Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Жирков П.Г. Состояние здоровья и годность к военной службе юношей, проживающих в условиях Крайнего Севера // *Медицина и организация здравоохранения*. — 2021. — Т. 6. — №4. — С. 33-41. [Yur'ev VK, Moiseeva KE, Zhirkov PG. Sostoyanie zdorov'ya i godnost' k voennoj sluzhbe yunoshej, prozhivayushchih v usloviyakh Krajnego Severa. *Medicina i organizaciya zdavoohraneniya*. 2021;6(4):33-41. (In Russ.)].
10. Козина Н.В., Соколова Н.Г. Адаптационный потенциал призывников срочной службы с дефицитом массы тела // *Педиатрия*. — 2016. — №3-4. — С. 173-177. [Kozina NV, Sokolova NG. Adaptacionnyj potencial prizyvnikov srochnoj sluzhby s deficitom massy tela. *Pediatrics*. 2016;(3-4):173-177. (In Russ.)].

11. Михайлова Н.И., Пинхасов Б.Б., Сорокин М.Ю., и др. Сравнительная оценка антропометрических, метаболических и гормональных характеристик организма юношей призывного возраста с дефицитом массы тела и ожирением // *Физиология человека*. — 2022. — Т. 48. — №5. — С. 72-81. [Mikhaylova NI, Pinkhasov BB, Sorokin MYu, et al. Comparative assessment of anthropometric, metabolic and hormonal characteristics in underweight and obese young men of military age. *Fiziologiya cheloveka*. 2022;48(5):72-81. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31857/S0131164622700072>
12. Филатова О.В., Куцева Е.В., Воронина И.Ю. Психологические, морфологические и диетические аспекты нарушений пищевого поведения юношей // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №2. — С. 143-151. [Filatova OV, Kuceva EV, Voronina IYu. Psihologicheskie, morfologicheskie i dieticheskie aspekty narushenij pishchevogo povedeniya yunoshej. *Ozhirenie i metabolism*. 2022;19(2):143-151. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12403>
13. Пинхасов Б.Б., Шорин Ю.П., Дурасов А.В. Программа оценки соматотипа и расчета рациона питания «Соматоник». Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ №2007614197/03.10.2007. [Pinhasov BB, Shorin YuP, Durasov AV. Programma ocenki somatotipa i rascheta raciona pitaniya «Somatonik». Svidetel'stvo ob oficial'noj registracii programmy dlya EVM №2007614197/03.10.2007. (In Russ.)].
14. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A Joint Interim statement of the International Diabetes Federation taskforce on epidemiology and prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
15. Bailly N, Maitre I, Amanda M, et al. The Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ). Assessment of eating behaviour in an aging French population. *Appetite*. 2012;59(3):853-858. doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.08.029>
16. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-370. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ № 330от 5 августа 2003 г. «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации». [Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. Prikaz № 330ot 5 avgusta 2003 g. «O merah po sovershenstvovaniyu lechebnogo pitaniya v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyah Rossijskoj Federacii» (In Russ.)].
18. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2019 года. — М.: Федеральная служба государственной статистики (РОССТАТ); 2019. — 544 с. [Chislennost' naseleniya Rossijskoj Federacii po municipal'nym obrazovaniyam na 1 yanvarya 2019 goda. Moscow: Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki (ROSSTAT); 2019. 544 p. (In Russ.)]. Доступно по: https://gks.ru/bgd/regl/b19_111/Main.htm. Ссылка активна на 02.06.2023.
19. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. *Математическая статистика в клинических исследованиях*. — М.: ГЭОТАР-Медицина; 2000. — 160 с. [Sergienko VI, Bondareva IB. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyah*. Moscow: GEOTAR-Medicina; 2000. 160 p. (In Russ.)].
20. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 от 22 июля 2021 г. «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». [Metodicheskie rekomendacii MP 2.3.1.0253-21 ot 22 iyulya 2021 g. «Normy fiziologicheskikh potrebnostej v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossijskoj Federacii» (In Russ.)].
21. McHill A, Czeisler C, Phillips A, et al. Caloric and macronutrient intake differ with circadian phase and between lean and overweight young adults. *Nutrients*. 2019;11(3):587. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030587>
22. Nagata JM, Ganson KT, Murray SB. Eating disorders in adolescent boys and young men: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(4):476-481. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000911>
23. Sander J, Moessner M, Bauer S. Depression, anxiety and eating disorder-related impairment: Moderators in female adolescents and young adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2779. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18052779>
24. Sullivan PA, Still CD, Jamieson ST, et al. Evaluation of multi-frequency bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in individuals with obesity. *Obes Sci Pract*. 2019;5(2):141-147. doi: <https://doi.org/10.1002/osp4.321>
25. Смирнова Г.А., Кравченко Е.В., Коновалова И.А., и др. Влияние компонентного состава тела на показатели физической работоспособности // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. — 2019. — Т. 38. — №53. — С. 243-244. [Smirnova GA, Kravchenko EV, Kononova IA, et al. Vlijanie komponentnogo sostava tela na pokazateli fizicheskoj rabotosposobnosti. *Izvestiya Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2019;38(53):243-244. (In Russ.)].
26. Смирнова Г.А., Андриянов А.И. Интегральная характеристика статуса питания и функционального состояния молодых мужчин // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. — 2015. — №2. — С. 170-174. [Smirnova GA, Andriyanov AI. Integral'naya harakteristika statusa pitaniya i funkcional'nogo sostoyaniya molodykh muzhchin. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2015;(2):170-174. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Пинхасов Борис Борисович**, д.м.н. [Boris B. Pinkhasov, MD, PhD]; Россия, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2 [address: 2 Timakova street, 630117 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-425X>; eLibrary SPIN: 4848-4370; e-mail: pin@centercem.ru

Михайлова Надежда Игоревна, аспирант [Nadejda I. Mikhaylova, postgraduate student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4288-4479>; e-mail: n.kutuzova@ngs.ru

Сорокин Максим Юрьевич, аспирант [Maxim Yu. Sorokin, postgraduate student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2384-3759>; eLibrary SPIN: 2353-2749; e-mail: biokvant@bk.ru

Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., профессор [Vera G. Selyatitskaya, PhD in biology, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>; eLibrary SPIN: 9992-0023; e-mail: ccem@centercem.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Михайлова Н.И., Пинхасов Б.Б., Сорокин М.Ю., Селятицкая В.Г. Особенности пищевого поведения и предпочитаемые рационы питания у юношей с дефицитом массы тела и ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №2. — С. 131-139. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12955>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mikhaylova NI, Pinkhasov BB, Sorokin MYu, Selyatitskaya VG. Eating behavior features and preferred diets in underweight and obese young men. *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):131-139. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12955>

ОЖИРЕНИЕ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ



© Л.А. Суплотова*, О.О. Алиева, Т.С. Душина, О.Б. Макарова

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

На сегодняшний день прослеживается общемировая тенденция старения населения, кроме того, увеличивается доля пожилых людей с ожирением. С целью адекватного ведения этих пациентов на амбулаторном этапе крайне важно понимать динамическую взаимосвязь между массой тела, распространенностью хронических заболеваний, развитием функциональной нетрудоспособности, продолжительностью жизни, а также расходами на здравоохранение. Хотя эпидемия ожирения охватила людей всех возрастных групп, эмпирические знания об особенностях ведения пожилых людей с ожирением остаются в значительной степени скудными. В настоящее время не существует единого терапевтического подхода к данной проблеме. Следует относиться с осторожностью к снижению веса у людей старше 60 лет. Необходимо учитывать опасность саркопении, мальнутриции, потери костной массы, повышенного риска падений и травм, которые могут привести к росту количества людей с инвалидностью и связанных с этим расходов на медицинскую и социальную помощь. Аналитический обзор посвящен взаимосвязи двух величайших эпидемиологических тенденций: старения и ожирения. В данной работе освещены особенности патофизиологии ожирения в пожилом возрасте, феномен «парадокса ожирения». Также с позиции доказательной медицины проанализированы подходы к лечению ожирения в пожилом возрасте, включая хирургические вмешательства, направленные на снижение массы тела.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; пожилой человек; саркопения; бариатрическая хирургия.

OBESITY IN THE ELDERLY: PECULIARITIES OF TREATMENT IN OUTPATIENT PRACTICE

© Lyudmila A. Suplotova*, Oksana O. Alieva, Tatiana S. Dushina, Olga B. Makarova

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Today there is a worldwide trend of population aging, in addition, the proportion of older people with obesity is increasing. In order to adequately manage these patients in the outpatient setting, it is critical to understand the dynamic relationship between body weight, chronic disease prevalence, development of functional disability, life expectancy, and health care costs. While the obesity epidemic has affected people of all age groups, empirical knowledge about the management of obese older people remains largely scarce. Currently, there is no single therapeutic approach to this problem. Weight loss should be treated with caution in people over 60 years of age. The risk of sarcopenia, malnutrition, bone loss, increased risk of falls and injury must be considered, which can lead to an increase in the number of people with disabilities and the associated costs of medical and social care. The analytical review focuses on the relationship between two of the greatest epidemiological trends: aging and obesity. This paper highlights the features of the pathophysiology of obesity in the elderly, the phenomenon of the «obesity paradox». Also from the perspective of evidence-based medicine approaches to the treatment of obesity in the elderly, including surgical interventions aimed at reducing body weight, are analyzed.

KEYWORDS: obesity; aged; sarcopenia; bariatric surgery.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 г. люди в возрасте 60 лет и старше будут составлять одну шестую жителей планеты. К этому времени их численность увеличится с 1 млрд в 2020 г. до 1,4 млрд, а к 2050 г. она удвоится (составив 2,1 млрд). Ожидается, что с 2020 по 2050 гг. количество людей в возрасте 80 лет и старше вырастет втрое и достигнет 426 млн человек [1]. По мере роста доли населения старше 60 лет увеличивается и распространенность людей, страдающих ожирением. Согласно данным Всемирного атласа ожирения 2022 г., прогнозируется, что к 2030 г. каждая пятая женщина и каждый седьмой мужчина будут страдать ожирением (индекс массы тела

(ИМТ) ≥ 30 кг/м²), что соответствует более чем 1 млрд человек во всем мире. По расчетному количеству взрослых с ИМТ ≥ 30 кг/м² к 2030 г. из 20 ведущих стран мира Россия будет находиться на 7-м месте среди женщин (18 млн человек, 30% женщин) и на 6-м месте среди мужчин (12 млн человек, 24% мужчин). С ИМТ ≥ 35 кг/м² к 2030 г. в России будет 2,7 млн мужчин (5,5%) и 7,2 млн женщин (12%), а с морбидным ожирением — 469,5 тысяч мужчин (0,96%) и 2,2 млн женщин (3,66%) [2].

Феномен пожилого населения с ожирением является источником многих исследований и дискуссий в отношении рекомендаций по лечению. Пожилые люди с крайними значениями ИМТ — люди с недостаточным весом и страдающие морбидным ожирением — имеют повышенный риск смертности [3].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Поскольку в настоящее время лидирующее место среди причин смертности в развитых и многих развивающихся странах занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), их профилактика и лечение являются актуальной проблемой современной медицины. Показано, что ключевую роль в развитии факторов риска ССЗ (дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена) играет абдоминальное ожирение, независимо от его степени [4]. Наличие ожирения может вызвать чрезмерную нагрузку на суставы, приводящую к нарушению их функции и подвижности, а также привести к легочной дисфункции и синдрому обструктивного апноэ сна [3]. Некоторые виды рака связаны с более высоким ИМТ. Так, процент случаев рака, ассоциированного с ожирением, составляет 11% для толстой кишки, 9% для молочной железы в постменопаузе, 39% для эндометрия, 25% для почки и 37% для пищевода. При этом более 65% всех раков, связанных с ожирением, приходится на рак эндометрия, постменопаузальный рак молочной железы и колоректальный рак [5].

Ресурсом для информационного поиска являлся анализ библиографических баз данных Medline, Embase, Cochrane, журнальных, издательских и web-ресурсов за последние 7 лет. Поиск статей осуществлялся по ключевым словам (в англоязычных базах данных — с соответствующим переводом): ожирение, пожилой человек, саркопения, бариатрическая хирургия. В рассмотрение включались обзорные статьи, метаанализы, клинические исследования, международные консенсусы, клинические рекомендации. Для повышения специфичности и чувствительности поиска использовались логические операторы (AND OR). Найденные по запросу статьи просматривали на предмет их соответствия выбранным критериям и при положительном результате проводили анализ текста.

ПАРАДОКС ОЖИРЕНИЯ

Gruberg L. и соавт. в 2002 г. впервые заметили, что общая смертность была значительно выше у пациентов с ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства с нормальным ИМТ по сравнению с субъектами с избыточным весом/ожирением. Есть доказательства, что избыточная масса тела и ожирение обладают протективными свойствами при остром инфаркте миокарда (ОИМ), обеспечивая меньшую степень миокардиального повреждения. Парадокс ожирения у пациентов с ОИМ — реальный феномен, подтвержденный в крупном проспективном исследовании проекта CCR (the Cooperative Cardiovascular Project) медицинских карт пожилых пациентов программы Medicare, госпитализированных с ОИМ, с последующим 17-летним наблюдением ($n=124\,981$), чтобы оценить связь более высокого ИМТ с краткосрочной и долгосрочной выживаемостью после ОИМ (использовались модели пропорциональных рисков Кокса). Оценки ожидаемой продолжительности жизни, как правило, были самыми низкими для пациентов с морбидным ожирением и самыми высокими для пациентов с избыточным весом [6].

В конце 2000-х годов была предложена концепция старческой астении (СА). СА — ключевой гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассо-

циированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [7]. Установлено, что среди пациентов с СА имеет место более низкая частота распространенности ожирения по сравнению с пациентами без СА, что также может подтверждать факт существования парадокса ожирения у пациентов с гериатрическими синдромами [8]. С тех пор в ряде исследований было доказано, что ожирение, гиперхолестеринемия и гипертензия были связаны с улучшением выживаемости среди диализных пациентов при хронической сердечной недостаточности [8, 9], после ОИМ, у лиц с хронической обструктивной болезнью легких и внегоспитальной пневмонией [9]. Обратная связь между ИМТ и смертностью также была обнаружена у пожилых людей из домов престарелых, при заболеваниях периферических артерий, при инсульте и тромбоземболии, послеоперационных осложнениях, в отделении реанимации и интенсивной терапии. Аналогичный эффект наблюдался у лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа (снижение риска ампутации у пожилых мужчин), а также у пациентов с остеопорозом [10]. Избыточный вес и ожирение могут положительно влиять на исход лечения рака вне зависимости от возрастной категории: меняется фармакокинетика противоопухолевых препаратов, обеспечивается запас питательных веществ [11, 12].

Однако в исследованиях, подтверждающих наличие парадокса ожирения, была обнаружена значительная гетерогенность (например, исследуемая популяция, степень контроля смешанных факторов, продолжительность наблюдения), что поставило под сомнение фактическое существование этого явления [10, 13]. В систематическом обзоре, проведенном Flegal K.M. и соавт. (97 исследований, около 3 млн человек, более 270 000 летальных исходов), парадокс ожирения опровергается. Смертность от всех причин была значительно выше у пациентов с $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ по сравнению с субъектами с нормальным весом. Ожирение I степени ($\text{ИМТ } 30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$) не было связано с большей смертностью от всех причин, а избыточный вес был связан со значительно более низким уровнем смертности. Более того, ни один из различных классов ИМТ не был связан со смертностью у лиц в возрасте 65 лет и старше [13]. Парадокс ожирения, наблюдаемый при некоторых видах рака, скорее всего, объясняется методологическими ограничениями в исследованиях, в том числе низкой достоверностью ИМТ для диагностики ожирения [14]. Несколько факторов могут исказить связь между хронической обструктивной болезнью легких, ожирением и смертностью: более низкий объем форсированного выдоха за первую секунду, обнаруживаемый у людей с ожирением, может быть связан с рестриктивным дефектом, а не с обструктивным; тот факт, что степень эмфиземы связана со смертностью, может исказить взаимосвязь между массой тела и выживаемостью [15].

Термин «парадокс ожирения» является фигурой речи, а не научным термином, не имеет точного определения и использовался для описания многочисленных наблюдений, которые имеют мало общего, кроме обнаружения связи ожирения с благоприятным исходом.

Терминология привела к недопониманию как среди исследователей, так и среди общественности, следует отказаться от использования этого термина [10, 13].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Патофизиологический механизм ожирения в пожилом возрасте сложен и включает взаимодействие возрастных, гормональных, иммунологических факторов и образа жизни [16, 17]. Основные звенья патогенеза и их взаимосвязь отражены на рисунке 1.

Состав тканей тела с возрастом меняется [18]. Саркопения — возрастная потеря мышечной массы и силы или физической работоспособности. Увеличение количества жировой ткани часто сопровождает саркопению, такое состояние называют саркопеническим ожирением [19]. При саркопеническом ожирении в мышцах присутствуют атрофия мышечных волокон II типа, повышенное отложение липидов и образование адипоцитов. Быстрые мышечные волокна II типа переключаются на медленные мышечные волокна I типа. Также наблюдается уменьшение моторных нейронов и отложение коллагена и липидов в периневрии [20].

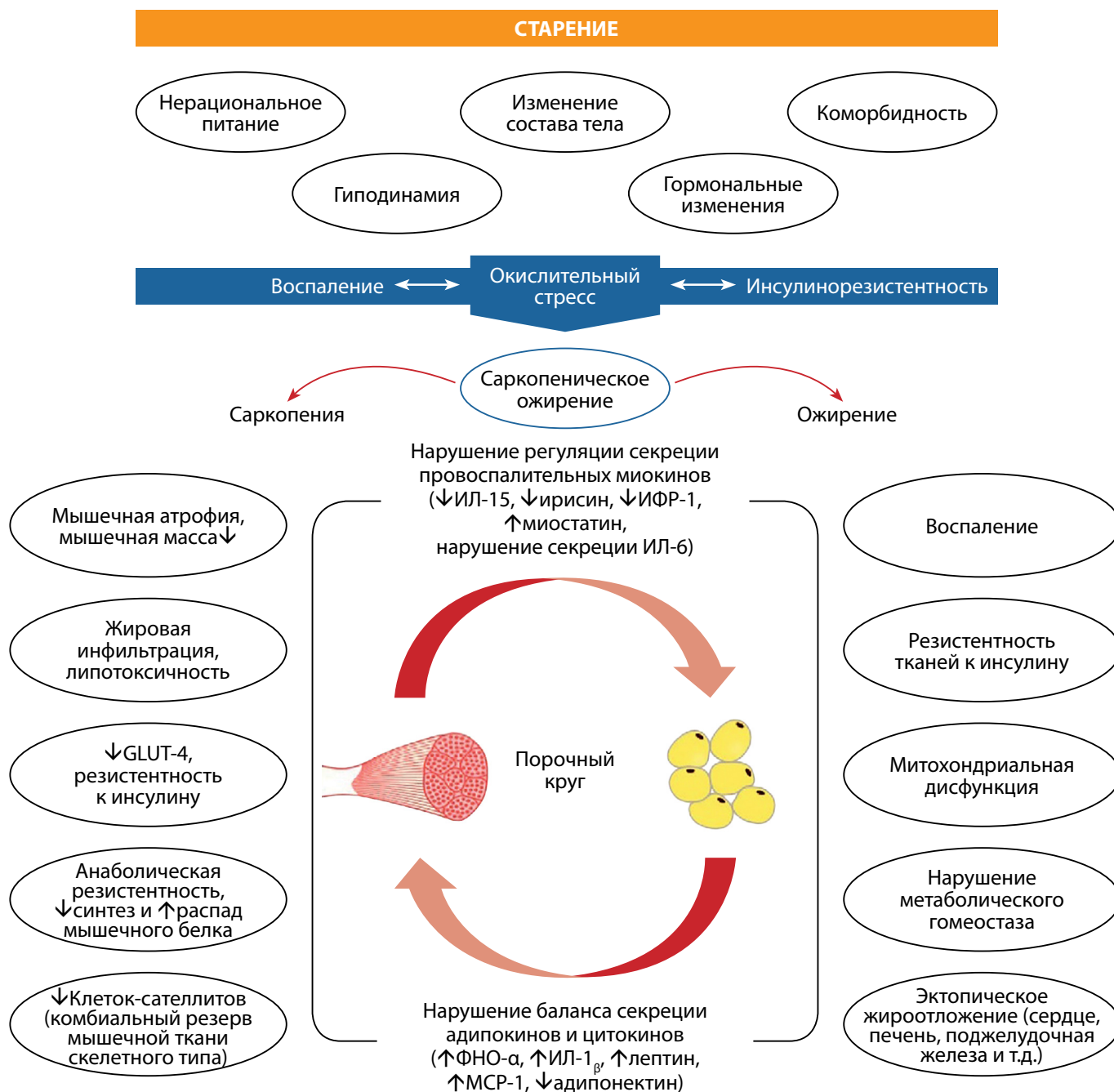


Рисунок 1. Этиология и патогенез саркопенического ожирения (адаптировано из работы Tong J.I. и соавт., 2022).

Примечание: GLUT-4 — глюкозный транспортер тип 4; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ИЛ — интерлейкин; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; ФНО-α — фактор некроза опухоли α.

Figure 1. Etiology and pathogenesis of sarcopenic obesity (adapted from Tong Ji et al., 2022).

Note: GLUT-4 — glucose transporter type 4; IGF-1 — insulin-like growth factor 1; IL — interleukin; MCP-1 — monocyte chemoattractant protein-1; TNF-α — tumor necrosis factor α.

При анализе данных Корейского национального исследования здоровья и питания частота умеренной физической активности (ФА) была значительно ниже в группе с саркопенией и саркопеническим ожирением, чем в группе без саркопении ($p=0,007$); группа с саркопеническим ожирением потребляла на $189,6 \pm 7,8$ ккал больше энергии ($p=0,005$), $3,6 \pm 1,3$ г белка ($p=0,046$) и $6,2 \pm 2,3$ г жира ($p=0,001$), чем группа с саркопенией; группа с саркопеническим ожирением имела самое высокое соотношение СД ($p=0,023$) и дислипидемии ($p=0,004$) при сравнении с группой с саркопенией и без саркопении [21].

В пожилом возрасте в 3 раза снижается количество бурой жировой ткани, которая имеет способность преобразовывать избыточную энергию в тепло. Также снижается и количество бежевой жировой ткани, способной при определенных условиях превращаться в бурую («браунинг»). В результате практически вся масса жировой ткани при ожирении у пожилых представлена белыми адипоцитами, которые накапливают энергию и действуют как высокоактивный эндокринный орган [22, 23].

Гормональные изменения, связанные с ожирением у пожилых людей, обуславливают преобладание катаболических процессов в организме. Происходит снижение уровня половых стероидов как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, отмечаются повышение уровня пролактина и кортизола, изменения гормонов щитовидной железы (увеличение свободного тетрайодтиронина (Т4), реверсивного трийодтиронина (Т3) и снижение уровня свободного Т3) и вторичный гиперпаратиреоз на фоне низкого уровня витамина D. Также характерны снижение гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), резистентность к лептину и инсулину, подавление грелина и ирисина [24, 25].

Центральное перераспределение жира в организме приводит к выработке провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 6, приводят к потере мышечной массы и саркопении из-за их катаболических эффектов [3, 18].

Скелетные мышцы — это ткань, преимущественно ответственная за потребление глюкозы, опосредованное инсулином [26]. Когда приток жирных кислот превышает окислительную способность скелетных мышц, накапливается внутримиоцеллюлярный липид (IMCL). Впоследствии это ведет к блокировке транслокации глюкозного транспортера 4 типа (GLUT-4), снижению утилизации глюкозы и усилению окисления жирных кислот в митохондриях, что приводит к нарушению чувствительности скелетных мышц к инсулину [20, 27].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ ПОЖИЛЫХ, ОБРАЗ ЖИЗНИ

Доказано, что изменение образа жизни может снизить бремя сопутствующих заболеваний. В национальной программе профилактики СД (National DPP) на каждый килограмм, потерянный в результате диеты и ФА, заболеваемость СД 2 типа снизилась на 16% за 3-летний период [3]. Перед лечением ожирения пациента необходимо обследовать для определения готовности к по-

худению и согласования целей лечения в соответствии с состоянием здоровья человека [28].

Согласно российским междисциплинарным клиническим рекомендациям по лечению ожирения, снижать массу тела у пожилых людей следует с большой осторожностью и только в том случае, если предполагаемая польза от вмешательства будет превосходить риски. Необходимо предотвратить потерю мышечной массы и добиться медленного темпа снижения массы тела у пожилых людей. Рекомендовано умеренное ограничение калорийности рациона (~на 500 ккал/день меньше, чем оцениваемые потребности, но не ниже 1000–1200 ккал/день) с целью снижения массы тела на 0,25–1 кг/неделю (~на 5–10% первоначальной массы тела через 6 мес и более). Строгие ограничительные диеты, например, диеты с калорийностью ниже <1000 ккал/день, не должны назначаться пожилым людям из-за риска развития недостаточного питания (мальнутриции) и снижения функциональных возможностей [4].

Рацион питания пожилых людей должен быть сбалансирован с учетом возраста, обеспечивать потребление белка на уровне не менее 1 г/кг/день и соответствующее потребление микроэлементов [4]. Таким образом, богатую белками пищу, такую как мясо, птица, рыба, молочные продукты, яйца и, в меньшей степени, бобы, горох, чечевицу и орехи, рекомендовано употреблять минимум 2 раза в день [29]. Согласно рекомендациям Исследовательской группы PROT-AGE, при интеркуррентных заболеваниях и травмах пожилым людям может потребоваться до 2 г/кг/день белка [30]. Для поддержания нормальной функции кишечника и предотвращения запоров важно потребление 22–28 г/сут клетчатки [29]. Пищевые волокна также оказывают протективную роль в отношении ССЗ, колоректального рака, СД 2 типа и поддержания веса. Также рекомендуется снижение потребления насыщенных жиров в рационе $\leq 10\%$ [31], увеличение доли углеводов с высоким содержанием клетчатки и низким содержанием свободных сахаров (хлеб из непросеянной муки, крупы, макаронные изделия из твердых сортов пшеницы). Рекомендуемый уровень потребления соли составляет не более 2,4 г/100 ммоль натрия (6 г соли) в день [29]. Не рекомендуется использовать заменители соли из-за очень высокого содержания калия, т. к. это противопоказано при почечной недостаточности, часто встречающейся в пожилом возрасте [31, 32].

Для профилактики дефицита витамина D пожилым людям рекомендуется получать не менее 800–1000 МЕ в сутки. Пациенты с ожирением (ИМТ > 30) имеют повышенный риск развития дефицита витамина D ввиду того, что жировая ткань является депо для данного жирорастворимого витамина. В этой связи пожилым людям с ожирением рекомендуется прием витамина D в дозах, в 2–3 раза превышающих суточную потребность [33]. Достаточный исходный уровень кальцидиола (25(OH)D) и потребление белка могут потребоваться для увеличения мышечной массы у пожилых людей с саркопенией [34].

ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

В амбулаторной практике изменение питания следует сочетать с программой физических нагрузок, состоящей

из аэробных упражнений, упражнений с отягощениями и тренировок на равновесие, чтобы повысить функциональность и минимизировать мышечную слабость [3]. По мнению Канадской медицинской ассоциации, аэробная ФА (30–60 мин умеренной или высокой интенсивности большую часть дней в неделю) поможет достичь небольшого снижения массы тела и потери жира, добиться уменьшения абдоминального висцерального жира и эктопического отложения жира в миокарде и печени, даже при отсутствии потери веса. Также ФА способствует поддержанию тощей массы во время похудения, повышению сердечно-сосудистой выносливости [35].

По данным последних метаанализов ФА, в большей степени упражнения на баланс и функциональные тренировки умеренной интенсивности у пожилых людей могут снизить частоту падений на 23–28%, что значительно снижает и риск травм от падений [36–39]. Также доказано положительное влияние ФА на динамическое равновесие, мышечную силу, гибкость и кардиореспираторную функцию [40]. Более высокие уровни ФА могут улучшить минеральную плотность костей поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, предотвратить остеопороз у пожилых людей [41].

Способность к самостоятельному передвижению является сильным предиктором выживаемости пожилых людей, и ее поддержание должно быть приоритетом [42]. Аэробные упражнения, такие как ходьба с изменением темпа и направления, ходьба по беговой дорожке, подъемы на ступеньки и подъем по лестнице, среди прочего, являются ценными способами достижения аэробной адаптации и улучшения походки и подвижности [43].

Корейское общество изучения ожирения рекомендует пациентам старше 60 лет перед началом ФА учесть противопоказания, оценить переносимость нагрузки. Необходимо, чтобы программы упражнений включали рекомендации относительно типа, интенсивности, времени и частоты упражнений [28]. Даже небольшая ФА лучше, чем ее отсутствие. Рекомендуется начинать с 5–10 минут (или меньше) в течение первых недель и постепенно увеличивать частоту, интенсивность и продолжительность ФА (до 20–30 мин в долгосрочной перспективе) [41].

В исследовании Университета западного Сиднея и Гонконгского политехнического университета проводилась оценка когнитивных функций пожилых людей, занимающихся ФА. ФА с открытыми навыками (требующая быстрой реакции на непредсказуемые и частые изменения внешних обстоятельств на протяжении всей деятельности), такая как теннис, баскетбол и фехтование, была связана с улучшением процессов торможения, большей внимательностью и когнитивной гибкостью. В то время как ФА с закрытыми навыками (предсказуемая и ориентированная на собственные ощущения), такая как плавание, бег, йога, была связана с лучшим избирательным вниманием и зрительно-пространственным восприятием [44].

Важно отметить, что короткая продолжительность сна связана с повышенным риском ожирения. Необходимо информировать пациентов и их семьи о соответствующих требованиях ко сну: взрослые должны спать по 7–8 ч в темное время суток в спокойной и расслабляющей обстановке с выключенным светом [45].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОЖИРЕНИЯ ПОЖИЛЫХ

Назначение лекарственных средств для терапии ожирения у пожилых рекомендовано при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний [25]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA, USFDA) одобрило пять препаратов для лечения ожирения: семаглутид, лираглутид, налтрексон/бупропион, фентермин/топирамат и орлистат, но в России зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения у пожилых: орлистат, лираглутид [46].

Лекарственные взаимодействия, доступность, эффективность и безопасность являются потенциальными недостатками фармакотерапии для снижения веса у людей старше 60 лет. Кроме того, нет исследований результатов применения аноректических препаратов с физическими упражнениями для защиты мышц и костей [3]. Не рекомендуется назначение пищевых или биологически активных добавок в связи с отсутствием данных об их эффективности и безопасности в лечении ожирения [46].

Орлистат — препарат для лечения ожирения периферического действия. Согласно инструкции, возможно применение у пациентов пожилого возраста (>65 лет) по показаниям. Рекомендуется в дозе 120 мг 3 раза в сутки во время еды или не позже 1 ч после нее для снижения массы тела, разрешенная максимальная длительность лечения составляет 4 года. Орлистат, будучи специфическим, длительно действующим ингибитором желудочно-кишечной липазы, оказывает терапевтический эффект в пределах ЖКТ и не обладает системными эффектами: препятствует расщеплению и последующему всасыванию жиров, поступающих с пищей (около 30%), создавая тем самым дефицит энергии, что приводит к снижению массы тела. Орлистат способствует также снижению гиперхолестеринемии, причем независимо от степени снижения массы тела. Выраженность и продолжительность побочных эффектов напрямую зависят от приверженности пациентов лечению и соблюдения рекомендаций по ограничению жиров в пище [46]. Орлистат может незначительно снижать всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, бетакаротина) [4]. При комбинированном использовании их требуется принимать перед сном или не ранее чем спустя 2 ч после приема орлистата. Противопоказаниями к назначению орлистата, актуальными для пожилых пациентов, являются одновременный прием ситаглиптина и варфарина, а также реакции гиперчувствительности на орлистат и вспомогательные компоненты препарата [4].

Лираглутид — аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). В инструкции к препарату имеются указания на осторожность применения у пациентов в возрасте 75 лет и старше. Начальная доза составляет 0,6 мг подкожно 1 раз в сутки, с последующей стандартной титрацией (доза увеличивается на 0,6 мг с интервалами не менее 1 нед для улучшения желудочно-кишечной переносимости до достижения терапевтической — 3,0 мг в сутки). При отсутствии снижения массы тела на 5% и более от исходной за 3 мес применения лираглутида в суточной дозе 3,0 мг лечение прекращают [3, 46].

Лираглутид регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. 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, устойчивым снижением массы тела в течение 3 лет терапии, снижением тяжести ночного апноэ, значительным снижением риска развития СД 2 типа и благоприятным профилем безопасности и переносимости [46].

При наличии у пациента с ожирением нарушений углеводного обмена рекомендуется назначение метформина и лираглутида с целью снижения риска развития СД 2 типа или для увеличения периода до его манифестации [46].

Продолжаются клинические исследования препаратов для лечения ожирения у пожилых. Доказано, что при избыточной массе тела или ожирении прием 2,4 мг семаглутида 1 раз в неделю в сочетании с изменением образа жизни ассоциируется с устойчивым, клинически значимым снижением массы тела [47, 48]. Средняя потеря веса составляет 14,9%, при этом в 86% случаев достигается снижение веса по меньшей мере на 5% [47]. Не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет). Опыт применения семаглутида у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен.

Также проводится исследование пожилых японских пациентов с СД 2 типа, в котором оценивается эффективность и безопасность эмпаглифлозина, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i), который, как известно, вызывает потерю веса (EMPA-ELDERLY). В этой популяции влияние эмпаглифлозина на массу скелетных мышц, мышечную силу и физическую работоспособность будет оцениваться у пациентов в возрасте 65 лет и старше с СД 2 типа [49].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ ПОЖИЛЫХ: БАРИАТРИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов и общества бариатрических хирургов 2020 г. по ожирению, хирургическое лечение рекомендуется пациентам с морбидным ожирением в возрасте до 60 лет при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий при ИМТ >40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и при ИМТ >35 кг/м² и наличии тяжелых заболеваний (СД 2 типа, заболевания суставов, синдром обструктивного апноэ сна), на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела [46].

Обязательным условием для оценки риска у пожилых является использование общепризнанных шкал, которые позволяют с высокой долей достоверности прогнозировать частоту послеоперационных осложнений и летального исхода бариатрических операций. Индекс коморбидности Charlson ≥ 7 и баллы по шкале HAS-BLED ≥ 4 статистически значимо коррелируют с развитием послеоперационных осложнений у пациентов с морбидным ожирением пожилого возраста [50].

При анализе базы данных Национального проекта повышения качества хирургии Американского колледжа хирургов за 2005–2016 гг. у пациентов, перенесших

продольную резекцию желудка (ПРЖ) или лапароскопическое гастрешунтирование (ГШ) по Ру общий уровень заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 70 лет и старше был выше, чем у пациентов в возрасте до 70 лет. Частота некоторых нежелательных явлений, включая острую почечную недостаточность и ОИМ, была выше у пациентов в возрасте >70 лет, перенесших ГШ по Ру, но не ПРЖ, что позволяет предположить, что ПРЖ может быть предпочтительной процедурой для пожилых пациентов с органоспецифическими факторами риска [51]. У пожилых людей лапароскопическая ПРЖ безопасна и эффективна. Результаты потери веса являются более скромными по сравнению с пациентами моложе 65 лет: ИМТ младшей возрастной группы (38,4 $\pm$ 11 лет) снизился после ПРЖ в среднем с 42,7 до в среднем 29,3 ($p<0,0001$), а у старшей группы (67,6 $\pm$ 2,6 года) после той же операции в среднем с 44,2 $\pm$ 7,0 до в среднем 34,2 $\pm$ 5,4 ($p<0,0001$). Пожилые пациенты одинаково хорошо переносят хирургическое вмешательство с точки зрения осложнений, заболеваемости и смертности, и результаты оправдывают риск. Тщательный отбор пациентов позволяет получить пользу от бариатрической хирургии [52].

Как правило, в реальной практике кандидатами на проведение бариатрических операций являются пациенты в возрасте до 60 лет, однако вопрос о показаниях к операции может рассматриваться и в других возрастных группах [46]. Научно-исследовательский институт медицинского центра Ассута (г. Тель-Авив) провел ретроспективный анализ пациентов пожилого возраста, перенесших бариатрические операции в период с января 2013 г. по декабрь 2015 г. В группу исследования вошел 451 пациент пожилого возраста (284 женщины (63%) и 167 мужчин (37%)). Все операции были выполнены лапароскопически, средний возраст исследуемой группы составил 67,92 года. Из этих пациентов 360 (79,82%) были в возрасте от 65 до 69 лет, а 91 (20,18%) — в возрасте 70 лет и старше. Средний ИМТ составил 40,32 кг/м² (от 34 до 59). Авторы пришли к выводу, что бариатрическая хирургия обеспечивает приемлемый результат для пожилых пациентов, улучшает состояние здоровья и качество жизни, а более высокая частота осложнений связана с сопутствующими заболеваниями. Поэтому необходимо создать новую консенсусную конференцию с целью пересмотра и изменения показаний, связанных с возрастом, для проведения бариатрических операций [53]. Эту мысль подтверждает и ретроспективное когортное исследование на основе бариатрического регистра Онтарио (Канада): пациенты моложе 65 и старше 65 лет имели сходную периоперационную заболеваемость и смертность после бариатрической хирургии. Несмотря на то что у пациентов моложе 65 лет среднесрочные результаты в целом были лучше, бариатрическая хирургия безопасна и приводит к значительной потере веса и улучшению сопутствующих заболеваний у пациентов ≥ 65 лет [54].

Бариатрические пациенты должны быть адаптированы к новой физиологии желудочно-кишечного тракта, часто возникает дефицит питательных веществ, в зависимости от типа операции. Ограничение приема пищи после бариатрической хирургии, а также мальабсорбция, вызванная процедурами шунтирования, могут спровоцировать длительную множественную недостаточность питательных веществ (например, белков, некоторых

витаминов, минералов и микроэлементов) [55], необходимо восполнение их дефицита под контролем лабораторных показателей [46].

Возможен рецидив увеличения массы тела (различной тяжести) через несколько лет, поэтому необходим комплексный подход, сочетающий различные психотерапевтические подходы (когнитивно-поведенческая терапия, интерперсональная, психодинамическая и групповая психотерапия) и раннюю профилактику посредством изменения образа жизни [4, 55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение является серьезной проблемой общественного здравоохранения. Население стареет, и распространенность ожирения среди пожилых людей растет. Старение и ожирение — два состояния, которые составляют важную часть расходов на здравоохранение. Увеличение числа пожилых людей, страдающих ожирением, несомненно, создаст растущие финансовые проблемы для системы здравоохранения. Сопутствующие заболевания, связанные с ожирением, и в частности инвалидность, дают серьезный повод для беспокойства. Увеличение затрат на лечение ожирения оправдано меньшей потребностью в лекарственном обеспечении и госпитализациях, лучшим качеством жизни [25].

Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций провозгласила 2021–2030 гг. Десятилетием здорового старения и поручила ВОЗ возглавить его реализацию. Десятилетие здорового старения направлено

на сокращение неравенств в отношении здоровья и улучшение жизни пожилых людей, их семей и сообществ посредством коллективных действий в четырех областях: изменение отношения к возрасту и старению; развитие общества таким образом, чтобы способствовать развитию способностей пожилых людей; оказание ориентированной на пожилого человека комплексной медицинской помощи и первичной медико-санитарной помощи; предоставление пожилым людям, которые в этом нуждаются, доступа к качественному долгосрочному уходу [1]. Геронтологическая политика на государственном уровне должна предусматривать медицинские профилактические и оздоровительные программы, направленные на поддержание работоспособности пожилых людей [56].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Суплотова Л.А. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Алиева О.О. — анализ литературных данных, написание основного текста и редактирование статьи; Душина Т.С. — концепция работы, написание статьи; Макарова О.Б. — концепция работы, 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

- World Health Organization (WHO) [Internet]. Fact sheets/Detail/Ageing and health, 4 Oct. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/10-facts-on-ageing-and-health>
- World Obesity Atlas, March 2022 [Internet]. Available from: https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/World_Obesity_Atlas_2022_WEB.pdf
- McKee AM, Morley JE. *Obesity in the Elderly*. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2021.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5-99. [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines «Management of obesity and its comorbidities». *Obesity and Metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
- Осадчук А.М., Лоранская И.Д., Осадчук М.А. Ожирение и рак. Две стороны одной проблемы // *Профилактическая медицина*. — 2021. — Т. 24. — №8. — С. 95-100. [Osadchuk AM, Loranskaya ID, Osadchuk MA. Obesity and cancer. Two sides of the same problem. *Profil meditsina*. 2021;24(8):95-100. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20212408195>
- Bucholz EM, Beckman AL, Krumholz HA, Krumholz HM. Excess weight and life expectancy after acute myocardial infarction: The obesity paradox reexamined. *Am Heart J*. 2016;172:173-181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.10.024>
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // *Российский журнал гериатрической медицины*. — 2020. — №1. — С. 11-46. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>
- Алексанян Я.Н., Милеева Л. В. Распространенность ожирения у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении // *Смоленский медицинский альманах*. — 2020. — №1. — С. 14-16. [Aleksanyan YaN, Mileeva LV. The prevalence of obesity in elderly patients with senile asthenia syndrome. *Smolenskii meditsinskii al'manakh*. 2020;(1):14-16. (In Russ.)].
- Симбирцева А.С., Былова Н.А., Арутюнов А.Г., и др. Прогностическая роль композиции тела у пациентов с пневмонией на фоне декомпенсации ХСН // *Кардиология*. — 2017. — Т. 57. — №25. — С. 343-350. [Simbirtseva AS, Bylova NA, Arutyunov AG, et al. Prognostic role of body composition in patients with pneumonia associated with decompensated CHF. *Kardiologiya*. 2017;57(25):343-350. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2392>
- Donini LM, Pinto A, Giusti AM, et al. Obesity or BMI Paradox? Beneath the Tip of the Iceberg. *Front Nutr*. 2020;(7):53. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00053>
- Trestini I, Carbognin L, Bonaiuto C, et al. The obesity paradox in cancer: clinical insights and perspectives. *Eat Weight Disord*. 2018;23(2):185-193. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0489-y>
- Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH. The importance of body composition in explaining the overweight paradox in cancer-counterpoint. *Cancer Res*. 2018;78(8):1906-1912. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3287>
- Flegal KM, Ioannidis JPA. The obesity paradox: A misleading term that should be abandoned. *Obesity*. 2018;26(4):629-630. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22140>
- Park Y, Peterson LL, Colditz GA. The plausibility of obesity paradox in cancer-point. *Cancer Res*. 2018;78(8):1898-1903. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3043>
- Spelta F, Fratta Pasini AM, Cazzoletti L, et al. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord*. 2018;23(1):15-22. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-017-0456-z>

16. Kim TN. Elderly obesity: Is it harmful or beneficial? *J Obes Metab Syndr*. 2018;27(2):84-92. doi: <https://doi.org/10.7570/jomes.2018.27.2.84>
17. Ji T, Li Y, Ma L. Sarcopenic obesity: An emerging public health problem. *Aging Dis*. 2022;13(2):379. doi: <https://doi.org/10.14336/AD.2021.1006>
18. El Bizri I, Batis JA. Linking epidemiology and molecular mechanisms in sarcopenic obesity in populations. *Proc Nutr Soc*. 2020;79(4):448-456. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665120000075>
19. Roh E, Choi KM. Health consequences of sarcopenic obesity: A narrative review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(4):448-456. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00332>
20. Hong S, Choi KM. Sarcopenic obesity, insulin resistance, and their implications in cardiovascular and metabolic consequences. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):494. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21020494>
21. Lim H-S, Park Y-H, Suh K, et al. Association between sarcopenia, sarcopenic obesity, and chronic disease in Korean elderly. *J Bone Metab*. (2018) 25:187-93. doi: [10.11005/jbm.2018.25.3.187](https://doi.org/10.11005/jbm.2018.25.3.187)
22. Драпкина О.М., Ким О.Т. Бурная жировая ткань — новая мишень борьбы с ожирением? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2021. — Т. 20. — №5. — С. 2860. [Drapkina OM, Kim OT. Is brown adipose tissue a new target for obesity therapy? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2860. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2860>
23. Zoico E, Rubele S, De Caro A, et al. Brown and beige adipose tissue and aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(2):494. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00368>
24. Wang M, Tan Y, Shi Y, et al. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00568>
25. Mathus-Vliegen EMH, Basdevant A, Finer N, et al. Prevalence, pathophysiology, health consequences and treatment options of obesity in the elderly: A guideline. *Obes Facts*. 2012;5(3):460-483. doi: <https://doi.org/10.1159/000341193>
26. Sajoux I, Bellon A, Vidal J. Challenges in treatment of obesity in the elderly. *Endocrinol Metab Int J*. 2017;5(5):291-297. doi: <https://doi.org/10.15406/emij.2017.05.00135>
27. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity. *Circ Res*. 2020;126(11):1549-1564. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>
28. Seo MH, Lee WY, Kim SS, et al. 2018 Korean Society for the Study of Obesity Guideline for the Management of Obesity in Korea [published correction appears in *J Obes Metab Syndr*. 2019;28(2):143]. *J Obes Metab Syndr*. 2019;28(1):40-45. doi: <https://doi.org/10.7570/jomes.2019.28.1.40>
29. US Department of Agriculture and US [Internet]. *Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th Edition*. [cited December 2020]. Available from: <https://www.dietaryguidelines.gov/>
30. Prokopidis K, Cervo MM, Gandham A, et al. Impact of protein intake in older adults with sarcopenia and obesity: A gut microbiota perspective. *Nutrients*. 2020;12(8):2285. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12082285>
31. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., и др. *Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография*. — М.: ООО «Силиция-Полиграф»; 2021. [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. *Ozhirenie: otsenka i takтика vedeniya patsientov. Kollektivnaya monografiya*. Moscow: ООО "Silitseya-Poligraf"; 2021. (In Russ.)].
32. Report of the Scientific Committee of the Food Safety Authority of Ireland. *Scientific Recommendations for Food-based Dietary Guidelines for Older Adults in Ireland*. 2021.
33. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., и др. *Дефицит витамина D у взрослых: клинические рекомендации*. М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2016. [Dedov II, Melnichenko GA, Belaya JE, et al. *Vitamin D deficiency in adults. Clinical recommendations*. Moscow: Russian Association of Endocrinologists; 2016. (In Russ.)]
34. Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults – The PROVIDE study. *Clin Nutr*. 2018;37(2):551-557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.005>
35. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Can Med Assoc J*. 2020;192(31):E875-E891. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>
36. Sherrington C, Fairhall NJ, Wallbank GK, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD012424. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012424.pub2>
37. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2018.
38. Sherrington C, Fairhall N, Kwok W, et al. Evidence on physical activity and falls prevention for people aged 65+ years: systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020;17(1):144. doi: <https://doi.org/10.1186/s12966-020-01041-3>
39. de Souto Barreto P, Rolland Y, Vellas B, Maltais M. Association of long-term exercise training with risk of falls, fractures, hospitalizations, and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(3):394-405. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.5406>
40. Bueno de Souza RO, Marcon LF, Arruda ASF, et al. Effects of mat pilates on physical functional performance of older adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018;97(6):414-425. doi: <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000883>
41. WHO [Internet]. *Guidelines On Physical Activity And Sedentary Behavior 2020* [cited 09.06.2023]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240015128>
42. Izquierdo M, Merchant RA, Morley JE, et al. International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(7):824-853. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1665-8>
43. Veronese N, Stubbs B, Volpato S, et al. Association between gait speed with mortality, cardiovascular disease and cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(11):981-988.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.06.007>
44. Ingold M, Tulliani N, Chan CCH, et al. Cognitive function of older adults engaging in physical activity. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):229. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01620-w>
45. Orringer KA, Van Harrison R, Nichani SS, et al. *Obesity Prevention and Management*. Ann Arbor (MI): Michigan Medicine University of Michigan; 2021.
46. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. *Ожирение. Клинические рекомендации*. — М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2020. — 43 с. [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. *Obesity. Clinical recommendations*. Moscow: Russian Association of Endocrinologists; 2020. 43 p. (In Russ.)].
47. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
48. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-1425. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224>
49. Yabe D, Shiki K, Suzuki K, et al. Rationale and design of the EMPA-ELDERLY trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial of the efficacy and safety of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2021;11(4):e045844. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045844>
50. Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И., Баландов С.Г., и др. Оценка факторов риска бариатрических операций у пациентов пожилого возраста с морбидным ожирением // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. — 2021. — Т. 28. — №4. — С. 81-85. [Anisimova KA, Davletbaeva LI, Balandov SG, et al. Evaluation of risk factors for bariatric surgery in elderly patients with morbid obesity. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2021;28(4):81-85. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2021-28-4-81-85>
51. Pechman DM, Muñoz Flores F, Kinkhabwala CM, et al. Bariatric surgery in the elderly: outcomes analysis of patients over 70 using the ACS-NSQIP database. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(11):1923-1932. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.08.011>
52. Nevo N, Eldar SM, Lessing Y, et al. Sleeve gastrectomy in the elderly. *Obes Facts*. 2019;12(5):502-508. doi: <https://doi.org/10.1159/000502697>

53. Susmallian S, Raziel A, Barnea R, Paran H. Bariatric surgery in older adults: Should there be an age limit? *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(3):e13824. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013824>
54. Iranmanesh P, Boudreau V, Ramji K, et al. Outcomes of bariatric surgery in elderly patients: a registry-based cohort study with 3-year follow-up. *Int J Obes (Lond)*. 2022;46(3):574-580. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01031-w>
55. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, et al. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40-66. doi: <https://doi.org/10.1159/000496183>
56. Лескова И.В., Мазурина Н.В., Трошина Е.А., и др. Социально-медицинские аспекты пожилого возраста: ожирение и профессиональное долголетие // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №4. — С. 10-15. [Leskova IV, Mazurina NV, Troshina EA, et al. Social and medical aspects of elderly age: obesity and professional longevity. *Obesity and metabolism*. 2017;14(4):10-15. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017410-15>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Суплотова Людмила Александровна**, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor];
адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 [address: 54 Odesskaya st., 625023, Tyumen, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru

Алиева Оксана Олимжоновна [Oksana O. Alieva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-3806>;
eLibrary SPIN: 9487-3834; e-mail: dr.alieva@inbox.ru

Душина Татьяна Сергеевна [Tatiana S. Dushina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>;
e-mail: dr.dushina@mail.ru

Макарова Ольга Борисовна, к.м.н. [Olga B. Makarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>;
eLibrary SPIN: 7456-5920; e-mail: dr.makarova@yahoo.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Суплотова Л.А., Алиева О.О., Душина Т.С., Макарова О.Б. Ожирение у пожилых людей: особенности ведения в амбулаторной практике // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №2. — С. 140-148. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12919>

TO CITE THIS ARTICLE:

Suplotova LA, Alieva OO, Dushina TS, Makarova OB. Obesity in the elderly: peculiarities of treatment in outpatient practice. *Obesity and metabolism*. 2023; 20(2):140-148. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12919>

РОЛЬ СТГ/ИФР-1 В ПРОЦЕССАХ СТАРЕНИЯ И РАЗВИТИИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



© А.К. Ильющенко*, Л.В. Мачехина, И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева

Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Одно из важнейших направлений в современной геронауке — поиск биомеханизмов старения и геропротективных методов. В последние годы все большее внимание стало уделяться роли возраст-индуцированного снижения уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), изменениям в регуляторном механизме влияния оси соматотропного гормона (СТГ)/ИФР-1 на гормонально-метаболический профиль; процессам, которые запускаются со снижением активности оси СТГ/ИФР-1. Уровни ИФР-1 по-разному коррелируют со многими возраст-ассоциированными заболеваниями: сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Снижение уровня ИФР-1 и гормона роста в пожилом возрасте может как способствовать ухудшению течения ряда патологий, так и обладать протективным эффектом в возникновении отдельных нозологий. Возможность замедления старения с помощью ИФР-1 в фундаментальных исследованиях привела к проведению исследований, направленных на изучение возможности применения в клинической практике препаратов ИФР-1 и гормона роста с целью замедления старения. Нами была изучена литература на платформах Pubmed, Scopus за последние 10 лет с целью поиска информации об основных механизмах влияния ИФР-1 на процесс старения, о связи между уровнями ИФР-1 и основными возраст-ассоциированными заболеваниями. Был проведен отбор научных публикаций, посвященных изучению роли ИФР-1 в старении, развитии возраст-ассоциированных заболеваний. Поиск осуществлялся с использованием ключевых слов ИФР-1, СТГ, заместительная гормональная терапия, в обзор были включены данные более 60 научных публикаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение; ИФР-1; соматотропный гормон; гормональная терапия.

THE ROLE OF GH/ IGF-1 IN THE AGING PROCESS AND THE DEVELOPMENT OF AGE-RELATED DISEASES

© Anna K. Ilyushchenko*, Liubov V. Machekhina, Irina D. Strazhesko, Olga N. Tkacheva

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

One of the most important trends in geroscience is the search for the biomechanisms of aging and geroprotective methods. In recent years, more and more attention has been paid to the role of age-related decline in IGF-1 levels; processes that start with a decrease in the activity of the GH/IGF-1 axis. IGF-1 levels correlate differently with many age-associated diseases: diabetes mellitus, cancer, cardiovascular disease. A decrease in the level of IGF-1 and growth hormone in the elderly can contribute to the deterioration of the course of some pathologies, and also have a protective effect in the occurrence of different nosologies. The possibility of slowing down aging with the help of IGF-1 in basic research led to research aimed at studying the possibility of using IGF-1 preparations and growth hormone in clinical practice to slow down aging. We have studied the literature on the Pubmed platform, Scopus for the past 10 years in order to find some new information regarding influence of IGF-1 on aging, about the association between IGF-1 levels and major age-related diseases. We analyzed data of publications on the role of IGF-1 in aging and the development of age-related diseases. The search was carried out using key words: IGF-1, growth hormone, aging, the review included data from more than 60 publications.

KEYWORDS: aging; IGF-1; growth hormone; hormone therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Ось соматотропный гормон (СТГ)/ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста 1) и ее влияние на организм человека в разные возрастные периоды — один из наиболее перспективных для изучения механизмов старения, поскольку играет важную роль в возрастных метаболических нарушениях. Достаточная концентрация ИФР-1 способствует поддержанию процессов репарации и пролиферации клеток, уровня обменных процессов. Несомненным является вклад

оси СТГ/ИФР-1 в развитие таких часто встречаемых заболеваний, как сахарный диабет, онкологические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы. Тем не менее многообразие регуляторных звеньев оси СТГ/ИФР-1 определяет противоречивость результатов применения ИФР-1 в качестве геропротектора. В последние годы активно продолжаются поиски терапевтического применения препаратов ИФР-1 и СТГ в терапии возраст-ассоциированных заболеваний, но на данный момент не установлен профиль безопасности подобных вмешательств.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ИФР-1 — полипептид, через который реализуются периферические эффекты СТГ. Он стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь — хрящевой и костной. ИФР-1 регулирует высвобождение СТГ по принципу отрицательной обратной связи [1].

Возраст-ассоциированное физиологическое снижение уровня СТГ интерпретируется по-разному: как симптом нейроэндокринного старения, как механизм естественной защиты от онкологических заболеваний, но единого мнения о роли оси СТГ/ИФР-1 в старении человека до сих пор не сформировано [1]. Несмотря на результаты исследований, подтверждающих влияние концентрации ИФР-1 на возникновение и течение многих заболеваний, терапия СТГ и ИФР-1 на данный момент ограничена. В данном обзоре будут освещены основные сложности клинической интерпретации возраст-ассоциированного снижения ИФР-1, а также перспективы коррекции ИФР-1 у пациентов пожилого возраста и риски, ассоциированные с изменением концентрации ИФР-1.

ДАННЫЕ ПО ИЗМЕНЕНИЮ КОНЦЕНТРАЦИИ ИФР-1 В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Отрезными точками в секреции ИФР-1 являются пубертатный период (максимальная концентрация) и возраст 30 лет (снижение концентрации ИФР-1 вдвое и начало соматопаузы). Одним из наиболее крупных исследований, целью которого являлось определение референсных интервалов ИФР-1, можно считать многоцентровое исследование с включением более 15 тысяч участников из США, Канады, Европы [2]. Преимуществом данной работы можно считать большую выборку, которая включала участников в возрасте от 0 до 94 лет, а также включение в обработку данных разных популяций. Авторами были предложены референсные интервалы по полу и возрасту для каждого пятилетнего возрастного интервала до возраста 90 лет. Так, в исследовании Stojanovic M. на репрезентативной выборке здорового взрослого населения Сербии (N=1200, 21–80 лет, 1:1 мужчины:женщины) анализировали уровень сывороточного ИФР-1 для каждого из 12 пятилетних возрастных интервалов. Снижение ИФР-1 достоверно коррелировало с возрастом с наиболее заметным снижением в возрасте 21–50 лет, за которым следует плато до 70 лет. Были отмечены различия ИФР-1 между полами в некоторых возрастных группах, с более высоким средним ИФР-1 у мужчин 21–25 лет и 70–80 лет и более высоким средним ИФР-1 у женщин 31–46 лет [3]. Тем не менее существуют сложности с клинической интерпретацией уровня ИФР-1: на данный момент в мировой клинической практике нет унифицированных референсных интервалов. В исследовании Stojanovic M. для возрастной категории 66–70 лет значение 2,5 и 95 перцентиля общее для обоих полов — 62,15 и 210,75 нг/мл соответственно, в то время как в исследовании Bidlingmaier значение 2,5 и 97,5 перцентиля для женщин данной возрастной категории составляет 38,3 нг/мл и 162,5 нг/мл, у мужчин — 46,5 нг/мл и 191,9 нг/мл [2].

Требуется обработка накопленных данных по возраст-ассоциированному изменению концентрации ИФР-1 с целью определения единых референсных

интервалов. Также важным является использование данных разных популяций и определение оптимальных методов статистической обработки данных.

СВЯЗЬ УРОВНЯ ИФР-1 И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Все больше исследований в последние годы посвящены изучению влияния концентрации ИФР-1 на развитие возраст-ассоциированных заболеваний, а также на смертность от данных заболеваний. В исследование Zhang W.B. были включены 440 185 человек европейского происхождения (54,3% женщин), за которыми наблюдали более 10 лет на предмет заболеваемости и смертности. Были проанализированы ассоциации концентрации ИФР-1 в сыворотке со смертностью, деменцией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, остеопорозом и онкологическими заболеваниями (рис. 1) [4].

При анализе результатов были установлены следующие закономерности: риски возникновения заболеваний ассоциированы с уровнем ИФР-1 в соответствии с принципом антагонистической плейотропии — как высокие, так и низкие уровни ИФР-1 могут менять риски одного и того же исхода. Таким образом, была установлена U-образная связь между уровнями ИФР-1 и сахарным диабетом, деменцией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, остеопорозом. Тем не менее для онкологических заболеваний не была установлена U-образная связь с концентрацией ИФР-1 [4]. Схожие результаты были получены и при метаанализе 19 исследований по оценке корреляции риска общей смертности и уровней ИФР-1. Как низкие, так и высокие значения ИФР-1 были ассоциированы с повышенным уровнем общей смертности (исследование Rahmani J. и соавт., 2022) [5]. В то время как в некоторых исследованиях была установлена связь только для низких уровней ИФР-1 и общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, например в проспективном исследовании Rancho Bernardo Study [6].

Результаты исследований ассоциаций низких и высоких уровней ИФР-1 с заболеваемостью и смертностью может быть сложно сопоставить в связи с различным делением ИФР-1 на низкие и высокие уровни, используется как сравнение первого и пятого квантиля, первого и четвертого квартиля, так и деление по уровню медианы, при этом отрезные значения низкого и высокого ИФР-1 могут существенно различаться. Тем не менее результаты исследований обуславливают перспективность более широкого использования ИФР-1 в клинической практике для прогнозирования риска развития заболеваний и смертности, ассоциированной с ними.

ОПИСАНИЕ В ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ РОЛИ ИФР-1/СТГ В ПРОЦЕССАХ СТАРЕНИЯ

Роль ИФР-1 в старении достаточно хорошо изучена на экспериментальных моделях. Наиболее хорошо задокументировано влияние уровней СТГ на продолжительность жизни на животных моделях. Было установлено, что ИФР-1 влияет на старение многих организмов, включая нематод *Caenorhabditis elegans* (Kenyon и соавт., 1993),

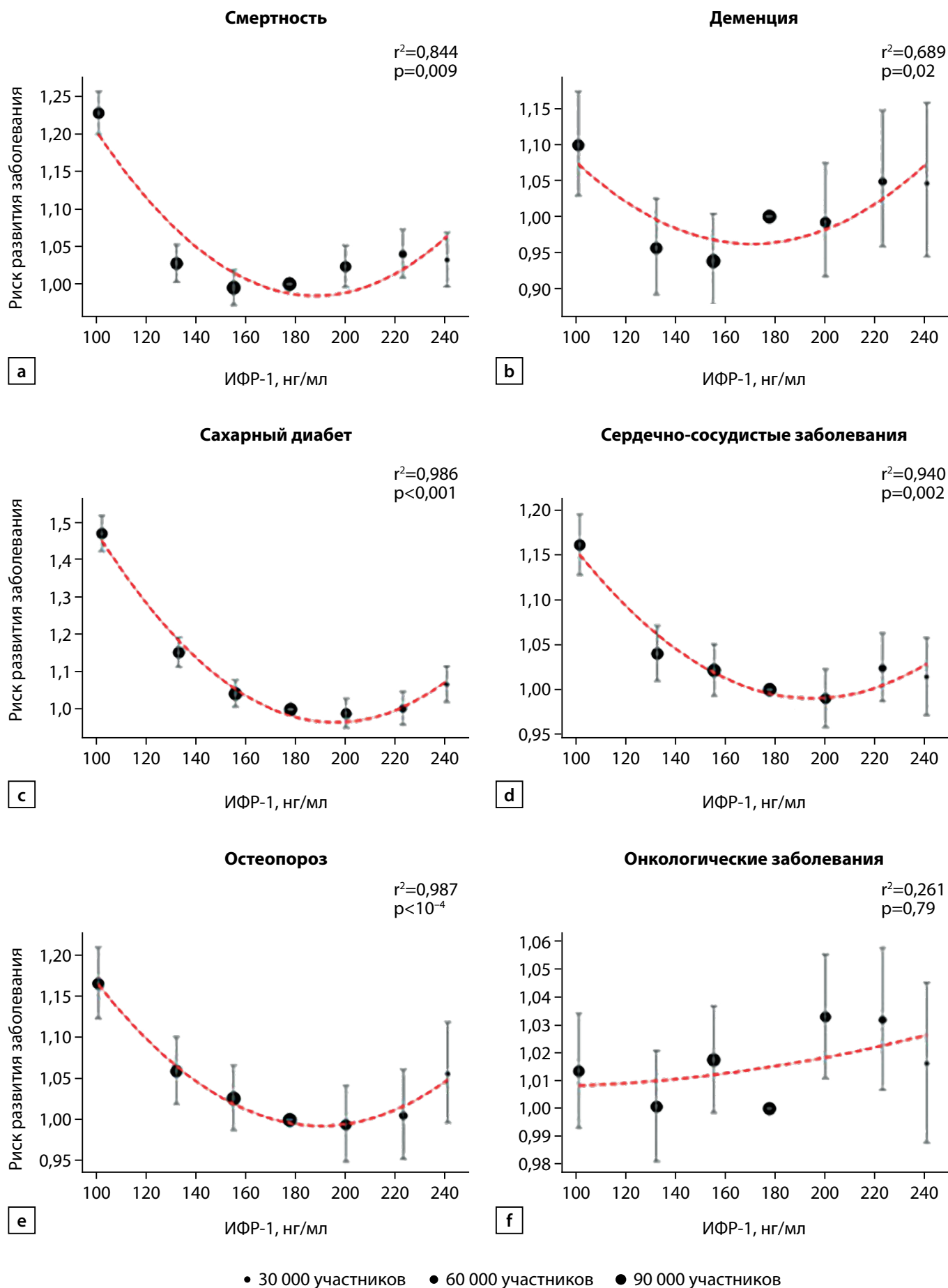


Рисунок 1. Взаимосвязь уровней ИФР-1 и риска смертности, деменции, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, онкологических заболеваний (адаптировано [3]).

Figure 1. The relationship between IGF-1 levels and the risk of mortality, dementia, diabetes mellitus, cardiovascular disease, osteoporosis, cancer.

плодовых мушек (Broughton и соавт., 2005) и грызунов (Brown-Borg и соавт., 1996) [7–9]. У круглого червя *Caenorhabditis elegans* одиночные мутации, снижающие передачу сигналов инсулина/ИФР-1, могут увеличивать продолжительность жизни более чем в 2 раза. Точно так же значительное увеличение продолжительности жизни связано с мутациями, которые снижают передачу сигналов инсулина/ИФР-1 у плодовой мушки *Drosophila melanogaster* [10]. В генетически модифицированных мышинных моделях со сниженной передачей рецепции или выключенным рецептором гормона роста СТГ у гетерозиготных мышей отмечается увеличенная продолжительность жизни, а мыши, гомозиготные по гену, нарушающему сигналинг гормона роста, не выживают [11–13]. Говоря о нарушениях в оси СТГ/ИФР-1 у человека, рассмотрим акромегалию и карликовость. Данные заболевания представляют собой информативные примеры действия избытка или недостаточности ИФР-1 соответственно. Избыток СТГ, который характеризует акромегалию, стимулирует избыточную секрецию ИФР-1, что вызывает неблагоприятные эффекты, включая развитие артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечной недостаточности [14]. Пациенты, страдающие карликовостью, у которых ослаблена передача сигналов ИФР-1 из-за дефекта рецептора СТГ, имеют более низкую частоту встречаемости онкологических заболеваний, но могут чаще страдать нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [15]. И избыточная секреция, и недостаток, ИФР-1 и СТГ вызывают нежелательные эффекты, повышают частоту встречаемости различных заболеваний у человека, способны вызывать неблагоприятные исходы.

Несмотря на накопленный пул данных влияния ИФР-1 на процессы старения на животных моделях, трансляция результатов фундаментальных исследований в клиническую практику сталкивается с рядом сложностей: регуляция оси СТГ/ИФР-1 у человека включает существование более сложных механизмов, чем присутствуют в описанных экспериментальных моделях. Также результаты изучения роли СТГ/ИФР-1 в старении человека ограничены невозможностью экспериментального применения препаратов ИФР-1 у пожилых людей из-за неустановленного профиля безопасности.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИФР-1 В МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ, ХРОНИЧЕСКОМ ВЯЛОТЕКУЩЕМ ВОСПАЛЕНИИ

Роль ИФР-1 доказана в таких процессах старения, как окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, иммунное воспаление [16]. Снижение уровней ИФР-1 в пожилом возрасте может способствовать ускоренному старению за счет усиления митохондриальной дисфункции, выработки окислительных радикалов. Достаточная концентрация ИФР-1 препятствует образованию свободных радикалов, предотвращает окислительное повреждение в митохондриях [16]. Одной из целей терапевтического воздействия для протекции функций митохондрий может быть введение низких доз ИФР-1, но профиль безопасности для подобного воздействия у человека еще не установлен.

Терапия ИФР-1 на мышинных моделях в исследовании Puche J.E. снижала показатели митохондриальной дисфункции, эффект ИФР-1 был связан со снижением продукции свободных радикалов, защитой от окислительного повреждения и апоптоза [17].

Роль ИФР-1 в протекции клеток реализуется также за счет способности оказывать протективный эффект в тканях, подвергшихся окислительному стрессу. Способность ИФР-1 к гепатопротекции в условиях окислительного стресса была показана в исследовании Morales-Garza L.A. и соавт. Терапия ИФР-1 при остром повреждении печени у мышей оказалась более эффективна относительно группы контроля [18]. Тем не менее протективные эффекты ИФР-1 в отношении развития митохондриальной дисфункции и окислительного стресса были доказаны только на экспериментальных моделях, но не в клинических исследованиях.

Хроническое вялотекущее воспаление способствует ускоренному старению, а вырабатываемые воспалительные цитокины способны ингибировать экспрессию ИФР-1 в гепатоцитах. Снижение концентрации ИФР-1 может возникать при острых инфекциях, сепсисе, а также при хроническом вялотекущем воспалении. Уменьшение системного воспаления после терапии СТГ/ИФР-1 предотвращает атрофию мышц, что снижает выраженность кахексии и частоту неблагоприятных исходов при заболеваниях, связанных с выраженной воспалительной реакцией [19].

Можно считать актуальным дальнейшее изучение возможности применения терапии препаратами ИФР-1 и СТГ с целью протекции тканей, поддержания способности к регенерации и пролиферации клеток.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИФР-1 В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ, РЕПАРАЦИИ, ПОДДЕРЖАНИИ ПЛАСТИЧНОСТИ МОЗГА

Старение характеризуется нарушением репаративных процессов. Вероятность возникновения онкологических заболеваний тем выше, чем выше число делящихся клеток и чем ниже активность клеточного иммунитета, макрофагов и систем репарации [20]. Высокие концентрации гормона роста и ИФР-1 способны повышать частоту онкологических заболеваний. Нарушение регуляции экспрессии рецепторов ИФР-1 может способствовать прогрессированию онкологических заболеваний, что является основным ограничением использования препаратов ИФР-1 в терапии возраст-ассоциированных заболеваний [21].

Рецепторы ИФР-1 (ИФР-1Р) избыточно экспрессируются при многих типах злокачественных опухолей, включая рак яичников, рак легкого, рак молочной железы, что обуславливает пролиферацию и миграцию опухолевых клеток [22–24]. Хотя терапия таргетными препаратами к ИФР-1Р для онкологических пациентов не показала свою эффективность в клинической практике, все еще возможно предположить, что воздействие на ИФР-1Р может играть важную роль в качестве адъювантного лечения онкологических заболеваний [25]. В настоящий момент продолжается ряд исследований по применению терапии моноклональными антителами к рецептору ИФР-1Р, например, ганитумабом для терапии рабдомиосаркомы [26]. ИФР-1Р остается возможной терапевтической мишенью

для отдельных типов опухолей, идентификация прогностических маркеров и рациональных комбинаций препаратов будет иметь решающее значение для лечения онкологических заболеваний в будущем [27].

Ось СТГ/ИФР-1 влияет на поддержание пластичности мозга и способствует сохранению когнитивных функций. Данные эффекты могут быть опосредованы механизмами, включающими стимуляцию рецепторов СТГ и ИФР-1 в головном мозге. СТГ и ИФР-1 могут преодолевать гематоэнцефалический барьер, сайты связывания для СТГ и ИФР-1 обнаружены в сосудистом сплетении, гипоталамусе, гиппокампе и лобной коре [28]. Способность ИФР-1 к нейропротекции реализуется за счет стимуляции роста нейритов и синаптогенеза во время процесса репарации, происходящего в ответ на повреждение нейронов. В исследовании Olivares-Hernández J. и соавт. были оценены нейропротекторные эффекты СТГ в культуре нейронов гиппокампа, подвергшихся ишемическому повреждению и дальнейшей реоксигенации. Результаты показали, что добавление СТГ (10 нМ) к культурам гиппокампа индуцировало значительное увеличение выживаемости клеток. Обработка СТГ оказывала эффект на пролиферацию дендритов клеток, вызывая пластические изменения [29]. Так и в исследовании Sanchez-Bezanilla S. и соавт. терапия гормоном роста после экспериментального инсульта коры головного мозга улучшила показатели пластичности гиппокампа. Добавление препаратов СТГ после тромботической окклюзии сосудов соматосенсорной и моторной коры способствовало улучшению показателей ассоциативной памяти [30].

Клинических исследований по изучению терапии ИФР-1 с целью коррекции когнитивных нарушений у человека не было проведено. Тем не менее связь уровней СТГ/ИФР-1 с когнитивными нарушениями была подтверждена рядом работ, низкие уровни ИФР-1 ассоциированы с более плохими тестами когнитивного функционирования [31, 32]. Данные потенциально возможные цели для применения препаратов СТГ и ИФР-1 в клинической практике представляются перспективными для дальнейшего изучения.

ИФР-1 И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Одним из механизмов старения является метаболическое возрастное ремоделирование: снижение толерантности к глюкозе и повышение резистентности к инсулину. С учетом гомологичности рецепторов инсулина и ИФР-1 несомненна роль изменения уровней ИФР-1 в развитии сахарного диабета [33]. В исследовании Federici M. и соавт. было установлено, что сниженная чувствительность к инсулину у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением имела обратную корреляцию с уровнем ИФР-1 в плазме [34]. В исследовании Paolisso G. и соавт. на популяции долгожителей Италии было обнаружено, что резистентность к инсулину увеличивается с возрастом и достигает плато у лиц старше 90 лет. У долгожителей также отмечались более высокая чувствительность к ИФР-1 и более высокая концентрация свободного ИФР-1 в плазме, что было ассоциировано с сохранением функции бета-клеток [35]. В поджелудочной железе количество рецепторов ИФР-1 значительно больше, чем в других тканях [36].

Физиологическая роль рецепторов ИФР-1 в функционировании клеток поджелудочной железы до сих пор недостаточно изучена, однако локально продуцируемый ИФР-1 может быть полезен для поддержания функции бета-клеток, число которых снижается с возрастом и приводит к развитию нарушений углеводного обмена [37]. Это дает возможность рассматривать ИФР-1 как таргетную точку для терапии заболеваний поджелудочной железы и в качестве потенциальной цели для терапии сахарного диабета.

ИФР-1 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ИФР-1 способствует поддержанию функциональной активности кардиомиоцитов, контролируя таким образом сократительную функцию миокарда, усиливает сердечный выброс и регулирует метаболизм миокарда, снижая тонус симпатико-адреналовой системы. ИФР-1 за счет антиапоптотического действия препятствует распространению очага некроза при ишемии миокарда [38]. Кроме того, ИФР-1 стимулирует выработку оксида азота в эндотелиальных гладкомышечных клетках посредством активации синтетазы оксида азота [39]. Тем не менее в исследовании Neri Serneri G.G. и соавт. было продемонстрировано, что высокие концентрации ИФР-1 могут приводить к развитию функциональной гипертрофии миокарда у спортсменов. Предполагается, что в ответ на увеличение ударного объема во время физической нагрузки из кардиомиоцитов в избытке высвобождается ИФР-1 и оказывает анаболическое действие на миокард [40]. ИФР-1 может как обладать протективным эффектом в развитии некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, так и способствовать прогрессированию отдельных нозологий.

В исследовании A. Juul и соавт. было доказано, что у мужчин и женщин среднего возраста низкий уровень ИФР-1 ассоциируется с повышенным риском ишемической болезни сердца и смертностью, в пожилом возрасте паттерны корреляции сохраняются [41]. Так и в обсервационном исследовании PRIME были проанализированы связи ИФР-1 с ишемической болезнью сердца у 10 600 человек. При анализе результатов было обнаружено, что исходно низкий уровень ИФР-1 был ассоциирован с большей частотой развития острого коронарного синдрома и у участников с самым высоким квартилем распределения ИФР-1 относительный риск развития инфаркта миокарда был снижен на 55% [42].

В исследовании Saber H. и соавт. у 757 пожилых участников (средний возраст 79±5 лет, 62% женщины) измеряли исходные уровни ИФР-1 и вероятность развития ишемического инсульта. В течение среднего периода наблюдения 10,2 года у 99 человек развился ишемический инсульт. После корректировки по возрасту, полу и потенциальным искажающим факторам более высокие уровни ИФР-1 были связаны с более низким риском возникновения ишемического инсульта, при этом у субъектов с самым низким квантилем уровней ИФР-1 риск возникновения ишемического инсульта был в 2,3 раза выше [43].

По результатам исследований оценка уровня ИФР-1 может использоваться для прогнозирования риска заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертности, ассоциированной с ними.

ИФР-1 И ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

ИФР-1 способствует обновлению матрикса хрящевой ткани за счет пролиферации клеток хряща, синтеза протеогликанов и коллагена II типа [44]. Хондроциты в хрящевой ткани пациентов, страдающих остеоартритом, имеют сниженный ответ на ИФР-1, что обусловлено снижением количества рецепторов ИФР-1 в хрящевой ткани [45]. В исследовании Nazli S.A. и соавт. было установлено, что избыток свободных жирных кислот, присутствующих в диете с высоким содержанием жиров, влияет на биологическую активность ИФР-1 в хрящевой ткани. В препаратах хрящевой ткани мышей, которых содержали на диете с высоким содержанием жиров, было выявлено снижение синтеза протеогликанов в ответ на введение ИФР-1, по сравнению с группой мышей, которых содержали на диете с низким содержанием жиров [46]. На данный момент нет данных о применении препаратов ИФР-1 у пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы, тем не менее существуют данные о влиянии ИФР-1 на дифференцировку костной ткани на мышиных моделях. ИФР-1 стимулирует синтез костного морфогенетического белка-2 (КМБ-2), который широко используется в ортопедической хирургии за счет остеогенной активности. В исследовании Rico-Llanos G.A. сравнили эффект при применении КМБ-2 и костного морфогенетического белка-6 (КМБ-6) в комбинации с ИФР-1 на протект-областах костной ткани мышей. Результаты показали, что применение ИФР-1 усиливало ИФР-1-индуцированную остеогенную дифференцировку клеток, кроме того, комбинация КМБ-2 с ИФР-1 оказалась эффективнее комбинации КМБ-6 с ИФР-1 [47].

Результаты данных исследований определяют перспективность дальнейшего изучения терапии ИФР-1 при дегенеративных заболеваниях хрящевой и костной ткани у пожилых пациентов.

ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ УРОВНЕЙ СТГ И ИФР-1

Заместительная терапия СТГ используется при дефиците у детей с дефицитом гормона роста с 1950-х годов. На данный момент терапия СТГ применяется только в педиатрической практике, проводятся клинические исследования по использованию рекомбинантного СТГ для коррекции заболеваний, проявляющихся низкорослостью, но не ассоциированных напрямую с дефицитом СТГ, например при синдроме Тернера, Прадера–Вилли, идиопатической низкорослости [48]. У взрослых и пожилых пациентов не рекомендована заместительная терапия СТГ, что обусловлено высоким риском побочных эффектов — артралгий, миалгий, парестезий и риском возникновения онкологических заболеваний [49]. В РФ не зарегистрированы препараты ИФР-1, в то время как в мировой практике проходят клинические исследования комбинированной терапии СТГ и ИФР-1. Однако не установлен до конца профиль безопасности подобного вмешательства, часть пациентов приостановили участие в клинических исследований в связи с возникновением доброкачественных и злокачественных новообразований [50].

Препараты ИФР-1 и СТГ не используются у пожилых пациентов для замедления старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний. Тем не менее немедикаментозные воздействия также способны скорректировать уровни ИФР-1 и в меньшей степени способны вызывать нежелательные эффекты в пожилом возрасте.

Одним из наиболее часто встречаемых синдромов у гериатрических пациентов является мальнотриция, связь между ИФР-1 и мальнотрицией была выявлена во многих исследованиях [51]. Также была установлена связь с саркопенией, которая может быть объяснена влиянием уровня ИФР-1 на пролиферацию и дифференцировку мышечной ткани [52]. В исследованиях на животных моделях было установлено, что существует оптимальный уровень калорийности питания, способствующий поддержанию уровней ИФР-1. Как недостаток калорийности, так и избыточное питание способствовали снижению концентрации ИФР-1 в крови [53]. ИФР-1 является маркером нутритивного статуса, особенно у пожилых людей. Установлена U-образная связь концентрации ИФР-1 с индексом массы тела у человека, как недостаток массы тела, так и избыточная масса тела способствуют снижению концентрации ИФР-1 в крови [54]. Определение концентрации ИФР-1 не используется в клинической практике и не входит в стандарты обследования пациентов с мальнотрицией. Тем не менее возможна немедикаментозная коррекция уровня ИФР-1 у пациентов с мальнотрицией, поскольку несбалансированное по нутритивным компонентам питание приводит к снижению концентрации ИФР-1 [48]. Увеличение потребления продуктов, содержащих ряд аминокислот, способствует увеличению концентрации СТГ и ИФР-1 [55]. К аминокислотам с подобным эффектом относятся: глицин (творог, нут, семена, грецкий орех), глутамин (творог, мясо курицы, рыба и молоко), аргинин (творог, морепродукты, грецкие орехи), ниацин (мясо, кисломолочные продукты, семена подсолнечника, тыквы, миндаль) [55–57]. Такие микронутриенты, как магний, селен и цинк, в совокупности с оптимальным содержанием аминокислот и суточным содержанием калорий в рационе могут способствовать нормализации уровней ИФР-1 [58].

Хотя медикаментозная терапия препаратами СТГ и ИФР-1 в настоящий момент не рекомендована с целью геропротекции, а эффективность и безопасность их применения не доказаны в клинической практике, дальнейшее изучение как медикаментозных, так и немедикаментозных способов коррекции уровней ИФР-1 перспективно для изучения. Определение концентрации ИФР-1 потенциально может быть полезно в гериатрической практике из-за ассоциаций уровней ИФР-1 с отдельными гериатрическими синдромами, но требуется дальнейшее изучение связи уровня ИФР-1 с гериатрическими синдромами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение активности оси СТГ/ИФР-1 является важным механизмом старения человека, которое приводит к нарушению процессов репарации

и пролиферации клеток, метаболическим нарушениям, развитию дегенеративных, возраст-ассоциированных заболеваний. Разнонаправленность влияния уровней ИФР-1 в разные возрастные периоды требует оценки индивидуальных рисков низких или высоких концентраций уровней ИФР-1, определения целевых значений для пациентов в каждом конкретном случае. Несмотря на перспективность терапии препаратами СТГ/ИФР-1 у пожилых пациентов с определенными возраст-ассоциированными заболеваниями, профиль безопасности данного воздействия не установлен до конца и требует дальнейшего изучения и уточнения. Использование нефармакологических способов изменения уровней ИФР-1 может быть безопасным вмешательством для таких пациентов. Дальнейшие исследования по возможностям применения препаратов СТГ и ИФР-1 как в экспериментальных моделях, так и в клинической практике способны открыть новые возможности для терапии возраст-ассоциированных заболеваний.

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. Ильющенко А.К. — разработка концепции и дизайна, получение, анализ данных, написание статьи; Мачехина Л.В. — внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи; Стражеско И.Д. — проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи, окончательное утверждение для публикации рукописи; Ткачева О.Н. — проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи, окончательное утверждение для публикации рукописи.

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

- Bartke A. Growth hormone and aging: Updated review. *World J Mens Health*. 2019;37(1):19-30. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.180018>
- Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (igf-1) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12)]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1712-1721. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3059>
- Stojanovic M, Popevic M, Pekic S, et al. Serum Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) age-specific reference values for healthy adult population of Serbia. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2021;17(4):462-471. doi: <https://doi.org/10.4183/aeb.2021.462>
- Zhang WB, Ye K, Barzilai N, Milman S. The antagonistic pleiotropy of insulin-like growth factor 1. *Aging Cell*. 2021;20(9):e13443. doi: <https://doi.org/10.1111/acel.13443>
- Rahmani J, Montesanto A, Giovannucci E, et al. Association between IGF-1 levels ranges and all-cause mortality: A meta-analysis. *Aging Cell*. 2022;21(2):e13540. doi: <https://doi.org/10.1111/acel.13540>
- Laughlin GA, Barrett-Connor E, Ciriqui MH, Kritiz-Silverstein D. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):114-120. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030967>
- Kenyon C, Chang J, Gensh E, et al. A C. elegans mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*. 1993;366(6454):461-464. doi: <https://doi.org/10.1038/366461a0>
- Broughton SJ, Piper MD, Ikeya T, et al. Longer lifespan, altered metabolism, and stress resistance in *Drosophila* from ablation of cells making insulin-like ligands. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(8):3105-3110. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0405775102>
- Brown-Borg HM, Borg KE, Meliska CJ, Bartke A. Dwarf mice and the ageing process. *Nature*. 1996;384(6604):33. doi: <https://doi.org/10.1038/384033a0>
- Tatar M, Kopelman A, Epstein D, et al. A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science*. 2001;292(5514):107-110. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1057987>
- Bonkowski MS, Rocha JS, Masternak MM, et al. Targeted disruption of growth hormone receptor interferes with the beneficial actions of calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(20):7901-7905. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0600161103>
- Liu J-P, Baker J, Perkins AS, et al. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell*. 1993;75(1):59-72. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(05\)80084-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(05)80084-4)
- Holzenberger M. The GH/IGF-I axis and longevity. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(S1):S23-27. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.151s023>
- Thomas M, Berni E, Jenkins-Jones S, et al. Insulin-like growth factor-1, growth hormone and disease outcomes in acromegaly: A population study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(1):143-152. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14468>
- Laron Z. Lessons from 50 years of study of laron syndrome. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1395-1402. doi: <https://doi.org/10.4158/EP15939.RA>
- Olleros Santos-Ruiz M, Sádaba MC, Martín-Estal I, et al. The single IGF-1 partial deficiency is responsible for mitochondrial dysfunction and is restored by IGF-1 replacement therapy. *Growth Horm IGF Res*. 2017;35(1):21-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.05.007>
- Sádaba MC, Martín-Estal I, Puche JE, Castilla-Cortázar I. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) therapy: Mitochondrial dysfunction and diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(7):1267-1278. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.03.010>
- Morales-Garza LA, Puche JE, Aguirre GA, et al. Experimental approach to IGF-1 therapy in CCl₄-induced acute liver damage in healthy controls and mice with partial IGF-1 deficiency. *J Transl Med*. 2017;15(1):96. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1198-4>
- Martín AI, Priego T, Moreno-Ruperez Á, et al. IGF-1 and IGF-BP-3 in Inflammatory Cachexia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9469. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22179469>
- Геннадиник А.Г., Нелаева А.А. Роль инсулиноподобного фактора роста-I в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения // *Ожирение и метаболизм*. — 2010. — Т. 7. — №2. — С. 10-15. [Gennadinik AG, Nelaeva AA. Rol' insulinopodobnogo faktora rosta-I v metabolizme, regulyácii kletocznego obnoveniya i processax stareniya. *Obesity and metabolism*. 2010;7(2):10-15. (In Russ.)].
- Ameline B, Kovac M, Nathrath M, et al. Overactivation of the IGF signalling pathway in osteosarcoma: a potential therapeutic target? *J Pathol Clin Res*. 2021;7(2):165-172. doi: <https://doi.org/10.1002/cjp.2.191>
- Alsina-Sanchis E, Figueras A, Lahiguera Á, et al. The TGFβ pathway stimulates ovarian cancer cell proliferation by increasing IGF1R levels. *Int J Cancer*. 2016;139(8):1894-1903. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.30233>
- Lovly CM, McDonald NT, Chen H, et al. Rationale for co-targeting IGF-1R and ALK in ALK fusion-positive lung cancer. *Nat Med*. 2014;20(9):1027-1034. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3667>
- King H, Aleksic T, Haluska P, Macaulay VM. Can we unlock the potential of IGF-1R inhibition in cancer therapy? *Cancer Treat Rev*. 2014;40(9):1096-1105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.07.004>

25. Janssen JA, Varewijck AJ. IGF-IR targeted therapy: past, present and future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:224. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00224>
26. Vlahovic G, Meadows KL, Hatch AJ, et al. A Phase I Trial of the IGF-1R Antibody Ganitumab (AMG 479) in Combination with Everolimus (RAD001) and Panitumumab in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist*. 2018;23(7):782-790. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0377>
27. Ameline B, Kovac M, Nathrath M, et al. Overactivation of the IGF signalling pathway in osteosarcoma: a potential therapeutic target? *J Pathol Clin Res*. 2021;7(2):165-172. doi: <https://doi.org/10.1002/cjp.2.191>
28. van Bunderen CC, Deijen JB, Drent ML. Effect of low-normal and high-normal IGF-1 levels on memory and wellbeing during growth hormone replacement therapy: a randomized clinical trial in adult growth hormone deficiency. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):135. doi: <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0963-2>
29. Olivares-Hernández JD, Balderas-Márquez JE, Carranza M, et al. Growth Hormone (GH) Enhances Endogenous Mechanisms of Neuroprotection and Neuroplasticity after Oxygen and Glucose Deprivation Injury (OGD) and Reoxygenation (OGD/R) in Chicken Hippocampal Cell Cultures. *Neural Plast*. 2021;2021:1-24. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9990166>
30. Sanchez-Bezanilla S, Åberg ND, Crock P, et al. Growth hormone treatment promotes remote hippocampal plasticity after experimental cortical stroke. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4563. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21124563>
31. Angelini A, Bendini C, Neviani F, et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1): relation with cognitive functioning and neuroimaging marker of brain damage in a sample of hypertensive elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49(S1):5-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.09.006>
32. Wennberg AMV, Hagen CE, Machulda MM, et al. The association between peripheral total IGF-1, IGFBP-3, and IGF-1/IGFBP-3 and functional and cognitive outcomes in the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurobiol Aging*. 2018;66:68-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.017>
33. Federici M, Porzio O, Lauro D, et al. Increased abundance of insulin/insulin-like growth factor-1 hybrid receptors in skeletal muscle of obese subjects is correlated with in vivo insulin sensitivity1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2911-2915. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.8.4935>
34. Paolisso G, Ammendola S, Del Buono A, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action, and cognitive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(7):2204-2209. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.7.4087>
35. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, et al. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev*. 2009;30(6):586-623. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0047>
36. Giannoukakis N, Mi Z, Rudert WA, et al. Prevention of beta cell dysfunction and apoptosis activation in human islets by adenoviral gene transfer of the insulin-like growth factor I. *Gene Ther*. 2000;7(23):2015-2022. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301333>
37. Пронин В.С., Колода Д.Е., Чаплыгина Е.В. Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: биологическая роль и перспективы использования // *Клиницист*. — 2008. — Т. 3. — №1 — С. 18-27. [Pronin VS, Koloda DE, Chaplygina EV. Clinical use of insulin-like growth factors: their biological action and perspectives of application. *Klinicist*. 2008;3(1):18-27. (In Russ.)].
38. Burgos JI, Yeves AM, Barrena JP, et al. Nitric oxide and CaMKII: Critical steps in the cardiac contractile response To IGF-1 and swim training. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;112(8):16-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2017.08.014>
39. Neri Serneri GG, Boddi M, Modesti PA, et al. Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor-I formation are associated with physiological hypertrophy in athletes. *Circ Res*. 2001;89(11):977-982. doi: <https://doi.org/10.1161/hh2301.100982>
40. Juul A, Scheike T, Davidsen M, et al. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation*. 2002;106(8):939-944. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000027563.44593.cc>
41. Ruidavets JB, Luc G, Machez E, et al. Effects of insulin-like growth factor 1 in preventing acute coronary syndromes: The PRIME study. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):464-469. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.034>
42. Saber H, Himali JJ, Beiser AS, et al. Serum insulin-like growth factor 1 and the risk of ischemic stroke: The framingham study. *stroke*. 2017;48(7):1760-1765. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016563>
43. Loeser RF. Growth factor regulation of chondrocyte integrins. Differential effects of insulin-like growth factor 1 and transforming growth factor beta on alpha 1 beta 1 integrin expression and chondrocyte adhesion to type VI collagen. *Arthritis Rheum*. 1997;40(2):270-276. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780400211>
44. Loeser RF, Shanker G, Carlson CS, et al. Reduction in the chondrocyte response to insulin-like growth factor 1 in aging and osteoarthritis: studies in a non-human primate model of naturally occurring disease. *Arthritis Rheum*. 2000;43(9):2110-2120. doi: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200009\)43:9<2110::AID-ANR23>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200009)43:9<2110::AID-ANR23>3.0.CO;2-U)
45. Nazli SA, Loeser RF, Chubinskaya S, et al. High fat-diet and saturated fatty acid palmitate inhibits IGF-1 function in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(9):1516-1521. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.05.011>
46. Rico-Llanos GA, Becerra J, Visser R. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) enhances the osteogenic activity of bone morphogenetic protein-6 (BMP-6) in vitro and in vivo, and together have a stronger osteogenic effect than when IGF-1 is combined with BMP-2. *J Biomed Mater Res A*. 2017;105(7):1867-1875. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36051>
47. Harvey S, Martinez-Moreno CG. Growth hormone: therapeutic possibilities-an overview. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2015. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19072015>
48. Луценко А.С., Нагаева Е.В., Белая Ж.Е., и др. Современные аспекты диагностики и лечения СТГ-дефицита взрослых // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 373-388. [Lutsenko AS, Nagaeva EV, Belaya ZhE, et al. Current aspects of diagnosis and treatment of adult GH-deficiency. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):373-388. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10322>
49. Kamil G, Karolina S, Aleksandra S, et al. Alterations in stem cell populations in igf-1 deficient pediatric patients subjected to mecasermin (Increlex) treatment. *Stem Cell Rev Rep*. 2023;19(2):392-405. doi: <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10457-2>
50. Xing T, Xu Y, Li J, et al. Associations between insulin-like growth factor-1 standard deviation score and overall nutritional parameters in patients with maintenance hemodialysis: a cross-sectional study. *Int Urol Nephrol*. 2023;43(9):2110-2120. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03526-z>
51. Alizadeh Pahlavani H. Exercise therapy for people with sarcopenic obesity: myokines and adipokines as effective actors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(9):2110-2120. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.811751>
52. Hadem IKH, Sharma R. Differential regulation of hippocampal IGF-1-associated signaling proteins by dietary restriction in aging mouse. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(6):985-993. doi: <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0431-7>
53. Gram IT, Norat T, Rinaldi S, et al. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio and serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in European women. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(11):1623-1631. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.sjo.0803324>
54. Lifshitz F. Nutrition and growth. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(4):157-163. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v1i4.39>
55. Chromiak JA, Antonio J. Use of amino acids as growth hormone-releasing agents by athletes. *Nutrition*. 2002;18(7-8):657-661. doi: [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00807-9](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00807-9)
56. Alba-Roth J, Müller OA, Schopohl J, von Werder K. Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(6):1186-1189. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-67-6-1186>
57. Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J. Glycemic response and health—a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(1):258S-268S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.1.258S>
58. Suminski RR, Robertson RJ, Goss FL, et al. Acute effect of amino acid ingestion and resistance exercise on plasma growth hormone concentration in young men. *Int J Sport Nutr*. 1997;7(1):48-60. doi: <https://doi.org/10.1123/ijns.7.1.48>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Ильющенко Анна Константиновна [Anna K. Ilyushchenko];** адрес: Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16 [address: 129226, 16 Leonova 1st street, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3544-5347>; e-mail: anna.savicheva1998@yandex.ru

Мачехина Любовь Викторовна, к.м.н. [Liubov V. Machekhina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-3939>; eLibrary SPIN: 6453-5835; e-mail: mlv66@list.ru

Стражеско Ирина Дмитриевна, д.м.н., профессор [Irina D. Strazhesko, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3657-0676>; eLibrary SPIN: 9049-7884; e-mail: strazhesko_id@rgnkc.ru

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор [Olga N. Tkacheva, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; eLibrary SPIN: 6129-5809; e-mail: tkacheva@rgnkc.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Роль ИФР-1/СТГ в процессах старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №2. — С. 149-157. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12934>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ilyushchenko AK, Machekhina LV, Strazhesko ID, Tkacheva ON. The role of IGF-1/GH in the aging process and the development of age-related diseases. *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):149-157. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12934>



ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ВЕРНИКЕ ПОСЛЕ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА

© А.Е. Неймарк*, С.Е. Лапшина, М.А. Молоткова

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

В статье изложен клинический случай пациентки с энцефалопатией Вернике, развившейся через 3 мес после проведенного бариатрического лечения в объеме продольной резекции желудка. Для верификации диагноза была выполнена МРТ головного мозга, по данным которой выявлено симметричное неоднородное повышение МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях и Tirm от медиальных отделов таламуса, сосцевидных тел и серого вещества вокруг силвиева водопровода. В качестве терапии незамедлительно были инициированы инфузии тиамин с дальнейшим переходом на пероральный прием, на фоне лечения острая неврологическая симптоматика практически полностью регрессировала, пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с сохранением вертикального нистагма под наблюдение специалистов по месту жительства.

Синдром Вернике–Корсакова — неврологическое заболевание, чаще всего встречающееся как осложнение алкоголизма и возникающее по причине дефицита тиамин. Однако тот факт, что данное состояние встречается и при воздействии других этиопатогенетических факторов, часто игнорируется специалистами. В ведении пациентов после бариатрических вмешательств данное состояние значительно чаще встречается при мальабсорбтивных операциях, однако при сочетании определенных факторов может быть описано и у пациентов после рестриктивных видов бариатрических операций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: продольная резекция желудка; побочные эффекты; синдромы мальабсорбции; неврологические осложнения; дефицит тиамин; энцефалопатия Вернике.

WERNICKE ENCEPHALOPATHY AFTER SLEEVE GASTRECTOMY

© Aleksandr E. Neimark*, Sofya E. Lapshina, Mariia A. Molotkova

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

The article describes the case of a patient with Wernicke encephalopathy, which developed 3 months after the sleeve gastrectomy. An MRI of the brain was performed to verify the diagnosis, which revealed a symmetrical non-uniform increase in the MR signal on T2-WI and Tirm from the medial part of the thalamus, mastoid bodies and gray matter around the aqueduct of Sylvius. Thiamine infusion was promptly initiated as therapy. During treatment, acute neurological symptoms almost regressed, the patient was discharged in a satisfactory condition with preservation of vertical nystagmus under the supervision of specialists at the place of residence. Wernicke–Korsakoff syndrome more often occurs as a complication of alcoholism and arising from thiamine deficiency. However, the fact that this condition also occurs under the influence of other etio-pathogenetic factors is often ignored by clinicians. In the management of patients after bariatric interventions, this condition is much more common in malabsorptive operations. However, a combination of certain factors can be described in patients after restrictive types of bariatric surgeries.

KEYWORDS: sleeve gastrectomy; adverse effects; malabsorption syndromes; neurological complications; thiamine deficiency; Wernicke encephalopathy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Энцефалопатия Вернике–Корсакова — это острое мозговое расстройство, характеризующееся тяжелыми церебральными, психическими нарушениями и высокой летальностью, которое было описано неврологом С. Wernicke (1881 г.), а также французским офтальмологом А. Gayet (1875 г.). В первоначальном описании С. Wernicke данное состояние являлось следствием хронического злоупотребления алкоголем и включало в себя тетраду основных симптомов: офтальмоплегия, нистагм, атаксия, помрачение сознания. Практически параллельно С. Корсаков описал психические расстройства в виде нарушений памяти у пациентов с алкоголизмом в своей

докторской диссертации «Об алкогольном параличе» [1]. Гораздо позже было доказано, что этиопатогенетический механизм данного состояния — дефицит тиамин [2]. Среди причин, вызывающих дефицит витамина В1, выделяют: алиментарный дефицит (употребление антиаминовых факторов, рвота беременных, психические расстройства и т.д.) [3, 4], нарушение всасывания (аутоиммунные, воспалительные заболевания ЖКТ, оперативные вмешательства на органах ЖКТ и т.д.) [5, 6], усиленный метаболизм (тиреотоксикоз, септические, онкологические состояния) [7]. Все это приводит к нарушению превращения тиамин в тиаминпирофосфат (активная форма) и дальнейшему включению его в несколько ключевых биохимических реакций.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Среди бариатрических операций наиболее часто данное осложнение встречается при проведении мальабсорбтивных операций, что обусловлено прохождением пищи мимо основных участков всасывания нутриентов [8].

По данным обзора E. Oudman и соавт. (2018), 52% приходится на гастростомирование, однако затем следует продольная резекция — 21% [9]. По данным E. Tabbara и соавт. (2016), среди 592 пациентов только 7 (1,8%) столкнулись с неврологическими осложнениями, отмечены 2 случая энцефалопатии Вернике [10].

Механизм, приводящий к данному осложнению продольной резекции желудка, по-видимому, комплексный: предшествующий операции дефицит витамина В1, нарушение рекомендаций по рациональному питанию, отсутствие регулярного лабораторного контроля, а также послеоперационного наблюдения за пациентом в 1, 3, 6 и 12 мес.

Кроме того, в случае сочетания с другими причинами дефицита витамина В1 вероятность возникновения данного состояния закономерно увеличивается (алкоголизм, психические расстройства и т.д.).

Трудность диагностики заключается в схожести симптоматики дефицита витамина В1 и клинических проявлений после бариатрической операции, неосведомленности специалистов о данном осложнении, отсутствии возможности вовремя диагностировать данное состояние (биохимические тесты, МРТ). Кроме того, ранние симптомы могут быть неспецифичны: общая слабость, изменения настроения с тенденцией к лабильности и раздражительности, таким образом, пациенты и врачи принимают это за нормальное течение послеоперационного периода.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 48 лет с индексом массы тела 46 кг/м², неэффективностью консервативных методов лечения ожирения была консультирована бариатрическим хирургом, определены показания для проведения бариатрической операции. 17.09.2021 г. пациентке выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка. Послеоперационный период без особенностей. При выписке были даны подробные диетические рекомендации, рекомендован прием поливитаминного комплекса, препаратов кальция, холекальциферола, цинка в стандартных дозах, антикоагулянтов на период до 30 дней после операции, ингибиторов протонной помпы на 3 мес. Пациентка была проинструктирована о необходимости регулярного наблюдения (через 1, 3, 6 и 12 мес, затем ежегодно) у лечащего врача.

Через месяц, в октябре 2021 г., отметила затруднение приема пищи и жидкости, тошноту, рвоту. Надо отметить, что, несмотря на появление у пациентки подобных симптомов, самостоятельно к врачу она не обратилась. Данная симптоматика была выявлена при контрольном звонке через 1 мес. Учитывая, что пациентка находилась в другом городе, ей было рекомендовано амбулаторное обследование. Так как подобные симптомы могут являться признаками стеноза или нарушения функционирования желудочной трубки, назначена рентгеноскопия верхних отделов ЖКТ. При выполнении рентгеноскопии эвакуация контраста из пищевода в желудок своевре-

менная, пищевод не расширен, эвакуация контраста из желудка в двенадцатиперстную кишку своевременная, патологических затеков контраста не определяется. На отсроченных снимках через 1 ч — желудок и двенадцатиперстная кишка полностью опорожнены. Поскольку никаких органических причин для данной симптоматики выявлено не было, произведена коррекция питания (уменьшение объема и консистенции порции, более продолжительный прием пищи), назначена спазмолитическая терапия. На фоне консервативной терапии отмечалась незначительная положительная динамика, но сохранялась тошнота. В динамике — вновь нарастание затруднения приема пищи и жидкости, тошноты и рвоты. По месту жительства пациентка также была консультирована хирургом, неврологом. Выполнена ФГДС 15.11.2021 — недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит. Пациентке установлен диагноз «вегетативная дистония по гипертоническому типу с астеноТревожным синдромом». По рекомендациям родственников пациентка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ввиду сохранения жалоб, где находилась с 23.11.2021 по 06.12.2021 с диагнозом: «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), рефлюкс-эзофагит, желчекаменная болезнь (ЖКБ), нарушение ритма сердца (НРС) по типу частых предсердных и желудочковых экстрасистол». Выполнено УЗИ брюшной полости, выявлены конкременты в желчном пузыре, по данным МРТ головного мозга — признаки очаговых изменений дисциркуляторного характера. На фоне проводимой консервативной терапии без динамики выписана с рекомендациями. При телефонном разговоре, учитывая ухудшения симптоматики, пациентке настоятельно была рекомендована госпитализация в хирургическое отделение. 09.12.2021 пациентка поступила в состоянии средней тяжести с жалобами на ухудшение зрения, выраженное головокружение, чувство неустойчивости при ходьбе. Указанная симптоматика прогрессировала на протяжении не менее 7 дней, нарастая постепенно. На момент поступления: сознание спутанное, речь заторможенная, нечеткая, выраженный нистагм, в связи с чем пациентка не открывала глаза, ИМТ 38,6, ЧСС 104 в минуту, АД в норме. В лабораторных показателях признаки обезвоживания, гемоконцентрации (увеличение гематокрита, уровня натрия, снижение уровня калия). Оценка уровня тиамина в крови была невозможна ввиду отсутствия реактивов. По данным МРТ головного мозга отмечается симметричное неоднородное повышение МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях в режиме Flair (Tirm) от медиальных отделов таламуса, сосцевидных тел и серого вещества вокруг сильвиева водопровода — вероятно, проявления токсико-метаболических нарушений.

По результатам осмотра неврологом на основании клинических критериев (двустороннего нистагма, офтальмопареза, атаксии при ходьбе, постепенного прогрессирования симптоматики), а также с учетом предшествующего оперативного вмешательства на желудке установлен диагноз энцефалопатии Вернике на фоне предполагаемого гиповитаминоза тиамин. Были иницированы парентеральная терапия высокими дозировками тиамин, коррекция электролитных нарушений. Учитывая тяжесть состояния пациентки, лечение начато

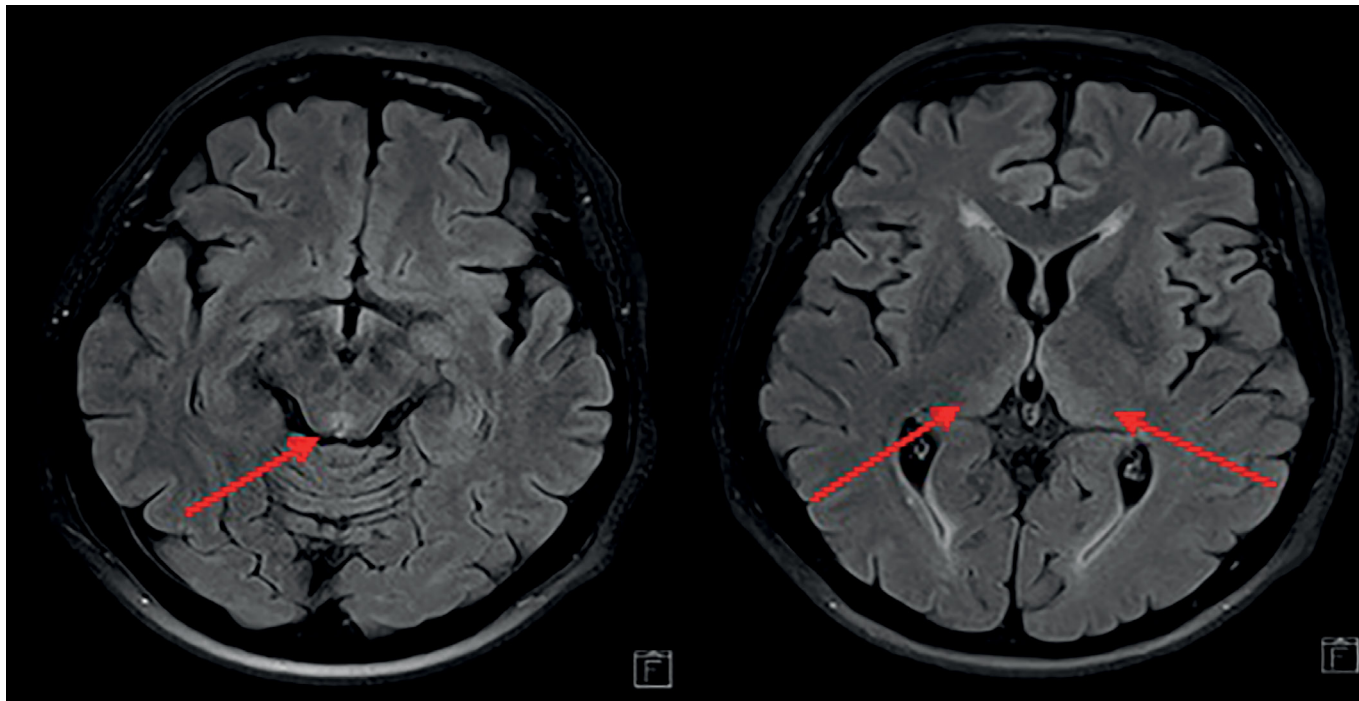


Рисунок 1. МРТ головного мозга: симметричное неоднородное повышение МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях и Tirm от медиальных отделов таламуса, сосцевидных тел и серого вещества вокруг силвиева водопровода.

Picture 1. MRI shows bilateral symmetric areas of hyperintense T2WI and Tirm signal from the medial thalamus, mastoid bodies and gray matter around the Sylvian aqueduct.

в отделении интенсивной терапии. На фоне проводимого лечения наблюдалась явная положительная динамика, явления тошноты и рвоты практически регрессировали, улучшилось зрение, уменьшились проявления нистагма. Через 3 дня от момента лечения пациентка переведена в отделение. Начаты занятия с инструктором ЛФК для восстановления навыков ходьбы. С помощью разработанной схемы питания пациентка постепенно начала употреблять в пищу твердые пищевые продукты. Пациентка консультирована психотерапевтом: при уточнении обстоятельств возникновения жалоб в октябре отмечено, что нарастание затруднения приема пищи и жидкости, тошноты и рвоты было реакцией не только на прием пищи, но и на запахи, вид, фото, рекламные буклеты и плакаты с изображением пищи. Злоупотребление алкоголем, психоактивными веществами, травму головы пациентка отрицает. Был сформулирован диагноз: психогенная потеря аппетита. Инициирована терапия антидепрессантами, анксиолитиками.

На 21-е сутки пациентка выписана на амбулаторное лечение. Сохранялась некоторая негативная симптоматика со стороны зрения: вертикальный нистагм. На момент госпитализации пациентка с трудом отвечала на вопросы, в связи с тем, что не могла вспомнить точно, когда происходили те или иные события, речь была заторможена и нечеткая. Полностью восстановились ходьба и координация. При выписке были даны рекомендации по продолжению приема витаминов, наблюдению специалистов по месту жительства, в том числе психолога, невролога, бариатрического хирурга. Подчеркнута значимость соблюдения рекомендаций по регулярному наблюдению и приема выписанных препаратов (поливитаминные, антидепрессанты, анксиолитики).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным осуществленного нами поиска в интернет-ресурсе PubMed на конец 2022 г., опубликовано до 30 клинических случаев энцефалопатии Вернике, возникших после продольной резекции желудка. Существует тенденция к увеличению числа публикаций за последние годы, по-видимому, обусловленному ростом популярности данной операции повсеместно.

Вышеописанный случай энцефалопатии Вернике — первый доказанный случай за время нашего наблюдения за пациентами в течение 10 лет.

Этиология возникновения данного состояния у пациентки обусловлена нарушением приема пищи на фоне психогенной потери аппетита, а также низкой комплаентностью в отношении приема поливитаминных добавок сразу после оперативного лечения, что частично было обусловлено невозможностью приема пищи. Пациентке при выписке были рекомендованы продолжение приема терапии, работа с психологом.

В литературе встречаются единичные подобные случаи. В работе Chua M.W.J., Yeung B.P.M. (2021): пациентка 51 года, ИМТ 39,8 кг/м², через 11 нед после продольной резекции с клиническими проявлениями синдрома Вернике, но без лабораторного и МРТ подтверждения. На фоне инфузий тиамин — значимая положительная динамика. Авторы подчеркивают значимость приверженности к терапии витаминами и необходимость своевременных визитов в клинику [11].

По данным наблюдения Elhag W., El Ansari W. (2022) за 146 пациентами был зарегистрирован 1 случай энцефалопатии Вернике через 5 лет после продольной резекции: мужчина 22 лет, злоупотребляющий алкоголем, активный курильщик, при расспросе сообщил о низкой

комплаентности в отношении приема поливитаминных добавок. Клиническая картина была представлена ухудшением памяти, затуманенным зрением, дизартрией, слабостью и онемением нижних конечностей, потерей равновесия, атаксией. По данным МРТ признаков поражения не было обнаружено, однако, учитывая клиническую картину, была начата терапия тиаминотерапией с явным положительным клиническим эффектом [12].

Как мы видим, частота встречаемости такого осложнения после продольной резекции желудка невысока. Тем не менее для большинства случаев характерна именно клиническая симптоматика, зачастую без лабораторного и инструментального подтверждения, с моментальным терапевтическим ответом на этиотропную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энцефалопатия Вернике может встречаться среди пациентов, перенесших бариатрическое вмешательство, в том числе и рестриктивного характера. Частота встречаемости после продольной резекции желудка в последние годы повышается в связи с повсеместным ростом ее популярности.

Провоцирующими факторами могут быть психические нарушения, низкая комплаентность (несоблюдение частоты обследования и визитов, рекомендованных после операции, низкая обращаемость к бариатрическому специалисту при развитии негативной симптоматики, игнорирование необходимости постоянного приема поливитаминов).

Симптомы дефицита тиамина могут быть неспецифичны. Диагностика заключается в оценке клинической картины, при возможности необходима оценка уровня тиамина крови, а также МРТ головного мозга.

Парентеральное введение тиамина в больших дозах у рассматриваемой пациентки привело к быстрому и клинически значимому улучшению. Чем раньше начата терапия, тем более вероятен полный регресс симптомов заболевания.

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. Неймарк А.Е. — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; Лапшина С.Е. — получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Молоткова М.А. — получение данных, интерпретация результатов, 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.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Сиволап Ю.П., Дамулин И.В. Синдром Вернике-Корсакова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2014. — №4. — 76-80. [Sivolap YuP, Damulin IV. Wernicke-Korsakoff syndrome. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):76-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-76-80>
2. Sikes ZS. Korsakoff and Wernicke syndromes. *J Nerv Ment Dis*. 1956;123(5):448-451. doi: <https://doi.org/10.1097/00005053-195605000-00004>
3. Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(5):755-769. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2007.05.008>
4. Mushtaq R, Shoaib S, Shah T, et al. Unusual presentation of uncommon disease: anorexia nervosa presenting as Wernicke-Korsakoff syndrome — A case report from Southeast Asia. *Case Rep Psychiatry*. 2014;2014(5):1-3. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/482136>
5. Tanaka K, Aoki M, Hamada Y, et al. Wernicke's encephalopathy caused by pyloric stenosis after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(6):1170-1171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.11.023>
6. Yeh WY, Lian LM, Chang A, Cheng CK. Thiamine-deficient optic neuropathy associated with Wernicke's encephalopathy in patients with chronic diarrhea. *J Formos Med Assoc*. 2013;112(3):165-170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.10.010>
7. Bonucchi J, Hassan I, Policeni B, Kaboli P. Thyrotoxicosis associated Wernicke's encephalopathy. *J Gen Intern Med*. 2008;23(1):106-109. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0438-3>
8. Gasmi A, Bjørklund G, Mujawdiya PK, et al. Micronutrient deficiencies in patients after bariatric surgery. *Eur J Nutr*. 2022;61(1):55-67. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02619-8>
9. Oudman E, Wijnia JW, van Dam M, et al. Preventing Wernicke encephalopathy after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2018;28(7):2060-2068. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3262-4>
10. Tabbara M, Carandina S, Bossi M, et al. Rare neurological complications after sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2016;26(12):2843-2848. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2227-8>
11. Chua MWJ, Yeung BPM. A fortunate escape after falling into a ravine: a case of Wernicke encephalopathy, polyneuropathy and optic neuropathy following sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2021;31(9):4174-4177. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05471-1>
12. Elhag W, El Ansari W. Nutritional deficiencies among adolescents before and after sleeve gastrectomy: first study with 9-year follow-up. *Obes Surg*. 2022;32(2):284-294. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05767-2>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Неймарк Александр Евгеньевич**, к.м.н. [Aleksandr E. Neimark, MD, PhD]; адрес: Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 197341, 2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>; eLibrary SPIN: 6554-3217; e-mail: sas_spb@mail.ru

Лапшина Софья Евгеньевна [Sofya E. Lapshina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6754-1942>; e-mail: s.e.lapshina@gmail.com

Молоткова Мария Александровна [Maria A. Molotkova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7703-4717>; e-mail: molot.kovam@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Неймарк А.Е., Лапшина С.Е., Молоткова М.А. Энцефалопатия Вернике после продольной резекции желудка // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №2. — С. 158-162. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12965>

TO CITE THIS ARTICLE:

Neimark AE, Lapshina SE, Molotkova MA. Wernicke encephalopathy after sleeve gastrectomy. *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):158-162. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12965>

БАРИАТРИЧЕСКИЙ ПАЦИЕНТ: В ЧЕМ ЗАЛОГ УСПЕХА? СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ



© Е.В. Ершова*, Н.В. Фролкова, К.А. Комшилова, Н.В. Мазурина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Хирургическое лечение в объеме лапароскопического гастрощунтирования по поводу морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2) с тщательной предоперационной подготовкой, поэтапным расширением пищевого рациона с обязательным соблюдением рекомендаций диетолога по балансу микро- и макронутриентов, постепенным увеличением объема доступной физической активности в послеоперационном периоде позволяет не только значительно снизить массу тела, но и добиться компенсации сопутствующих ожирению заболеваний. Ожидаемое развитие дефицита микро- и макронутриентов требует активного поиска и компенсации этих состояний как на до-, так и на послеоперационном этапе. Развитие постбариатрических гипогликемий подтверждает необходимость соблюдения диетических рекомендаций не только на этапе консервативного лечения ожирения и СД2, но и, что не менее важно, после бариатрической операции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; сахарный диабет 2 типа; бариатрические операции; метаболическая хирургия; гастрощунтирование; мальабсорбция, постбариатрические гипогликемии.

BARIATRIC PATIENT: WHAT IS THE KEY TO SUCCESS? CASE FROM PRACTICE

© Ekaterina V. Ershova*, Nadezhda V. Frolova, Kseniya A. Komshilova, Natalya V. Mazurina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Surgical treatment in the scope of laparoscopic gastric bypass for morbid obesity and type 2 diabetes mellitus (DM 2) with careful preoperative preparation, a gradual expansion of the diet with the obligatory observance of the recommendations of a nutritionist on the balance of micro- and macronutrients, a gradual increase in the amount of available physical activity in the postoperative period allows not only significantly reduce body weight, but also achieve compensation for obesity-related diseases. The expected development of micro- and macronutrient deficiencies requires an active search for and compensation for these conditions both at the pre- and postoperative stages. The development of postbariatric hypoglycemia confirms the need to comply with dietary recommendations not only at the stage of conservative treatment of obesity and DM 2, but also, no less important, after bariatric surgery.

KEYWORDS: obesity; type 2 diabetes mellitus; bariatric surgery; metabolic surgery; gastric bypass; malabsorption; postbariatric hypoglycemia.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Впервые концепция «метаболической хирургии» была сформулирована Н. Buchwald и R. Varco в их монографии «Metabolic Surgery» в 1978 г. «как хирургическое управление нормальным органом или системой с целью достижения биологического результата улучшения здоровья» [1]. Основой этого послужили публикации о существенном улучшении течения сахарного диабета 2 типа (СД2) после проведения первых бариатрических операций (еюноилеощунтирования, гастрощунтирования (ГШ), билиопанкреатического шунтирования и др.), целью которых на тот момент было только снижение массы тела [2–4]. В 90-х годах XX столетия Pories W. и соавт. впервые вынесли на обсуждение возможность нормализации углеводного обмена после ГШ [5, 6]. В дальнейшем эту операцию по праву стали считать «золотым стандартом» в бариатрической хирургии.

ГШ (рис. 1) представляет собой комбинированную бариатрическую операцию, поскольку в основе ее метаболического действия лежат и рестриктивный компонент

(продольная резекция желудка), и шунтирование различных отделов тонкой кишки: из пищеварения исключаются двенадцатиперстная и начальный отдел тонкой кишки, что уменьшает абсорбцию пищи (мальабсорбтивный механизм).

Механизм метаболического воздействия ГШ заключается в уменьшении размеров желудка, что предполагает переход на сверхнизкокалорийную диету уже в раннем послеоперационном периоде и способствует улучшению и нормализации гликемии уже с первых дней и недель после операции; в существенном сокращении на фоне потери массы тела висцеральных жировых депо, которые представляют собой источник поступления свободных жирных кислот в систему воротной вены в процессе липолиза; в подавлении чувства голода и уменьшении аппетита в результате удаления грелин-продуцирующей зоны фундального отдела желудка; дополнительно в силу шунтирующего компонента операции работает инкретиновый эффект, который возникает за счет более быстрого поступления химуса в подвздошную кишку (где в L-клетках вырабатывается глюкагоноподобный

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



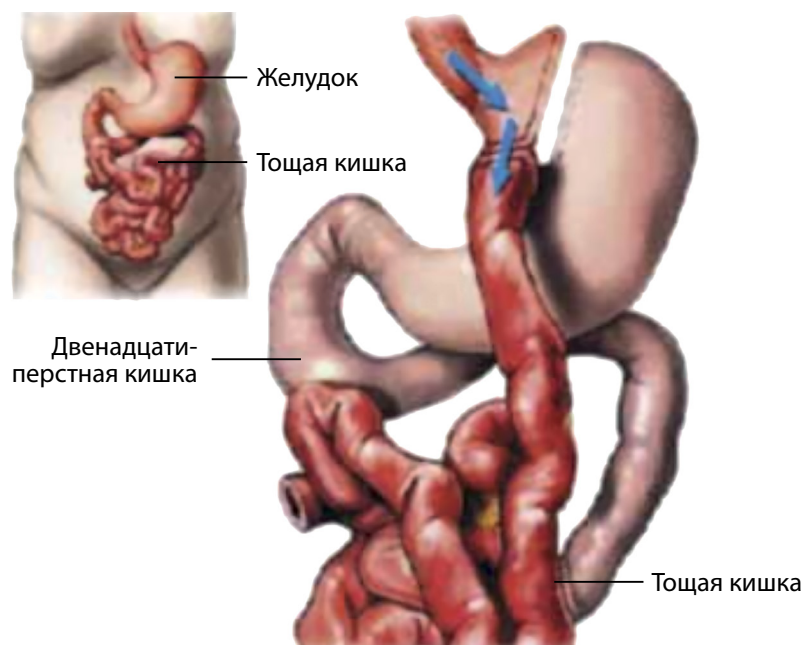


Рисунок 1. Гастрошунтирование (адаптировано из «Применение бариатрических операций при сахарном диабете 2 типа: в помощь практическому врачу», Ершова Е.В., Трошина Е.А.).

Figure 1. Gastric bypass surgery (adapted from Use of bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: help to the practitioner Ershova E.V., Troshina E.A.).

пептид-1) и происходит изменение взаимодействия кишечных пептидов [7, 8].

ГШ, сочетающее в себе рестриктивный и шунтирующий компоненты, характеризуется определенной сложностью и риском развития нежелательных последствий, тем не менее, оно обеспечивает выраженный и стабильный долгосрочный результат, а также эффективно воздействует на течение сопутствующих ожирению метаболических нарушений и заболеваний, что и определяет его основное преимущество.

ГШ продемонстрировало высокую эффективность в отношении улучшения течения СД2: после этой операции нормогликемия, по данным литературы [9–11], достигалась у 84% пациентов. В последующие годы эффективность ГШ в отношении как снижения массы тела, так и улучшения течения СД2 и даже его ремиссии была подтверждена в других исследованиях. Mingrone G. и соавт. [12] при сравнении эффективности ГШ и традиционной медикаментозной терапии через 2 года соответствующего лечения сообщили о ремиссии СД2 (определяемой при уровне глюкозы натощак $<5,6$ ммоль/л или уровне гликированного гемоглобина $<6,5\%$) у 75% больных после ГШ и ни у кого в группе медикаментозной терапии. Позднее Schauer P. и соавт. показали, что уровни гликированного гемоглобина $<6,0\%$ достигли 29% больных после ГШ и только 5% больных на традиционной сахароснижающей терапии спустя 5 лет соответствующего лечения [13]. Аналогичные результаты, в т.ч. касающиеся положительного влияния на липидный обмен, продемонстрированы и другими исследователями [14, 15].

Как показывают многие авторы, ГШ также может существенно улучшить течение артериальной гипертензии. Так, Ikramuddin S. и соавт. продемонстрировали, что среди пациентов с ожирением, СД2, дислипидемией и артериальной гипертензией, перенесших ГШ, по сравнению с теми, кто после рандомизации получал соответствующую консервативную терапию по поводу указанных за-

болеваний/состояний, достижение систолического артериального давления (АД) <130 мм рт.ст. было у 28 и 11% соответственно [16]. Через 5 лет наблюдения эти же авторы показали существенное преимущество относительно достижения целевых показателей АД среди больных, перенесших ГШ, по сравнению с больными на консервативной терапии (23% против 4% соответственно) [17].

С другой стороны, ожидаемое развитие дефицита витаминов и минералов в силу мальабсорбтивного механизма действия ГШ с последующим развитием разного рода анемий, вторичного гиперпаратиреоза, остеопороза и других заболеваний — одна из самых частых и серьезных проблем в бариатрической хирургии. Поэтому их профилактика, диагностика и адекватная коррекция являются основой мониторинга за пациентами после бариатрических операций [18].

Опыт наблюдения за пациентами после хирургического лечения ожирения закономерно приводит к увеличению числа публикаций, в том числе и по поводу постбариатрических гипогликемий, которые возникают у 25–30% прооперированных больных и, будучи потенциальной угрозой развития жизнеугрожающих ситуаций, связанных с нейрогликопеническими состояниями, требуют своевременного выявления и принятия необходимых лечебных мер [19]. Причинами развития постбариатрических гипогликемий после ГШ может быть ускорение продвижения химуса из желудка в кишечник, вследствие этого — более высокий уровень постпрандиальной гликемии и в дальнейшем — резкое ее снижение в результате увеличения захвата тканями в силу преодоления инсулинорезистентности на фоне выраженного снижения массы тела, усиления инкретинового эффекта и других причин [20, 21].

Приводимый клинический случай позволяет на практике разобрать необходимость тщательной предоперационной подготовки кандидата на хирургическое лечение ожирения и важность динамического контроля после него.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 46 лет, поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ с жалобами на сухость во рту, высокие цифры гликемии, боль в поясничном отделе позвоночника, повышение АД до 200/100 мм рт.ст., одышку при минимальной физической нагрузке, онемение пальцев ног.

АНАМНЕЗ

СД2 впервые выявлен в 2017 г. при измерении глюкозы по глюкометру (22 ммоль/л) на фоне выраженного ожирения. Инициирована сахароснижающая терапия Гликлазидом с модифицированным высвобождением с последующей интенсификацией сахароснижающей терапии (Дапаглифлозин, Гликлазид с модифицированным высвобождением, Инсулин гларгин 100 ЕД/мл). На этом фоне компенсации углеводного обмена достигнуто не было, в связи с чем в 2018 г. переведена на инсулинотерапию в режиме многократных инъекций (Инсулин аспарт, Инсулин гларгин 300 ЕД/мл). Терапия на момент поступления: Дапаглифлозин 10 мг утром, Инсулин аспарт по 20 ЕД п/к перед основными приемами пищи, Инсулин гларгин 300 ЕД/мл 60 ЕД п/к вечером. На этом фоне гликемия от 12 (перед основными приемами пищи) до 18 ммоль/л (постприандиально), максимально до 28 ммоль/л. Гликированный гемоглобин перед госпитализацией — 8,6%. Острых осложнений СД2 не отмечала, гипогликемий не было.

Прибавка массы тела с 2009 г. после четвертых родов (+30 кг). Минимальный вес в течение жизни — 64 кг, максимальный — 138 кг. Неоднократно предпринимались попытки снижения массы тела (диетические ограничения, орлистат) с временным эффектом. Питание нерегулярное, аппетит повышенный. Физическая нагрузка минимальная (ходьба). Сон плохой с частыми пробуждениями, храп во сне.

Артериальная гипертензия длительное время с максимальными цифрами АД 280/100 мм рт.ст. Адаптирована к уровню АД 130/80 мм рт.ст. Постоянно получает: Бисопролол 5 мг утром и вечером, Лизиноприл 10 мг утром и вечером, Индапамид 1,5 мг утром, Тромбо Асс 100 мг вечером, Аторвастатин 20 мг.

При осмотре: масса тела 135,5 кг. Рост 156 см. ИМТ 55,7 кг/м². Кожные покровы чистые, на передней поверхности брюшной стенки имеются бледно-розовые стрии. В остальном без особенностей. В ходе обследования по данным гликемического профиля выявлено повышение гликемии натощак до 10–12 ммоль/л и уровня гликированного гемоглобина до 9,1%, проведена коррекция сахароснижающей терапии: инсулин Гларгин 300 ЕД/мл по 64 ЕД п/к вечером, инсулин Аспарт 20 ЕД п/к перед основными приемами пищи, дополнительно по 5–10 ЕД для коррекции гипергликемии, дапаглифлозин 10 мг утром. На этом фоне достигнута положительная динамика в виде стабилизации показателей гликемии в пределах индивидуальных целевых значений. В рамках скрининга на наличие поздних осложнений СД верифицирована дистальная диабетическая полинейропатия. Данных за наличие диабетической ретино- и нефропатии не получено. Эндокринный генез ожирения исключен.

Таким образом, на основании жалоб больной, данных анамнеза, осмотра и лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз: СД2. Диабетическая дистальная полинейропатия. Диабетическая макроангиопатия: атеросклероз брахиоцефальных артерий. Морбидное ожирение (ИМТ 55,7 кг/м²). Артериальная гипертензия 2 ст., 3 ст., риск 4. Гиперлипидемия.

Пациентка консультирована бариатрическим хирургом, учитывая выраженное ожирение, неэффективность консервативных мероприятий по его лечению и развитие коморбидных ему заболеваний, в первую очередь СД2 со множественными осложнениями, пациентке



Рисунок 2. А. Пациентка М., до операции, вес 139 кг.
Б. Пациентка М., через 6 месяцев после гастропунктирования, вес 94 кг.

Figure 2. A. Patient M., before surgery, weight 139 kg.
B. Patient M., 6 months after gastric bypass, weight 94 kg.



Рисунок 3. А. Пациентка М., до операции, вес 139 кг.
Б. Пациентка М., через 12 месяцев после гастропунктирования, вес 83 кг.

Figure 3. A. Patient M., before surgery, weight 139 kg.
B. Patient M., 12 months after gastric bypass, weight 83 kg.

было рекомендовано оперативное лечение в объеме лапароскопического шунтирования желудка, которое было проведено в июле 2020 г. на фоне предварительного снижения массы тела на 10–11 кг за счет соблюдения рекомендаций по питанию, достижения целевых показателей гликемии и АД. В послеоперационном периоде пациентка была проконсультирована диетологом, даны рекомендации по поэтапному расширению пищевого рациона, дополнительному приему поливитаминов, препаратов кальция и нативного витамина D под регулярным лабораторным контролем в установленные сроки наблюдения (1-й год — 1 раз в 3 мес, 2-й год — 1 раз в 6 мес, далее минимум ежегодно).

В послеоперационном периоде уже в первые дни и недели отмечалось значительное улучшение гликемического контроля, что позволило постепенно снизить дозы инсулина вплоть до полной отмены инсулинотерапии и назначить метформин.

Через 6 мес после ГШ отмечено снижение веса на 45 кг, что сопровождалось достижением не только целевых, но и нормальных показателей гликемического контроля на фоне приема метформина в дозе 1000 мг в сутки (гликемия натощак до 5 ммоль/л, гликированный гемоглобин 4,9%), что позволило отменить метформин. Зафиксировано также улучшение течения артериальной гипертензии в виде стабилизации АД в пределах индивидуальных целевых показателей (при уменьшении количества принимаемых антигипертензивных препаратов). В отсутствие приема статинов уровень липопротеинов низкой плотности 1,9 ммоль/л. Кроме того, пациентка отметила восстановление регулярного менструального цикла. На фоне приема колекальциферола и препаратов кальция показатели фосфорно-кальциевого обмена в норме. Данных за анемию не получено (табл. 1).

Через 1 год после ГШ отмечается суммарное снижение массы тела на 55 кг, по данным гликемического профиля на фоне соблюдения пациенткой питания с ис-



Рисунок 4. А. Пациентка М., до операции, вес 139 кг.
Б. Пациентка М., через 1,5 года после гастрешунтирования, вес 69 кг.

Figure 4. A. Patient M., before surgery, weight 139 kg.
B. Patient M., 1.5 years after gastric bypass, weight 69 kg.

ключением простых углеводов без сахароснижающей терапии показатели гликемии в течение суток в пределах 3,7–5,9 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина 4,8%, на фоне продолжающегося приема колекальциферола и препаратов кальция показатели фосфорно-кальциевого обмена в норме, данных за анемию не получено (табл. 1).

Таблица 1. Данные клинико-лабораторного обследования до и после ГШ

Table 1. Clinical and laboratory data before and after gastric bypass surgery.

Срок до/после ГШ Исследуемые параметры	До	6 мес	1 год	1,5 года	2 года
Вес, кг	135,5	94	83	69	63,5
ИМТ, кг/м ²	55,7	38,6	34,1	28,4	25,5
HbA _{1c} , %	9,1	4,9	4,8	4,9	5
Глюкоза, ммоль/л	8,9	3,95	3,71	3,66	4,25
Триглицериды, ммоль/л	2,29	1,14	0,83	0,98	0,82
Общий холестерин, ммоль/л	4,01	3,16	3,32	4,78	3,95
ЛПНП, ммоль/л	2,46	1,9	1,9	2,7	1,95
ЛПВП, ммоль/л	0,67	0,7	1,0	1,8	1,61
25 (ОН) витамин D, нг/мл		53,12	46	38,9	32,9
Паратгормон, пг/мл		25,4	36	51,3	31,5
Железо, мкмоль/л		9,9	9,3	17	12,5
Гемоглобин, г/л	134	146	143	139	136

Примечание. ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Note. LDL is low density lipoprotein, HDL is high density lipoprotein.

Через 1,5 года после операции вес пациентки составил 69 кг, ИМТ 28,4 кг/м² (суммарно минус 66,5 кг по сравнению с исходной массой тела). Учитывая уровень гликированного гемоглобина (4,9%), показатели гликемического контроля (натощак 3,8–5,1 ммоль/л, постприанально 5,2–5,8 ммоль/л в течение 1 года без сахароснижающей терапии), верифицирована полная ремиссия сахарного диабета ($HbA_{1c} < 6\%$, глюкоза плазмы натощак $< 6,1$ ммоль/л в течение минимум года без фармакотерапии сахарного диабета) [22], на фоне продолжающегося приема поливитаминного комплекса, препаратов кальция и колекальциферола ожидаемых нутритивных дефицитов не выявлено.

Через 2 года после ГШ при сохранении стабильно-нормальных показателей углеводного, липидного, пуринового, фосфорно-кальциевого обмена по данным денситометрии выявлено снижение минеральной плотности костной ткани в проксимальном отделе бедренной кости до $-1,7$ SD по T-score, рекомендован динамический контроль.

В связи с жалобами пациентки на эпизоды снижения гликемии по глюкометру до 2,3 ммоль/л, сопровождающиеся головокружением, слабостью, помутнением сознания и купирующиеся приемом сладкой пищи, проведен анализ пищевого поведения по дневнику питания, согласно которому выявлены иногда встречающиеся нарушения — прием сладкого чая, компота и какао (пациентка работает в школьной столовой), что позволило заподозрить развитие постбариатрических гипогликемий. По данным гликемического профиля по глюкометру показатели гликемии перед основными приемами пищи от 3,9 до 5,2 ммоль/л, через 2 ч после еды — от 4,3 до 7,7 ммоль/л.

Проведен тест со смешанным питанием (200 мл, 300 ккал, 36 г углеводов (49%), 12 г белка (16%), 12 г жира (35%)), по результатам которого отмечена тен-

денция к снижению гликемии до 3,9 ммоль/л на 90 мин (без клинической симптоматики), при этом по данным непрерывного мониторингирования глюкозы в интерстиции показатели глюкозы $\min = 2,7$ ммоль/л, а гликемия по глюкометру — 4,2 ммоль/л, что в совокупности с анализом дневника питания анамнестически (эпизоды употребления простых углеводов) позволяет расценивать выявляемые через 1,5–3 ч после еды гипогликемии как следствие погрешностей в питании и рекомендовать низкоуглеводную диету (ограничение углеводов в основные (менее 30 г) и дополнительные (менее 15 г) приемы пищи с низким гликемическим индексом), достаточным количеством белка и ограничением употребления алкоголя и кофеина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное хирургическое лечение в объеме лапароскопического ГШ по поводу морбидного ожирения и СД2 с тщательной предоперационной подготовкой, поэтапным расширением пищевого рациона с обязательным соблюдением рекомендаций диетолога по балансу микро- и макронутриентов, постепенным увеличением объема доступной физической активности в послеоперационном периоде позволило значительно снизить массу тела (на 72 кг за 2 года наблюдения). Это сопровождалось компенсацией сопутствующих морбидному ожирению заболеваний: достигнута полная ремиссия СД2 ($HbA_{1c} < 6\%$, глюкоза плазмы натощак $< 6,1$ ммоль/л в течение минимум года без фармакотерапии сахарного диабета) [22]; значительно улучшилось течение артериальной гипертензии (достижение целевых показателей АД при уменьшении числа и доз гипотензивных препаратов) и дислипидемии (достижение оптимального уровня липопротеинов низкой плотности в послеоперационном периоде на фоне отмены статинов); отмечено



Рисунок 5. А. Пациентка М., до операции, вес 139 кг. Б, В. Пациентка М., через 2 года после гастрешунтирования, вес 63,5 кг.

Figure 5. A. Patient M., before surgery, weight 139 kg. B., C. Patient M., 2 years after gastric bypass, weight 63.5 kg.

восстановление регулярного менструального цикла после длительной аменореи на фоне сверхожирения, что позволило рекомендовать пациентке использование контрацепции с целью профилактики незапланированной беременности, поскольку хорошо известно, что бариатрическая хирургия приводит к регулярным овуляторным циклам и повышает частоту спонтанных зачатий у женщин с ожирением [18, 23, 24].

Развитие эпизодов гипогликемий (менее 3,0 ммоль/л) [22] через 2 года после шунтирующей бариатрической операции, характерное появление симптомов гликопении через 1–3 ч после приема пищи с высоким содержанием углеводов и отсутствие такой реакции после приема пищи с низким содержанием углеводов было расценено как постбариатрические гипогликемии [21, 25]. Соответствующая коррекция пищевого рациона (ограничение на прием пищи до 30 г твердых или 28 г жидких углеводов с низким гликемическим индексом) [26] нивелировала развитие гипогликемий, что подтверждает необходимость соблюдения диетических рекомендаций не только на этапе консервативного лечения ожирения и СД2, но и, что не менее важно, после бариатрической операции. С целью выявления постбариатрических гипогликемий был использован тест со смешанной пищей, содержащей белки, углеводы и жиры [27], поскольку стандартный пероральный глюкозотолерантный тест плохо переносится пациентами после операций на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, так как гиперосмолярная жидкость может вызвать тяжелый демпинг-синдром [21].

Ожидаемое после ГШ, операции с мальабсорбтивным механизмом действия, развитие дефицита микро- и макронутриентов, приводящего к белковой и электролитной недостаточности, анемии, недостатку витаминов А, D, Е, группы В и др., вторичному гиперпаратиреозу и остеопорозу, требует активного поиска и компенсации этих состояний как на до-, так и на послеоперационном этапе. В данном клиническом примере благодаря регулярному приему поливитаминов, дополнительно нативной формы витамина D и препаратов кальция показатели

фосфорно-кальциевого и белкового обмена, гемоглобина, сывороточного железа, ферритина за все время наблюдения были в пределах референсных значений. Это подтверждает важный постулат: для предупреждения нежелательных явлений, обусловленных мальабсорбцией, профилактики саркопении на фоне снижения массы тела после шунтирующих бариатрических операций, в частности ГШ, должна проводиться обязательная пожизненная заместительная терапия минералами, витаминами и микроэлементами под строгим лабораторным и медицинским контролем над прооперированными пациентами в установленные сроки наблюдения. Соблюдение этого правила позволяет добиться максимальной эффективности бариатрической операции при допустимом профиле безопасности [8, 18].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (Per. N НИОКТР 122012100180-0).

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

Участие авторов. Ершова Е.В. — разработка концепции и дизайна, анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи; Фролкова Н.В. — анализ медицинской документации пациента и написание текста; Комшилова К.А. — анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи; Мазурина Н.В. — анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи.

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. Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от упоминаемых в статье пациентов на публикацию ее медицинских данных и фотографий в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Buchwald H, Varco R. *Metabolic surgery*. New York: Grune & Stratton; 1978. Chap. 11.
- Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg*. 1954;140(3):439. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-195409000-00018>
- Payne JH, DeWind LT, Commons RR. Metabolic observations in patients with jejunoileal shunts. *Am J Surg*. 1963;106(2):273-289. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(63\)90017-5](https://doi.org/10.1016/0002-9610(63)90017-5)
- Mason E, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clinics North Am*. 1967;47(6):1345-1351. doi: [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)38384-0](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)38384-0)
- Pories WJ, Macdonald KG, Flickinger EG, et al. Is Type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann Surg*. 1992;215(6):633-643. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-199206000-00010>
- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? an operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995;222(3):339-352. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-199509000-00011>
- Laferrière B, Heshka S, Wang K, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after roux-en-y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1709-1716. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1549>
- Ершова Е.В. Обмен глюкозы, липидов и продукция инкретинов у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после билиопанкреатического шунтирования: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2016. [Ershova EV. *Obmen glukozy, lipidov i produkcija inkretinov u pacientov s ozhireniem i saharnym diabetom 2 tipa posle biliopankreaticheskogo shuntirovaniya* [dissertation]. Moscow; 2016. (In Russ.).]
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-1737. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>
- Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Trends in mortality in bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2007;142(4):621-635. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.07.018>
- Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: Systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(3):248-256.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.041>
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1577-1585. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200111>
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(7):641-651. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600869>

14. Khorgami Z, Shoar S, Saber AA, et al. Outcomes of bariatric surgery versus medical management for type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Surg.* 2019;29(3):964-974. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3552-x>
15. Aminian A. Bariatric procedure selection in patients with type 2 diabetes: choice between Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2020;16(2):332-339. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.11.013>
16. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. *JAMA.* 2013;309(21):2240-2249. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.5835>
17. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, et al. Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the diabetes surgery study. *JAMA.* 2018;319(3):266-278. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.20813>
18. Mechanick J, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures — 2019 update. *Endocr Pract.* 2019;25(12):1346-1359. doi: <https://doi.org/10.4158/GL-2019-0406>
19. Brix JM, Kopp HP, Höllerl F et al. Frequency of hypoglycaemia after different bariatric surgical procedures. *Obes Facts.* 2019;12(4):397-406. doi: <https://doi.org/10.1159/000493735>
20. Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti M-E. Hypoglycemia after gastric bypass surgery: current concepts and controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2815-2826. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00528>
21. Ким Е.И., Ершова Е.В., Мазурина Н.В., Комшилова К.А. Постбариатрические гипогликемии: взгляд эндокринолога // *Ожирение и метаболизм.* — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 471-483. [Kim EI, Ershova EV, Mazurina NV, Komshilova KA. A view at postbariatric hypoglycemia by endocrinologist. *Obesity and metabolism.* 2022;18(4):471-483. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12785>
22. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24 — №S1 — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
23. Tsur A, Machtinger R, Segal-Lieberman G, et al. Obesity, bariatric surgery and future fertility. *Harefuah.* 2014;153(8):478-481
24. Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update.* 2009;15(2):189-201. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn057>
25. Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, et al. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(4):492-499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.05.005>
26. Botros N, Rijnaarts I, Brandts H, et al. Effect of carbohydrate restriction in patients with hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2014;24(11):1850-1855. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1319-6>
27. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4678-4685. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0918>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Ершова Екатерина Владимировна**, к.м.н. [Ekaterina V. Ershova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 6728-3764; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>; e-mail: Ershova.Ekaterina@endocrincentr.ru

Фролкина Надежда Викторовна [Nadezhda V. Frolkova, MD]; eLibrary SPIN: 9776-5985; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6204-4231>; e-mail: nadya.frolkova@mail.ru

Комшилова Ксения Андреевна, к.м.н. [Kseniya A. Komshilova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>; eLibrary SPIN: 2880-9644; e-mail: Komshilova.Kseniya@endocrincentr.ru

Мазурина Наталия Валентиновна, д.м.н. [Natalya V. Mazurina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: Mazurina.Natalya@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ершова Е.В., Фролкина Н.В., Комшилова К.А., Мазурина Н.В. Бариатрический пациент: в чем залог успеха? Случай из практики // *Ожирение и метаболизм.* — 2023. — Т. 20. — №2. — С. 163-169. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12983>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ershova EV, Frolkova NV, Komshilova KA, Mazurina NV. Bariatric patient: what is the key to success? Case from practice. *Obesity and metabolism.* 2023;20(2):163-169. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12983>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ» (ПРОЕКТ)



© И.И. Дедов¹, Г.А. Мельниченко¹, Л.К. Дзеранова^{1*}, Е.Н. Андреева¹, Е.Н. Гринева², Е.И. Марова¹, Н.Г. Мокрышева¹, Е.А. Пигарова¹, С.Ю. Воротникова¹, Н.С. Федорова¹, А.С. Шутова¹, Е.Г. Пржиялковская¹, И.А. Иловайская³, Т.И. Романцова⁴, С.А. Догадин^{5,6}, Л.А. Суплотова⁷

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁵Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

⁶КГБУЗ «Краевая клиническая больница» Минздрава Красноярского края, Красноярск, Россия

⁷Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Гиперпролактинемия — стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. Синдром гиперпролактинемии — это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы. Причиной гиперпролактинемии могут быть разнообразные состояния эндогенного и экзогенного характера. Основным методом лечения гиперпролактинемии — терапия агонистами дофамина, при опухолевом генезе также применяются хирургический и лучевой методы. Около 15% пациентов резистентны к терапии агонистами дофамина, что обуславливает необходимость формирования индивидуальной тактики ведения данной категории больных. Для предотвращения патологических изменений, обусловленных гиперпролактинемией, крайне важными являются своевременная диагностика и определение оптимальной схемы лечения. В статье представлен проект клинических рекомендаций по гиперпролактинемии, в котором приведен современный алгоритм обследования, рассмотрены основные принципы лабораторной, инструментальной диагностики и подходы к лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперпролактинемия; аденома гипофиза; пролактинома; агонисты дофамина; резистентность к терапии.

CLINICAL GUIDELINES 'HYPERPROLACTINEMIA' (DRAFT)

© Ivan I. Dedov¹, Galina A. Melnichenko¹, Larisa K. Dzeranova^{1*}, Elena N. Andreeva¹, Elena N. Grineva², Evgenia I. Marova¹, Natalia G. Mokrysheva¹, Ekaterina A. Pigarova¹, Svetlana Y. Vorotnikova¹, Natalya S. Fedorova¹, Aleksandra S. Shutova¹, Elena G. Przhiyalkovskaya¹, Irena A. Ilovayskaya^{5,6}, Tatiana I. Romantsova⁴, Sergey A. Dogadin^{5,6}, Liudmila A. Suplotova⁷

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

³Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁵Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

⁶Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

⁷Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Hyperprolactinemia is a persistent excess of the blood serum prolactin. The syndrome contains various symptoms, the most characteristic is a violation of the reproductive system. There are multiple endogenous and exogenous causes of hyperprolactinemia. The main treatment method is dopamine agonist therapy, in case of prolactinoma existence, surgical and radiation methods can be applied. About 15% of patients are resistant to dopamine agonist therapy, which determines creation of individual management tactics. The article presents a draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia, which provides a modern examination algorithm, discusses the basic principles of diagnostics and treatment approaches.

KEYWORDS: hyperprolactinemia; pituitary adenoma; prolactinoma; dopamine agonists; resistance to therapy.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
МЭН — синдром множественной эндокринной неоплазии
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
FDA — Food and drug administration
КИ — клиническое исследование
РКИ — рандомизированное контролируемое испытание (рандомизированное клиническое исследование)
РФ — Российская Федерация
УДД — уровень достоверности доказательств
УУР — уровень убедительности рекомендаций
МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Пролактинома — доброкачественная опухоль из лактотрофов гипофиза, характеризующаяся избыточной секрецией пролактина с развитием синдрома гиперпролактинемии.

Феномен макропролактинемии — лабораторный феномен, заключающийся в преобладании в образце сыворотки крови высокомолекулярной биологически неактивной фракции пролактина.

НООК-эффект — лабораторный артефакт в методике определения уровня пролактина и ряда пептидных гормонов, при котором определяемый уровень гормона оказывается ложно заниженным.

Stalk-эффект — сдавление ножки гипофиза объемным образованием, приводящее к нарушению функции гипоталамо-гипофизарной системы.

Идиопатическая гиперпролактинемия — синдром гиперпролактинемии неустановленной этиологии.

Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия — развитие синдрома гиперпролактинемии на фоне терапии некоторыми лекарственными препаратами.

Синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (синдром Вернера, МЭН-1) — группа наследственных аутосомно-доминантных синдромов, обусловленных опухолями или гиперплазией нескольких эндокринных желез. Наиболее типичными компонентами МЭН-1 являются первичный гиперпаратиреоз, опухоли аденогипофиза, опухоли островковых клеток поджелудочной железы, реже опухоли надпочечников, заболевания щитовидной железы.

Гипопитуитаризм — заболевание, обусловленное частичной или полной утратой функции передней доли гипофиза.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гиперпролактинемия — стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. Синдром гипер-

пролактинемии — это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы [1, 2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Секреция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез и другие факторы. В основном пролактин синтезируется клетками гипофиза — лактотрофами. Дофамин, вырабатываемый в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному гипоталамо-гипофизарному тракту, тормозит секрецию пролактина путем связывания с D₂-рецепторами лактотрофов. Пролактин является многофункциональным гормоном, обладает широким спектром биологического действия: обуславливает инициацию и поддержание лактации, функционирование желтого тела, синтез прогестерона, участвует в регуляции сперматогенеза и овуляторного цикла.

В 60% случаев гиперпролактинемия обусловлена лактотрофными аденомами — пролактиномами, на долю которых приходится около 40% всех гормонально активных аденом гипофиза. На основании размера пролактиномы классифицируют на микро- (до 10 мм) и макропролактиномы (10 мм и более). Как правило, микроаденомы ассоциированы с уровнем пролактина более 2000 мЕд/л, макроаденомы — более 5000 мЕд/л. Уровень пролактина менее 2000 мЕд/л более характерен для гиперпролактинемии неопухолевого генеза [2].

Гиперпролактинемия также может развиваться вследствие stalk-эффекта при наличии гормонально-неактивного опухолевого образования sellarной области за счет невозможности транспортировки дофамина в гипофиз по портальному гипоталамо-гипофизарному тракту.

Гиперпролактинемия может быть обусловлена сопутствующей патологией или развиваться в связи с нарушением гипоталамо-гипофизарных дофаминергических взаимоотношений под влиянием фармакологических препаратов (табл. 1).

При исключении всех патологических причин повышения пролактина устанавливается диагноз идиопатической гиперпролактинемии. Следует подчеркнуть, что повышение уровня пролактина при отсутствии клинических проявлений нередко объясняется феноменом макропролактинемии.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Согласно данным разных авторов распространенность патологической гиперпролактинемии колеблется от 10 до 30 случаев на 100 тысяч человек [1, 2, 12].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E22.1 Гиперпролактинемия.

Таблица 1. Причины, обуславливающие развитие гиперпролактинемии

Table 1. Hyperprolactinemia reasons

Физиологические причины	Патологические причины			
	Повреждение воронки гипоталамуса и ножки гипофиза	Опухоль гипофиза	Соматические заболевания и другие состояния	Прием лекарственных препаратов
Беременность	Гранулемы	Пролактинома	Хроническая болезнь почек	Анестезирующие средства
Физическая нагрузка	Инфильтративные процессы	Смешанная аденома	Цирроз печени	Антиконвульсанты
Коитус	Облучение		Эпилепсия	Антидепрессанты
Сон	Кисты		Патологические процессы грудной клетки: опоясывающий лишай, нейрогенная травма и др.	Антигистаминные (H ₂ -блокаторы)
Стресс	Опухоли (краниофарингиомы, дисгерминомы, метастазы, менингиомы, неактивные аденомы гипофиза и др.)			Верапамил
	Нейрохирургическое вмешательство			Агонисты холинергических рецепторов
	Травма головного мозга			Эстрогены
	Лимфоцитарный гипофизит			Противорвотные
				Антипсихотические препараты
				Опиоиды и агонисты опиоидных рецепторов

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ

I. Физиологическая гиперпролактинемия.

- Беременность.
- Лактация.
- Коитус.
- Стрессовые состояния (физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение, оперативные вмешательства и др.).

II. Патологическая гиперпролактинемия.

1. Опухолевая.
 - Пролактин-секретирующие опухоли гипофиза (пролактинома, маммосоматотропинома, опухоли со смешанной секрецией).
2. Опосредованная воздействием на ножку гипофиза (опухолевые образования, кисты, гранулематозные и инфильтративные заболевания гипоталамо-гипофизарной области).
3. Неопухолевая.
 - Гиперпролактинемия вследствие соматических заболеваний и состояний.
 - Гипотиреоз.
 - Надпочечниковая недостаточность (в т.ч. ВДКН).
 - Почечная недостаточность.
 - Печеночная недостаточность.
 - Повреждения IV–VI пар межреберных нервов.

- Эндометриоз/аденомиоз.
- Фиброзно-кистозная мастопатия.
- Ятрогенная (лекарственная).
- Идиопатическая

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Вне зависимости от причины гиперпролактинемии избыточная секреция пролактина приводит к нарушениям ритма секреции ЛГ, ФСГ и, как следствие, к гипогонадизму и бесплодию. Со стороны репродуктивной системы у женщин наблюдаются галакторея, нарушения менструального цикла (аменорея, олигоменорея, опсоменорея, ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы), бесплодие, снижение полового влечения. У мужчин проявлениями гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие либидо и потенции, бесплодие, гинекомастия.

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Введение: гиперпролактинемия устанавливается на основании данных лабораторного исследования.

Критерий установления диагноза гиперпролактинемии: 1) двукратно подтвержденное повышение уровня пролактина в сыворотке крови выше референсных значений при условии исключения феномена макропролактинемии.

2.1 Жалобы и анамнез

Пациентов с макропролактиномами могут беспокоить жалобы, связанные с наличием объемного образования — головная боль, нарушение зрения [1, 2, 5]. Сбор анамнеза при гиперпролактинемии включает оценку наследственной отягощенности, расспрос о текущей или проводимой ранее лекарственной терапии, сопутствующих эндокринных и системных заболеваниях, хронической патологии печени, почек, органов половой системы, травмах или облучении головы и шеи, хирургических вмешательствах в гипоталамо-гипофизарной области, беременности.

2.2 Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, вторичных половых признаков, следов внутривенных инъекций. У пациентов с гиперпролактинемией также необходима оценка неврологического статуса (для исключения нарушений полей зрения), исследование щитовидной железы и тщательный осмотр молочных (грудных) желез. Травмы грудной клетки и опоясывающий лишай также должны быть исключены. У мужчин при осмотре и пальпации грудных желез может выявляться гинекомастия.

Исследование молочных (грудных) желез с целью обнаружения галактореи проводится следующим образом: большой палец следует расположить на железе снизу, указательный — сверху, друг напротив друга на границе ореолы, остальные пальцы — свободно на верхней части молочной (грудной) железы. При большом размере железы необходимо поддерживать ее второй рукой. Затем необходимо слегка надавить большим и указательным

пальцами по направлению к грудной стенке, не сжимая железу. Далее необходимо сжать участок железы за соском с небольшим движением вперед, повторить движения несколько раз. Следует избегать трения или скольжения пальцами по коже, а также сдавления сосков.

Определение степени галактореи:

1 степень — капельное выделение секрета при надавливании на околососковую область;

2 степень — выделение секрета при надавливании в виде струи;

3 степень — самопроизвольное выделение секрета.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Введение: учитывая высокий уровень стресса, возникающий у пациента при проведении венопункции, однократного исследования уровня пролактина недостаточно для верификации гиперпролактинемии.

• Для верификации гиперпролактинемии **рекомендовано** двукратное проведение лабораторного исследования уровня пролактина у пациентов, если ранее его оценка не проводилась [2, 4, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: для исключения физиологических причин повышения уровня пролактина необходимо избегать воздействия стрессовых факторов, физических нагрузок, в том числе коитуса, накануне исследования. Оценка уровня пролактина проводят через 2–3 ч после пробуждения, строго натощак после ночного периода голодания от 8 до 14 ч. Женщинам с сохраненным менструальным циклом целесообразно выполнять исследование в первую (раннюю фолликулярную) фазу менструального цикла.



Рисунок 1. Классификация гиперпролактинемии.

Figure 1. Hyperprolactinemia's classification.

- У пациентов с асимптоматической гиперпролактинемией **рекомендуется** исключение феномена макропролактинемии [2, 3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: причиной гиперпролактинемии зачастую является феномен макропролактинемии. При этом в крови преобладают не мономерные фракции пролактина, а димеры или комплексы молекулы пролактина с иммуноглобулином класса G, обладающие большим молекулярным весом и не обладающие биологическими эффектами. Методом выявления макропролактина обычно является реакция преципитации с полиэтиленгликолем.

- С целью установления гиперпролактинемии **не рекомендуется** измерение уровня пролактина в сыворотке крови пациентов с помощью проб с лекарственными препаратами [2, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: проведение данных проб не предоставляет диагностического преимущества, удлиняет и усложняет комплекс исследований.

- При несоответствии больших размеров аденомы гипофиза и умеренного повышения уровня пролактина **рекомендуется** последовательное разведение сыворотки крови для исключения ложных результатов [2, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: противоречие между значительными размерами опухоли и умеренным повышением уровня пролактина может быть обусловлено как stalk-эффектом, так и несовершенством лабораторной диагностики — «HOOK»-эффектом. «HOOK»-эффект — это артефакт в методике определения уровня пролактина и некоторых других пептидных гормонов, при котором определяемый уровень гормона может быть незначительно повышенным или даже нормальным при очень высоких истинных значениях [2].

- Для уточнения генеза гиперпролактинемии **рекомендуется** оценка функции щитовидной железы, почек и печени [1, 96, 98, 99, 100, 101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: при первичном гипотиреозе нередко отмечается умеренная гиперпролактинемия, обусловленная гиперплазией пролактотрофов гипофиза при длительном неадекватном лечении или его отсутствии. Гиперпролактинемия наблюдается при приеме некоторых лекарственных средств. Кроме того, гиперпролактинемия наблюдается у пациентов с нарушением функции почек вследствие снижения экскреции гормона.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга **рекомендуется** как наиболее информативный метод в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области [6, 7, 8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: прибегнуть к данному исследованию следует после исключения неопухолевой и ятрогенной гиперпролактинемии или при первоначальном подозре-

нии на имеющееся новообразование sellarной области (сопутствующая головная боль, нарушения полей зрения). Для лучшей визуализации целесообразно проводить исследование в режиме T1 и T2-взвешенных изображений с применением контрастного усиления.

- В случаях невозможности выполнения МРТ **рекомендовано** проведение компьютерной томографии [9, 10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: проведение компьютерной томографии не имеет ограничений, свойственных для выполнения МРТ — наличия в теле пациента несовместимых с МРТ металлических или электрических изделий.

2.5 Иные диагностические исследования

Введение: опухоли гипофиза, в том числе пролактиномы, как правило, имеют спорадический характер. Тем не менее, некоторые из них включены в ряд наследственных синдромов.

- В случаях отягощенного семейного анамнеза, сочетания пролактиномы с другими эндокринными заболеваниями или агрессивного течения заболевания **рекомендуется** выполнить генетическое исследование с целью определения оптимальной персонализированной тактики лечения [53, 102–108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: к настоящему времени наследственными синдромами, ассоциированными с аденомами гипофиза, считаются: синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го (мутация гена MEN1) и 4-го типа (мутация гена CDKN1B), Карни-комплекс (мутация гена PRK1A), изолированные семейные аденомы гипофиза (мутация гена AIP), синдром феохромоцитом/параганглиом (мутация гена SDH), DICER-патии и синдром X-сцепленного акро-гигантизма (мутации в генах DICER1 и GPR101), а также синдром МакКьюн–Олбрайта (постзиготная мутация в гене GNAS).

2.6 Особенности диагностики ятрогенной гиперпролактинемии

Введение: гиперпролактинемия наблюдается при приеме медикаментов: антипсихотические препараты, антидепрессанты, противосудорожные препараты, опиоиды, гормональные контрацептивы для системного применения и др. Повышение уровня пролактина более 5000 мЕд/л может также наблюдаться при лечении метоклопрамидом*, рисперидоном*, фенотиазином [38, 39, 40].

- При подозрении на развитие ятрогенной гиперпролактинемии, **рекомендуется** повторное определение уровня пролактина через 72 часа после отмены препарата, если таковая не несет риск для пациента [14, 15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарий: пациенты с ятрогенной гиперпролактинемией обычно не предъявляют специфических жалоб, однако в некоторых случаях женщины могут отмечать возникновение галактореи и аменореи, мужчины — снижение либидо и эректильную дисфункцию [109–111]. Кроме того, имеются данные о повышенном риске снижения минеральной плотности костной ткани у женщин

с ятрогенной гиперпролактинемией, ассоциированной с приемом антипсихотических препаратов [112, 113].

- У пациентов со стойкой гиперпролактинемией и невозможностью полной отмены препарата, **рекомендуется** проведение МРТ головного мозга для исключения опухолей гипоталамо-гипофизарной области [8, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: оптимальным алгоритмом диагностики синдрома гиперпролактинемии является следующий [1, 2, 4, 12, 13, 15, 96].

Таблица 2. Алгоритм диагностики синдрома гиперпролактинемии

Table 2. Hyperprolactinemia diagnostic algorithm

Алгоритм диагностики синдрома гиперпролактинемии:	
1.	Сбор анамнеза, физикальный осмотр.
2.	Двукратное измерение уровня пролактина (исключение макропролактинемии, «НООК»-эффекта).
3.	Поиск причины гиперпролактинемии при ее неопухолевом генезе
4.	Поиск объемного образования при подозрении на опухолевую этиологию гиперпролактинемии

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИЮ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Лечение гиперпролактинемии опухолевого генеза

Введение: в лечении гиперпролактинемии опухолевого генеза выделяют 3 основных метода: медикаментозный, хирургический и лучевой. Приоритетным методом лечения является медикаментозный, в связи с чувствительностью пролактин-секретирующей аденомы гипофиза к лечению агонистами дофамина, что приводит к снижению уровня пролактина в крови и уменьшению размеров аденомы.

- В качестве метода выбора у пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза **рекомендуется** применение медикаментозного лечения — агонистов дофамина [1, 5, 16, 17, 43].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий: в настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие агонисты дофамина:

- Каберголин — эрголиновый селективный агонист D2 дофаминовых рецепторов. Длительный период полувыведения позволяет применять препарат 1–2 раза в неделю. Начальная дозировка составляет 0,25–0,5 мг в неделю с последующим наращиванием дозы до нормализации уровня пролактина. Как правило, средняя доза составляет 1 мг в неделю, в случаях резистентных пролактином может достигать 3–4,5 мг в неделю. Максимальная доза препарата — 4,5 мг в неделю.

- Бромокриптин** — эрголиновый неселективный агонист дофаминовых рецепторов. Начальная дозировка составляет 0,625–1,25 мг в сутки, терапевтический диапазон в пределах 2,5–7,5 мг в сутки. Максимальная доза препарата — 30 мг в сутки.

- Хинаголид — неэрголиновый селективный агонист дофаминовых рецепторов. Начальная доза составляет 25 мкг в сутки с постепенным увеличением каждые 3–5 дней на 25 мкг. Среднесуточная доза около 75 мкг, максимальная 300 мкг.

- Каберголин рекомендуется к применению в качестве препарата первой линии как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли [1, 16, 17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

3.1.1 Тактика отмены агонистов дофамина

- Снижение дозы применяемого препарата или его отмена рекомендуются не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при соблюдении обязательных условий:
 - стойкая нормализация уровня пролактина, сохраняющаяся при постепенном уменьшении дозировки препарата до минимальной;
 - отсутствие опухоли по данным МРТ головного мозга [26–31].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий: допустима попытка постепенного снижения дозы агониста дофамина при уменьшении размера опухоли на 50% от исходного и наличии кистозных изменений в ткани опухоли по данным МРТ головного мозга. В случае рецидива гиперпролактинемии возобновление терапии целесообразно проводить с начальных доз агонистов дофамина.

3.1.2 Терапия эстрогенами и андрогенами при гиперпролактинемии опухолевого генеза

- При наличии у женщин **макропролактинемы** прием гормональных контрацептивов для системного применения, содержащих эстрогены, **не рекомендован** [45, 46, 47, 48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: у женщин с микропролактиномой, гиперпролактинемией и гипогонадизмом при резистентности или непереносимости агонистов дофамина может применяться заместительная гормональная терапия. При необходимости приема гормональных контрацептивов для системного применения с целью контрацепции возможно использование препаратов, содержащих не более 30 мг эстрогенов совместно с агонистами дофамина. У мужчин с микропролактиномой, гиперпролактинемией и гипогонадизмом, не заинтересованных в фертильности, при резистентности или непереносимости агонистов дофамина может применяться терапия андрогенами [46, 49–51].

3.2 Лечение гиперпролактинемии неопухолевого генеза

Введение: при неопухолевой гиперпролактинемии первоочередным является лечение патологического состояния, вызывающего повышение уровня пролактина.

- В случае сохранения стойкой гиперпролактинемии неопухолевого генеза **рекомендуется** рассмотрение вопроса о назначении терапии агонистами дофамина [95, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: при лечении пациентов с идиопатической гиперпролактинемией тактику ведения следует определять индивидуально в зависимости от целей лечения конкретного пациента.

3.3 Лечение ятрогенной гиперпролактинемии

Введение: лечение ятрогенной гиперпролактинемии целесообразно начинать с прекращения приема препарата, ассоциированного с повышением уровня пролактина в крови. Если отмена терапии неприемлема, следует оценить возможность применения альтернативных препаратов.

- При невозможности отмены или замены лекарственного средства, ассоциированного с повышением уровня пролактина в крови, **рекомендовано** рассмотреть целесообразность назначения агонистов дофамина после консультации с врачом-психиатром для оценки риска развития психозов [14, 15, 34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарий: на фоне приема агонистов дофамина у пациентов, имеющих нарушения психической сферы, возможно ухудшение состояния. Назначение агонистов дофамина при асимптоматической ятрогенной гиперпролактинемии нецелесообразно [35, 36].

3.4 Хирургическое лечение пролактином

Введение: оперативное лечение не является методом выбора при пролактиномах. Проведение аденомэктомии рекомендуется пациентам с непереносимостью или резистентностью к консервативной терапии или при наличии абсолютных показаний [56, 57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: показания к хирургическому лечению:

- апоплексия гипофиза;
- ликворея на фоне приема агонистов дофамина;
- компрессия зрительного перекреста, сохраняющаяся на фоне медикаментозного лечения;
- непереносимость медикаментозной терапии;
- резистентность к терапии агонистами дофамина;
- макроаденома у пациентов с психическими заболеваниями при наличии противопоказаний к назначению агонистов дофамина.

Выполнение аденомэктомий целесообразно только в специализированных лечебных учреждениях с высококвалифицированным хирургическим персоналом. Рецидив после хирургического лечения реже встречается при микроаденомах, при макропролактиномах достигает 50% [58, 59, 115].

3.5 Лучевая терапия

Введение: лучевая терапия не является методом выбора лечения гиперпролактинемии опухолевого генеза.

- Проведение лучевой терапии **рекомендуется** при необходимости воздействия на остаточную ткань

опухоли при невозможности проведения радикальной операции в случаях непереносимости или резистентности к лечению агонистами дофамина, при агрессивных пролактиномах или пролактокарциномах [65–71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

3.6 Лечение пролактином, резистентных к агонистам дофамина

Введение: резистентность опухоли к лечению агонистами дофамина наблюдается при отсутствии нормализации уровня пролактина крови и/или отсутствии уменьшения объема аденомы на 50% и более от исходного на фоне приема максимально переносимых доз агонистов дофамина, но не менее 15 мг/сутки бромокриптина** или 3 мг/неделю каберголина, в течение не менее 6 месяцев. Полная резистентность проявляется отсутствием какого-либо значимого эффекта от назначения агонистов дофамина, частичная наблюдается при снижении секреции пролактина без нормализации его уровня или уменьшения размеров аденомы, но менее 50% исходного.

- У пациентов с резистентными или частично резистентными пролактиномами перед рассмотрением вопроса о хирургическом вмешательстве **рекомендуется** увеличение доз агонистов дофамина до максимально переносимых [52, 54, 55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: резистентность к агонистам дофамина встречается у пациентов с микро- и макропролактиномой примерно в 5 и 20% соответственно. Как правило, резистентные пролактиномы чаще встречаются у мужчин.

- При непереносимости бромокриптина** **рекомендуется** его замена на каберголин или другой агонист дофамина [1, 16, 43].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий: в случае сохранения гиперпролактинемии после оперативного вмешательства возможно возобновление медикаментозной терапии агонистами дофамина с начальных доз.

3.7 Лечение злокачественных пролактином

Введение: злокачественная пролактинома характеризуется метастатическим распространением в центральной нервной системе и за ее пределами, встречается довольно редко. На текущий момент нет достоверных патологических маркеров, позволяющих оценить злокачественный потенциал опухоли, однако об агрессивности объемного образования может свидетельствовать наличие множественных митозов, ядерной атипии, положительная реакция на иммуномаркеры p53, Ki-67 > 3%. Описаны клинические примеры положительных эффектов применения #темозоломида*. Данный препарат снижает уровень пролактина и замедляет рост опухоли, не экспрессирующей метилгуанин-ДНК-метилтрансферазу. #Темозоломид* назначают перорально в дозе 150–200 мг/м², ежедневно 5 дней подряд каждые 28 дней.

- #Темозоломид* **рекомендуется** в качестве препарата выбора для лечения пролактокарцином [60, 64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: смертность пациентов с пролакто-карциномами после выявления метастазов составляет более 40% в течение первого года от постановки диагноза. Химиотерапия, включающая такие препараты как прокарбазин*, винкристин*, цисплатин* и этопозид*, малоэффективна.

3.8 Ведение пациенток с пролактиномами во время беременности

Введение: при беременности уровень пролактина в норме начинает возрастать с первого триместра и сопровождается гиперплазией и гипертрофией лактотрофов. Таким образом, повышение уровня пролактина после отмены агонистов дофамина в начале беременности и далее объективно не отражает изменения размеров опухоли или ее гормональной активности.

- Измерение уровня пролактина у беременных женщин с пролактиномами с целью оценки функциональной активности аденомы в период гестации проводить **не рекомендуется** [16, 81–85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: с целью динамического контроля беременным женщинам с пролактиномами показано наблюдение врача-акушера-гинеколога, врача-эндокринолога и врача-офтальмолога. Пациенткам с микроаденомами показано клиническое обследование, включающее в себя сбор жалоб, осмотр врача-эндокринолога и врача-офтальмолога с проведением периметрии 1 раз в триместр, пациенткам с макропролактиномами — 1 раз в месяц.

- При подтверждении факта наступления беременности терапию агонистами дофамина **рекомендовано** отменить [13, 75, 76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Беременным пациенткам с опухолевым генезом гиперпролактинемии **не рекомендуется** рутинное проведение МРТ головного мозга [81, 84, 86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- При подозрении на рост объемного образования **рекомендовано** проведение МРТ головного мозга без контрастирования [73, 86].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий: клиническими проявлениями роста новообразования гипофиза являются головная боль, нарушения полей зрения, очаговая неврологическая симптоматика.

- При выявлении роста опухоли по данным МРТ головного мозга **рекомендуется** возобновить терапию агонистами дофамина (бромкриптин**, каберголин) во время беременности [77, 78, 79, 80, 87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: целесообразно возобновление терапии агонистом дофамина, который был использован до наступления беременности. В исследованиях, посвященных безопасности применения агонистов дофамина (каберголин, бромкриптин**) во время беременности,

не было отмечено увеличения частоты врожденных пороков развития или самопроизвольных выкидышей [116, 117]. Хинаголид имеет низкий уровень безопасности, в связи с чем его использование при беременности нецелесообразно [79].

3.9 Хирургическое лечение в течение беременности

Введение: при увеличении объема опухоли на фоне терапии агонистами дофамина необходимо рассмотреть вопрос о проведении оперативного лечения.

- Проведение трансфеноидальной аденомэктомии при отсутствии ответа на медикаментозное лечение и прогрессивном снижении зрения **рекомендовано** во втором триместре беременности [90–93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.10 Тактика ведения пациенток с гиперпролактинемией после родоразрешения

Введение: в литературе отсутствуют данные, указывающие на прогрессирование аденомы во время грудного вскармливания. При отсутствии клинических признаков роста аденомы во время беременности грудное вскармливание не противопоказано.

- С целью профилактики избыточной стимуляции лактотрофов **рекомендовано** не превышать продолжительность грудного вскармливания более 12 месяцев [94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: в ряде случаев после беременности наблюдается спонтанная ремиссия заболевания, в возобновлении лечения такие пациентки не нуждаются, однако дальнейшее наблюдение следует проводить минимум в течение 5 лет. Измерение пролактина с целью оценки необходимости возобновления терапии агонистами дофамина следует проводить через 6–8 недель после родов или окончания лактации

3.11 Ведение пациенток с пролактиномами в постменопаузе

- Пациенткам с макропролактиномами после наступления менопаузы **рекомендуется** продолжение терапии агонистами дофамина [75, 76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: у пациенток с микропролактиномами после наступления менопаузы возможна отмена терапии с дальнейшим динамическим мониторингом уровня пролактина для оценки риска увеличения размеров аденомы в течение 5 лет.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с гиперпролактинемией не разработано.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Диспансерное наблюдение пациентов с гиперпролактинемией при отсутствии показаний к оперативному лечению заключается в клиничко-лабораторном мониторинге, определяемом индивидуально в зависимости от целей лечения конкретного пациента. Специфических мер профилактики гиперпролактинемии не разработано.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показаниями к плановой госпитализации являются:

- появление симптомов, обусловленных увеличением размеров аденомы гипофиза;
- проведение лабораторного обследования для оценки функции гипофиза;
- наличие пролактиномы, резистентной к консервативному лечению.

Показаниями к экстренной госпитализации являются:

- острая потеря зрения;
- апоплексия гипофиза с расстройствами зрения;
- нарушение ликворооттока, гидроцефалия и внутричерепная гипертензия, ликворея.

Показаниями к выписке пациента из стационара являются:

- стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или в домашних условиях;
- необходимость перевода пациента в другую организацию здравоохранения;
- грубое нарушение пациентом пребывания в стационаре;
- письменное требование пациента или его законного представителя, если выписка не угрожает жизни и не представляет опасности для окружающих; необходимо разрешение главного врача лечебного учреждения или его заместителя по лечебной работе.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Наибольшее влияние на эффективность лечения гиперпролактинемии оказывает приверженность пациента методу лечения, определенного врачом. Продолжительность и последовательность терапии, преемственность между врачами хирургического и терапевтического профилей изложены в разделе «Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения».

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Двукратное определение уровня пролактина сыворотки крови	Да/нет
2	Исключение феномена макропролактинемии в случае выявления уровня пролактина, превышающего референсные значения и при отсутствии клинических проявлений гиперпролактинемии	Да/нет
3	MPT головного мозга при подозрении на наличие гиперпролактинемии вследствие объемного образования	Да/нет
4	Назначение терапии агонистами дофамина при симптоматической гиперпролактинемии	Да/нет

ПРИЛОЖЕНИЕ А1.**СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО РАЗРАБОТКЕ И ПЕРЕСМОТРУ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ.**

1. **Дедов И.И.** — академик РАН, главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, президент ОО «Российская ассоциация эндокринологов».
2. **Мельниченко Г.А.** — академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; председатель Московской ассоциации эндокринологов, вице-президент ОО «Российская ассоциация эндокринологов».
3. **Дзеранова Л.К.** — д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.
4. **Андреева Е.Н.** — д.м.н., директор Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», президент Международной Ассоциации акушеров-гинекологов и эндокринологов.
5. **Гринева Е.Н.** — д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии, главный научный сотрудник НИЛ нейроэндокринологии, заведующий кафедрой эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, главный внештатный специалист эндокринолог по Северо-Западному федеральному округу.
6. **Марова Е.И.** — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.
7. **Мокрышева Н.Г.** — член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой персонализированной и трансляционной медицины.
8. **Пигарова Е.А.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, зам. директора — директор Института высшего и дополнительного профессионального образования.
9. **Воротникова С.Ю.** — к.м.н., врач-эндокринолог отделения нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, руководитель отдела кадрового обеспечения координационного совета по профилю «Эндокринологии».
10. **Федорова Н.С.** — к.м.н., врач-эндокринолог отделения нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.
11. **Шутова А.С.** — врач-эндокринолог, аспирант отделения нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.
12. **Пржиялковская Е.Г.** — к.м.н., врач-эндокринолог, заведующая отделением нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.
13. **Иловайская И.А.** — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Минздрава России.
14. **Романцова Т.И.** — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
15. **Догадин С.А.** — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, зав. эндокринологическим центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница» Минздрава Красноярского края.
16. **Суплотова Л.А.** — д.м.н., профессор кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФПК и ППС ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Конфликт интересов: авторы, эксперты и рецензенты не имели конфликта интересов при разработке данных клинических рекомендаций.

ПРИЛОЖЕНИЕ А2.**МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с гиперпролактинемией составлены в соответствии с требованиями о разработке клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, часть 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». Клинические рекомендации основаны на доказательном клиническом опыте, описывающем действия врача, по диагностике, дифференциальной диагностике, лечению пациентов с гиперпролактинемией.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи-эндокринологи;
2. врачи-терапевты;
3. врачи общей практики (семейные врачи);
4. врачи-акушеры-гинекологи;
5. врачи других специальностей, занимающихся диагностикой и ведением пациентов с гиперпролактинемией.

Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не заменяют личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей пациентов и их пожеланий.

Таблица 3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 3. Scale for assessing the levels of certainty of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 4. Evidence Reliability Rating Scale for prevention, treatment and rehabilitation methods (preventive, curative, rehabilitative interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 5. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 5. Scale for assessing the levels of persuasiveness of recommendations (RCR) for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

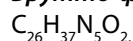
УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

ПРИЛОЖЕНИЕ АЗ.**СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ВКЛЮЧАЯ СООТВЕТСТВИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ, СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****ПРИЛОЖЕНИЕ АЗ.1****ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ****1. Каберголин****Химическое название:**

1-[(6-Аллилэрголин-8бета-ил)карбонил]-1-[3 (диметиламино)пропил]-3-этилмочевина.

Брутто-формула:**Фармакологическая группа вещества Каберголин:**

➤ Дофаминомиметики

Характеристика вещества каберголин:

белый порошок, растворим в этиловом спирте, хлороформе, N,N-диметилформамиде, слабо растворим в 0,1 н. соляной кислоте, незначительно растворим в н-гексане, нерастворим в воде.

Показания к применению вещества каберголин

Гиперпролактинемия, бесплодие и дисменорея на фоне гиперпродукции пролактина, недостаточность лютеиновой фазы, необходимость подавления послеродовой лактации, предменструальный синдром, доброкачественные заболевания молочных желез, доброкачественные узловые и/или кистозные изменения молочных желез, в т.ч. фиброзно-кистозная мастопатия; болезнь Паркинсона, паркинсонизм.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к производным эргоалкалоидов), неконтролируемая артериальная гипертензия, симптомы нарушения функции сердца и дыхания вследствие фиброзных изменений или наличие таких симптомов в анамнезе.

Ограничения к применению

Артериальная гипертензия, связанная с беременностью (эклампсия, преэклампсия), одновременный прием антагонистов дофаминовых D_2 -рецепторов, средств, обладающих гипотензивным эффектом, нарушение функции печени, детский возраст (безопасность и эффективность не установлены).

Применение при беременности и кормлении грудью

При беременности следует применять с осторожностью, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (адекватных контролируемых исследований каберголина у беременных женщин не проводилось). Пациентку следует предупредить о необходимости информирования врача о планируемой, предполагаемой или состоявшейся беременности для решения вопроса о продолжении или прекращении терапии. Категория действия на плод по Food and drug administration (FDA) — В.

Побочные действия вещества каберголин

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль 26%, головокружение 15%, вертиго 1%, парестезия 1%, сонливость 5%, депрессия 3%, утомляемость 7%, нарушение зрения 1%.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови: ортостатическая гипотензия 4%.

Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсия 2%, тошнота 27%, рвота 2%, запор 10%, боль в животе 5%.

Прочие: приливы жара 1%, боль в молочных/грудных железах 1%, дисменорея 1%.

Взаимодействие

Не следует применять одновременно с антагонистами дофаминовых D_2 -рецепторов (производные фенотиазина, бутирофенона, тиоксантена, метоклопрамид*). Одновременный прием с препаратами, имеющими высокую степень связывания с белками плазмы, с малой вероятностью может влиять на связь каберголина с белками плазмы. Следует с осторожностью применять одновременно со средствами, обладающими гипотензивным эффектом.

Передозировка

Симптомы: заложенность носа, обморок, галлюцинации.

Лечение: симптоматическое, поддержание АД.

Способ применения и дозы

Внутрь, в начальной дозе 0,25 мг 2 раза в неделю. Возможно повышение дозы до 1 мг 2 раза в неделю (под контролем содержания пролактина в плазме). Дозу повышают не чаще, чем 1 раз в 4 недели.

2. Бромокриптин**

Химическое название:

(5'-альфа)-2-Бром-12'-гидрокси-2'-(1-метилэтил)-5'-(2-метилпропил)эрготаман-3',6',18трион

Брутто-формула:

$C_{32}H_{40}BrN_5O_5$

Фармакологическая группа вещества Бромокриптин:**

➤ Дофаминомиметики

Характеристика вещества Бромокриптин:**

полусинтетическое производное алкалоида спорыньи эргокриптина (2-бром-альфа-эргокриптин). Кристаллический порошок, очень мало растворим в воде, умеренно растворим в этаноле.

Показания к применению вещества бромокриптин**

Гиперпролактинемия, бесплодие и дисменорея на фоне гиперпродукции пролактина, недостаточность лютеиновой фазы, необходимость подавления послеродовой лактации, предменструальный синдром, акромегалия, доброкачественные заболевания молочных желез, доброкачественные узловые и/или кистозные изменения молочных желез, в т.ч. фиброзно-кистозная мастопатия; болезнь Паркинсона, паркинсонизм.

Противопоказания

Гиперчувствительность, гестоз, заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипо- или гипертензия, недавно перенесенный инфаркт миокарда, заболевания клапанного аппарата сердца в анамнезе, выраженное нарушение ритма, эндогенный психоз, печеночная недостаточность.

Ограничения к применению

Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, беременность (I триместр).

Применение при беременности и кормлении грудью

Категория действия на плод по FDA — В.

Побочные действия вещества бромокриптин**

Тошнота, рвота, сухость во рту, запор, снижение АД, головная боль, головокружение, сонливость, возбуждение, снижение остроты зрения, заложенность носа, аллергические реакции, судороги в икроножных мышцах; редко — ортостатическая гипотензия, коллапс.

Взаимодействие

Несовместим с препаратами, активирующими допаминергическую передачу в ЦНС (ингибиторами МАО) и алкоголем. Снижает эффект антипсихотических препаратов, пероральных контрацептивов, уменьшает акинезию, вызванную резерпином.

Передозировка

Симптомы: головная боль, галлюцинации, снижение АД.

Лечение: парентеральное введение метоклопрамида*.

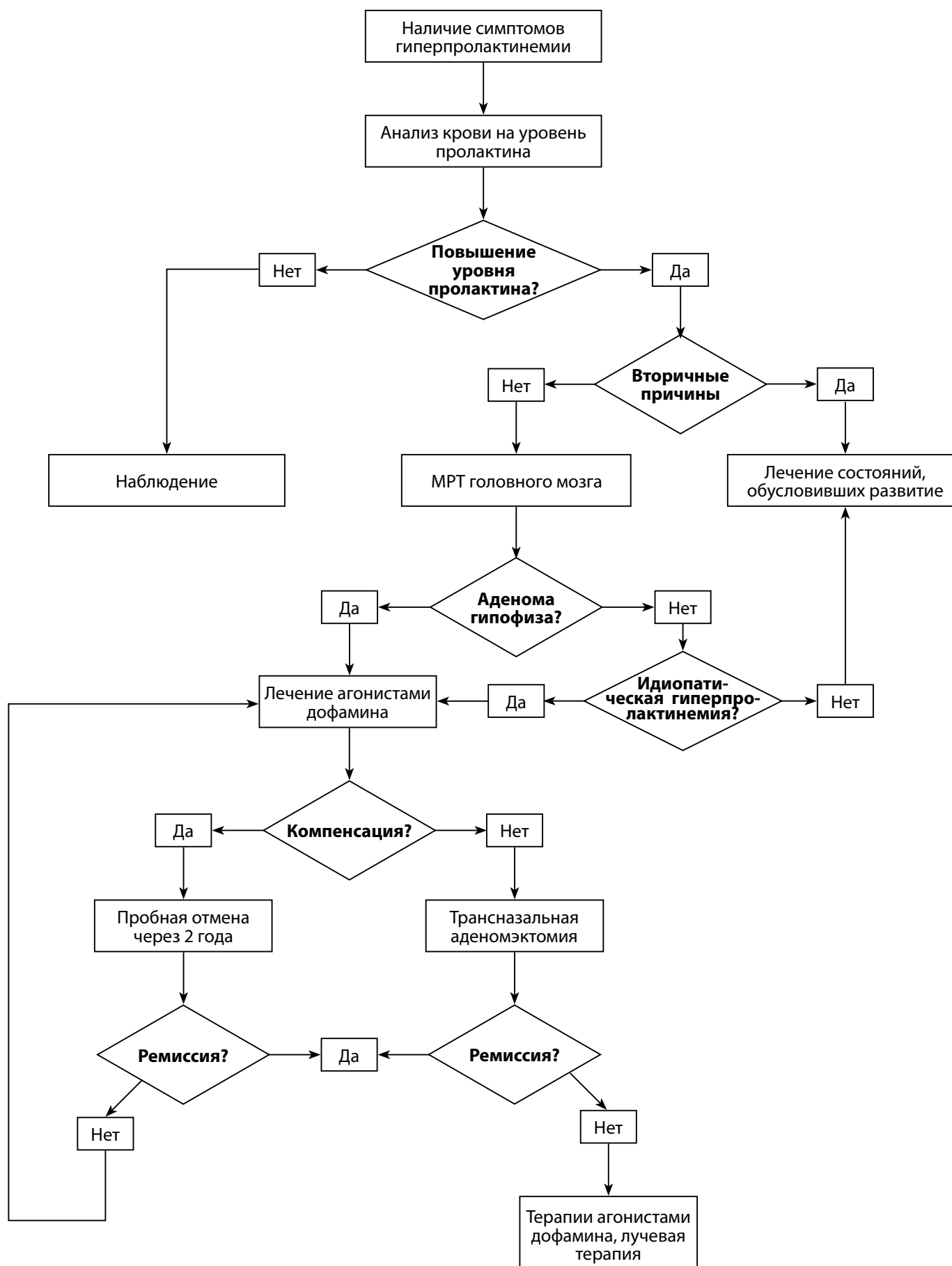
Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды. Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний. Обычно начальная разовая доза составляет 1,25–2,5 мг 1–3 раза в сутки. Средние терапевтические дозы при моно- и комбинированной терапии составляют 10–30 мг/сут.

Меры предосторожности вещества бромокриптин**

Рекомендуется периодический контроль АД, функции печени и почек. Перед началом лечения доброкачественных заболеваний молочных желез необходимо исключить наличие злокачественной опухоли той же локализации. С осторожностью назначают лицам, работа которых требует повышенного внимания и быстроты принятия решений.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.
АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА
SUPPLEMENTARY B.
DOCTOR'S ACTION PLAN



ПРИЛОЖЕНИЕ В. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Прولاктинома — это доброкачественная опухоль (аденома) гипофиза, синтезирующая в избытке гормон пролактин. Гипофиз — это маленькая железа в форме боба, расположенная в основании головного мозга, несколько позади носа и между ушами. Несмотря на небольшой размер, эта железа секретирует гормоны, которые оказывают влияние на весь организм. Не известно, что приводит к развитию пролактиномы, но они являются наиболее распространенным типом опухолей гипофиза у человека.

Прولاктиномы растут очень медленно, а некоторые вообще не изменяются в размерах. Они редко бывают наследственными, поэтому вы с большей вероятностью не передадите эту опухоль своим детям. Прولاктиномы чаще встречаются у женщин. Выделяют два вида пролактиномы: микропролактиномы, менее 1 см в диаметре, и макропролактиномы, которые больше по размеру, но встречаются реже. У мужчин чаще наблюдаются опухоли больших размеров. Симптомы опухоли могут быть связаны с избытком пролактина, а также с влиянием объема опухоли на окружающие структуры.

Повышенные уровни пролактина приводят к нарушению функционирования репродуктивной системы (гипогонадизму), поэтому некоторые проявления пролактиномы различаются у мужчин и женщин. У женщин — нерегулярный менструальный цикл (олигоменорея) или отсутствие менструаций (аменорея); выделение молозива/молока или молочных желез (галакторея) в отсутствие беременности или кормления грудью; сухость во влагалище. У мужчин — эректильная дисфункция; уменьшение роста волос в гормонально чувствительных зонах (на лице, под мышками, на лобке); редко, увеличение грудных желез (гинекомастия). У обоих полов — низкая минеральная плотность кости; снижение интереса к половой активности; головные боли; нарушение зрения (двоение, сужение полей зрения); бесплодие; снижение продукции других гормонов гипофиза (гипопитуитаризм) в результате его сдавления опухолью. Женщины замечают симптомы заболевания раньше, чем мужчины, когда размер опухоли еще небольшой, так как обращают внимание на нарушение менструального цикла. Мужчины же замечают симптомы опухоли гораздо позже, когда она уже достигает значительных размеров, чтобы вызывать головные боли или зрительные нарушения.

Если у вас имеются симптомы, указывающие на наличие пролактиномы, доктор может рекомендовать следующие методы обследования:

- анализы крови (гормональный анализ крови может выявить повышенную продукцию пролактина опухолью. Дополнительное определение активной фракции пролактина может потребоваться в случаях умеренного повышения уровня пролактина без четких симптомов заболевания. Гормональные тесты могут определить находятся ли другие гормоны в пределах нормальных значений. У женщин может также потребоваться проведение теста на беременность);
- исследование головного мозга (ваш доктор может выявить опухоль гипофиза на снимке головного мозга, сделанном на магнитно-резонансном томографе);
- оценка зрения (осмотр врача-офтальмолога поможет определить, повлиял ли рост опухоли на остроту и поля зрения).

Прولاктиномы эффективно лечатся медикаментозно и чаще всего не требуют проведения оперативного лечения. В большинстве случаев для лечения пролактином применяются таблетированные препараты, относящиеся к группе агонистов дофамина, которые снижают продукцию пролактина и уменьшают размеры опухоли. Как правило, требуется длительное лечение такими препаратами. Данные лекарственные средства снижают уровень пролактина и могут уменьшить размеры опухоли у большинства (80–90%) пациентов с пролактиномой. Наиболее распространенными побочными эффектами агонистов дофамина являются головокружение, тошнота, снижение артериального давления и заложенность носа. Побочные эффекты легко устранимы: доктор будет начинать лечение с маленьких доз с постепенным повышением; рекомендовать прием на ночь. Если медикаментозное лечение нормализует уровень пролактина в крови и уменьшает размеры опухоли, через некоторое время, которое определит врач, вы сможете уменьшить дозу препарата или прекратить его прием. Препараты для лечения пролактиномы считаются безопасными при беременности, но доктор, с большой вероятностью, будет рекомендовать отмену приема агонистов дофамина при ее наступлении, поскольку повышенный уровень пролактина является нормой для беременности, а основной целью приема препарата является восстановление способности к зачатию. Тем не менее если у вас пролактинома больших размеров, доктор может рекомендовать продолжить прием агонистов дофамина во время беременности для предотвращения осложнений, связанных с возможным продолженным ростом опухоли при отмене препарата. Во время беременности необходим осмотр окулиста с определением полей зрения для исключения роста опухоли. Если вы получаете лечение по поводу пролактиномы и хотите завести семью, обсудите эти планы с вашим доктором, прежде, чем забеременеете. Если медикаментозные средства лечения пролактиномы не работают или вы не можете их переносить, вам может быть показана операция по удалению опухоли гипофиза. Проведение оперативного лечения также требуется для исключения сдавления зрительных нервов.

Тип оперативного лечения зависит от размера и направления роста опухоли:

- трансфеноидальная операция. При этой операции опухоль удаляется через нос. Проводится большинству пациентов с пролактиномой. Осложнения при этой операции встречаются редко, поскольку при операции не затрагиваются никакие другие области головного мозга;
- транскраниальная операция. В некоторых случаях пролактиномы, когда имеется опухоль больших размеров, распространяющаяся в окружающие ткани головного мозга, трансфеноидальная операция может быть не эффективной. В таких ситуациях проводится операция транскраниальным доступом (краниотомия), когда доступ к опухоли осуществляется через верхнюю часть (свод) черепа.

Успех оперативного лечения напрямую зависит от размера и расположения опухоли и уровней пролактина до операции. Операция приводит к нормализации или снижению пролактина у преобладающего числа пациентов с маленькими опухолями гипофиза. Тем не менее большинство пролактином склонны к продолжению роста после хирургического лечения. У некоторых пациентов возможно только частичное удаление пролактиномы (при распространении в труднодоступные участки), поэтому после операции для контроля уровня пролактина может быть рекомендована медикаментозная терапия.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г1-ГН.

ШКАЛЫ ОЦЕНКИ, ВОПРОСНИКИ И ДРУГИЕ ОЦЕНОЧНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА, ПРИВЕДЕННЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Специфические опросники не разработаны, не используются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, et al. Treatment of hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2006;1(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-33>
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-288. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
- Donadio F, Barbieri A, Angioni R, et al. Patients with macroprolactinaemia: Clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(7):552-557. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01823.x>
- Joseph McKenna T. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):466-469. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03577.x>
- Schlechte J, Dolan K, Sherman B, et al. The natural history of untreated hyperprolactinemia: A prospective analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 1989;44(9):684-685. doi: <https://doi.org/10.1097/00006254-198909000-00016>
- Buchfelder M, Schlaffer SM, Zhao Y. The optimal surgical techniques for pituitary tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101299. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101299>
- Jones PS, Swearingen B. Intraoperative MRI for pituitary adenomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2019;30(4):413-420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.05.003>
- Bayrak A, Saadat P, Mor E, et al. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril*. 2005;84(1):181-185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.102>
- Kinoshita M, Tanaka H, Arita H, et al. Pituitary-targeted dynamic contrast-enhanced multisection CT for detecting MR imaging-occult functional pituitary microadenoma. *Am J Neuroradiol*. 2015;36(5):904-908. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4220>
- Tosaka M, Nagaki T, Honda F, et al. Multi-slice computed tomography-assisted endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary macroadenoma: A comparison with conventional microscopic transsphenoidal surgery. *Neurol Res*. 2015;37(11):951-958. doi: <https://doi.org/10.1179/1743132815Y.00000000078>
- Buchfelder M, Schlaffer S. Imaging of pituitary pathology. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;36:151-166. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00011-3>
- Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265-273. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x>
- Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(6):885-896. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.011>
- Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: A case-control study. *Neurology*. 2006;67(7):1225-1229. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238508.68593.1d>
- Grigg J, Worsley R, Thew C, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(22):3279-3297. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4730-6>
- Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf*. 1996;14(4):228-238. doi: <https://doi.org/10.2165/00002018-199614040-00003>
- Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: A study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2518-2522. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.7.5810>
- Wakil A, Rigby AS, Clark AL, et al. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(4):11-14. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0365>
- Vallette S, Serri K, Rivera J, et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary*. 2009;12(3):153-157. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0134-2>
- Herring N, Szmigielski C, Becher H, et al. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(1):104-108. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03458.x>
- Devin JK, Lakhani VT, Byrd BF, Blevins LS. Prevalence of valvular heart disease in a cohort of patients taking cabergoline for management of hyperprolactinemia. *Endocr Pract*. 2008;14(6):672-677. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.14.6.672>
- Lafeber M, Stades AME, Valk GD, et al. Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):667-675. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0989>
- Tan T, Cabrita IZ, Hensman D, et al. Assessment of cardiac valve dysfunction in patients receiving cabergoline treatment for hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(3):369-374. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03827.x>
- Drake WM, Stiles CE, Howlett TA, et al. A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):90-96. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2254>
- Auriemma RS, Pivonello R, Perone Y, et al. Safety of long-term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(3):359-366. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0231>
- Salvatori R. Dopamine agonist withdrawal in hyperprolactinemia: when and how. *Endocrine*. 2018;59(1):4-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1469-0>
- Xia MY, Lou XH, Lin SJ, Wu ZB. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018;59(1):50-61. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1444-9>
- Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2023-2033. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022657>
- Biswas M, Smith J, Jadon D, et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(1):26-31. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02293.x>
- Dekkers OM, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):43-51. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1238>
- Passos VQ, Souza JJS, Musolino NRC, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: Normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3578-3582. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8722>

32. Kwancharoen R, Auriemma RS, Yenokyan G, et al. Second attempt to withdraw cabergoline in prolactinomas: a pilot study. *Pituitary*. 2014;17(5):451-456. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0525-x>
33. Vilar L, Albuquerque JL, Gadelha PS, et al. Second attempt of cabergoline withdrawal in patients with prolactinomas after a failed first attempt: Is it worthwhile? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6(5):151-166. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00011>
34. Carroll RW, Christodoulou P, Baynes KCR, Kahn DA. Hyperprolactinemia in a patient with a pituitary adenoma receiving antipsychotic drug therapy. *J Psychiatr Pract*. 2012;18(2):126-129. doi: <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000413279.95843.b5>
35. Dogansen SC, Cikrikcili U, Oruk G, et al. Dopamine agonist-induced impulse control disorders in patients with prolactinoma: A cross-sectional multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2527-2534. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02202>
36. Barake M, Evins AE, Stoeckel L, et al. Investigation of impulsivity in patients on dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia: A pilot study. *Pituitary*. 2014;17(2):150-156. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0480-6>
37. Bushe C, Yeomans D, Floyd T, Smith SM. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics. *J Psychopharmacol*. 2008;22(S2):56-62. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881107088436>
38. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther*. 2000;22(9):1085-1096. doi: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)80086-7](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)80086-7)
39. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary*. 2008;11(2):209-218. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0106-6>
40. Ajmal A, Joffe H, Nachtigall LB. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: A clinical review. *Psychosomatics*. 2014;55(1):29-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psych.2013.08.008>
41. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):1995-2010. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2847>
42. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: A 30-year retrospective study. *J Urol*. 2005;173(6):2072-2075. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000158133.09197.f4>
43. Williams MH. Drugs five years later. *Ann Intern Med*. 1981;95(4):464. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-95-4-464>
44. Sisam DA, Sheehan JP, Sheeler LR. The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil Steril*. 1987;48(1):67-71. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)59292-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)59292-9)
45. Aden U, Jung-Hoffmann C, Kuhl H. A randomized cross-over study on various hormonal parameters of two triphasic oral contraceptives. *Contraception*. 1998;58(2):75-81. doi: [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(98\)00071-7](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(98)00071-7)
46. Christin-Maitre S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007;68(2-3):106-112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2007.03.008>
47. Alvarez-Tutor E, Forga-Llenas L, Rodriguez-Erdosain R, et al. Persistent increase of PRL after oral contraceptive treatment. Alterations in dopaminergic regulation as possible etiology. *Arch Gynecol Obstet*. 1999;263(1-2):45-50. doi: <https://doi.org/10.1007/s004040050261>
48. Testa G, Vegetti W, Motta T, et al. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception*. 1998;58(2):69-73. doi: [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(98\)00069-9](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(98)00069-9)
49. Fraietta R, Zylberstein DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics*. 2013;68(S1):81-88. doi: [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(Sup01\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(Sup01)09)
50. Auriemma RS, Galdiero M, Vitale P, et al. Effect of chronic cabergoline treatment and testosterone replacement on metabolism in male patients with prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2015;101(1):66-81. doi: <https://doi.org/10.1159/000371851>
51. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol*. 2014;117(3):421-428. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1270-8>
52. Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary*. 2003;6(1):19-27. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1026225625897>
53. Salti IS, Mufarrij IS, Opitz JM. Familial cushing disease. *Am J Med Genet*. 1981;8(1):91-94. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320080111>
54. Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):42-50. doi: <https://doi.org/10.1159/000495775>
55. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(3):876-883. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.3.3822>
56. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, et al. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: Early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3180-3186. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8645>
57. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-288. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
58. Qu X, Wang M, Wang G, et al. Surgical outcomes and prognostic factors of transphenoidal surgery for prolactinoma in men: A single-center experience with 87 consecutive cases. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):499-504. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0961>
59. Song Y-J, Chen M-T, Lian W, et al. Surgical treatment for male prolactinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(2):e5833. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005833>
60. Lim S, Shahinian H, Maya MM, et al. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):518-520. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70728-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70728-8)
61. McCormack AI, McDonald KL, Gill AJ, et al. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(2):226-233. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03487.x>
62. Hagen C, Schroeder HD, Hansen S, et al. Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(4):631-637. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0389>
63. Kovacs K, Horvath E, Syro LV, et al. Temozolomide therapy in a man with an aggressive prolactin-secreting pituitary neoplasm: morphological findings. *Hum Pathol*. 2007;38(1):185-189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.07.014>
64. Bush ZM, Longtine JA, Cunningham T, et al. Temozolomide treatment for aggressive pituitary tumors: Correlation of clinical outcome with O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):280-290. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0441>
65. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, et al. Gamma knife surgery for pituitary adenomas: Factors related to radiological and endocrine outcomes: Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114(2):303-309. doi: <https://doi.org/10.3171/2010.5.JNS091635>
66. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: Long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):597-601. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.09.011>
67. Ronson BB, Schulte RW, Han KP, et al. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(2):425-434. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.978>
68. Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, et al. Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas. *Neurosurgery*. 2006;59(2):255-264. doi: <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000223445.22938.BD>
69. Castinetti F, Nagai M, Morange I, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3400-3407. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2772>
70. Jeřková J, Hána V, Kršek M, et al. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):732-741. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03384.x>
71. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, et al. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiother Oncol*. 1996;41(1):45-53. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(96\)91807-1](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(96)91807-1)
72. Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril*. 1979;31(4):363-372. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)43929-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)43929-4)

73. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Obstet Gynecol Surv.* 1995;50(3):199-201. doi: <https://doi.org/10.1097/00006254-199503000-00020>
74. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006;27(5):485-534. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2005-9998>
75. Pekić S, Medic Stojanoska M, Popovic V. Hyperprolactinemia/prolactinomas in the postmenopausal period: Challenges in diagnosis and management. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):28-33. doi: <https://doi.org/10.1159/000494725>
76. Santharam S, Fountas A, Tampourlou M, et al. Impact of menopause on outcomes in prolactinomas after dopamine agonist treatment withdrawal. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(3):346-353. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13765>
77. Colao A, Abs R, Bárcena DG, et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: Extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(1):66-71. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03000.x>
78. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CL. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol.* 1996;10(4):333-337. doi: [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(96\)00063-9](https://doi.org/10.1016/0890-6238(96)00063-9)
79. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. *Pituitary.* 2020;23(1):65-69. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01010-5>
80. Levin G, Rottenstreich A. Prolactin, prolactin disorders, and dopamine agonists during pregnancy. *Hormones.* 2019;18(2):137-139. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0071-z>
81. Bronstein MD. Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary.* 2005;8(1):31-38. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-005-5083-4>
82. Rigg LA, Lein A, Yen SSC. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;129(4):454-456. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(77\)90594-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(77)90594-4)
83. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, et al. Pituitary gland growth during normal pregnancy: An in Vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med.* 1988;85(2):217-220. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(88\)80346-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(88)80346-2)
84. Daly AF, Beckers A. Update on the treatment of pituitary adenomas: Familial and genetic considerations. *Acta Clin Belg.* 2008;63(6):418-424. doi: <https://doi.org/10.1179/acb.2008.086>
85. Crosignani PG, Mattei AM, Severini V, et al. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;44(3):175-180. doi: [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(92\)90094-F](https://doi.org/10.1016/0028-2243(92)90094-F)
86. Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(1):99-116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.09.011>
87. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146(8):935-938. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(83\)90968-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(83)90968-7)
88. van Roon E, van Der Vijver JCM, Gerretsen G, et al. Rapid regression of a suprasellar extending prolactinoma after bromocriptine treatment during pregnancy. *Fertil Steril.* 1981;36(2):173-177. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)45674-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)45674-8)
89. Liu C, Tyrrell JB. Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary.* 2001;4(3):179-185. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1015319007880>
90. Iglesias P, Díez JJ. Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. *QJM.* 2013;106(6):495-504. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcs240>
91. Donoho DA, Laws ER. The role of surgery in the management of prolactinomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(4):509-514. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.05.010>
92. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: Management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):R205-R213. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0848>
93. Huang W, Molitch ME. Pituitary tumors in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(3):569-581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.004>
94. Domingue ME, Devuyst F, Alexopoulou O, et al. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(5):642-648. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12370>
95. Cavallaro R, Cocchi F, Angelone SM, et al. Cabergoline Treatment of Risperidone-Induced Hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(2):187-190. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0207>
96. Molitch ME. Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21(4):877-901. doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30193-2](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30193-2)
97. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Heal.* 2019;13(4):117955811987192. doi: <https://doi.org/10.1177/1179558119871921>
98. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1985;6(4):245-249. doi: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(85\)80181-5](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(85)80181-5)
99. Lim VS, Kathalia SC, Frohman LA. Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(1):101-107. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-48-1-101>
100. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(5):846-852. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-50-5-846>
101. Honbo KS, van Herle AJ, Kellett KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med.* 1978;64(5):782-787. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90558-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90558-2)
102. Далантаева Н.С., Дедов И.И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза // *Ожирение и метаболизм.* — 2013. — Т. 10 — №2. — С. 3-10. [Dalantaeva NS, Dedov II. Genetic and metabolic characteristics of familial isolated pituitary adenomas. *Obesity and metabolism.* 2013;10(2):3-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4817>
103. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377-382. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>
104. Benlian P, Giraud S, Lahlou N, et al. Familial acromegaly: a specific clinical entity—Further evidence from the genetic study of a three-generation family. *Eur J Endocrinol.* 1995;133(4):451-456. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1330451>
105. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2363-2374. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408028>
106. Xekouki P, Stratakis CA. Succinate dehydrogenase (SDHx) mutations in pituitary tumors: could this be a new role for mitochondrial complex II and/or Krebs cycle defects? *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(6):C33-C40. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0118>
107. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(4):270-283. doi: <https://doi.org/10.1097/00005792-198507000-00007>
108. Georgitsi M, De Menis E, Cannavò S, et al. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene mutation analysis in children and adolescents with sporadic pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(4):621-627. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03266.x>
109. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28(S1):69-82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00113-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00113-0)
110. Kneegting H, van der Moolen AEGM, Castelein S, Kluiters H, van den Bosch RJ. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28:109-123. doi: [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00130-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00130-0)
111. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O'Keane V. The Effects of Antipsychotic-Induced Hyperprolactinaemia on the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(2):109-114. doi: <https://doi.org/10.1097/00004714-200204000-00002>
112. Ataya K, Mercado A, Kartaginer J, et al. Bone density and reproductive hormones in patients with neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Fertil Steril.* 1988;50(6):876-881. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)60365-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)60365-5)

113. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(12):1607-1618. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n1205>
114. Tollin SR. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(11):765-770. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345068>
115. Serri O, Rasio E, Beauregard H, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med*. 1983;309(5):280-283. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198308043090505>
116. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy. *Endocrine*. 2014;47(1):64-69. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0334-7>
117. Sant'Anna BG, Musolino NRC, Gadelha MR, et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary*. 2020;23(2):120-128. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01008-z>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Дзеранова Л.К.**, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovaalk@yandex.ru

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

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

Андреева Е.Н., д.м.н. [Elena N. Andreeva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Гринева Е.Н., д.м.н., профессор [Elena N. Grineva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>; SPIN-код: 2703-0841, AuthorID: 303850, grineva_e@mail.ru

Марова Е.И., д.м.н., проф. [Evgenia I. Marova, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5130-4157>; AuthorID: 105168; e-mail: marova-e@mail.ru

Мокрышева Н.Г., д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

Пигарова Е.А., д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Воротникова С.Ю., к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Федорова Н.С., к.м.н. [Natalya S. Fedorova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9816-5043>; eLibrary SPIN: 6599-5612; e-mail: fedorova.n.s.12@gmail.com

Шутова А.С. [Aleksandra S. Shutova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; eLibrary SPIN 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

Пржиялковская Е.Г., к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhialkovskaya.elena@gmail.com

Иловайская И.А., д.м.н. [Irena A. Ilovayskaya, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>; Researcher ID: I-1159-2014; SPIN-код: 7006-5669; e-mail: irena.ilov@yandex.ru

Романцова Т.И., д.м.н., профессор [Tatiana I. Romantsova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-6394>; eLibrary SPIN: 3855-5410; e-mail: romantsovatatiana@rambler.ru

Догадин С.А., д.м.н., профессор [Sergey A. Dogadin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1709-466X>; Researcher ID: P-4467-2015; Scopus Author ID: 6506273878; eLibrary SPIN: 4803-3756; e-mail: sadogadin@gmail.com

Суплотова Л.А., д.м.н., профессор [Liudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Андреева Е.Н., Гринева Е.Н., Марова Е.И., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Федорова Н.С., Шутова А.С., Пржиялковская Е.Г., Иловайская И.А., Романцова Т.И., Догадин С.А., Суплотова Л.А. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект) // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №2. — С. 170-188. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13002>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dedov II, Melnichenko GA, Dzeranova LK, Andreeva EN, Grineva EN, Marova EI, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Vorotnikova SYu, Fedorova NS, Shutova AS, Przhialkovskaya EG, Ilovaiskaya IA, Romantsova TI, Dogadin SA, Suplotova LA. Clinical guidelines 'Hyperprolactinemia' (draft). *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):170-188. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13002>

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>

