

# CONSILIUM MEDICUM

Том 23, №4, 2021

VOL. 23, No. 4, 2021

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



## ЭНДОМЕТАБОЛИЗМ: ФОКУС НА ОЖИРЕНИЕ ENDOMETABOLISM: FOCUS ON OBESITY

Ожирение. Клинические рекомендации

■ Расстройства приема пищи у больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа

■ Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: кардиометаболические риски и их коррекция

■ Бариатрический пациент: основные аспекты подготовки к хирургическому лечению ожирения и ведения после него

■ Клинический случай молодой пациентки с ишемическим инсультом и ожирением

■ Роль микроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением

■ Пиоглитазон – забытый сахароснижающий препарат с доказанными кардиопротективными и нефропротективными свойствами

■ Современные подходы и возможности оценки минеральной плотности костной ткани

■ Оценка уровня кальциемии у пациентов с сахарным диабетом



Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в базы данных ВИНТИ РАН, Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ).

Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

## Главный редактор журнала:

**Фомин Виктор Викторович,**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,  
Первый Московский государственный  
медицинский университет  
им. И.М. Сеченова (Сеченовский  
Университет), Москва, Россия

## Главный редактор номера:

**Трошина Екатерина Анатольевна,**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,  
Национальный медицинский  
исследовательский центр  
эндокринологии,  
Москва, Россия

## Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2021, том 23, №4

**Белая Жанна Евгеньевна,**

д.м.н., профессор, Национальный  
медицинский исследовательский центр  
эндокринологии,  
Москва, Россия

**Бирюкова Елена Валерьевна,**

д.м.н., профессор,  
Московский государственный медико-  
стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова, Московский  
клинический научно-практический  
центр им. А.С. Логинова,  
Москва, Россия

**Мельниченко Галина Афанасьевна,**

академик РАН, д.м.н., профессор,  
Национальный медицинский  
исследовательский центр эндокринологии,  
Москва, Россия

**Пигарова Екатерина Александровна,**

к.м.н., Национальный  
медицинский исследовательский  
центр эндокринологии,  
Москва, Россия

**Фадеев Валентин Викторович,**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,  
Первый Московский государственный  
медицинский университет  
им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 36 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: [consiliummedicum.ru](http://consiliummedicum.ru)

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2021 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

**ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»**

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: [consiliummedicum.ru](http://consiliummedicum.ru)

Коммерческий отдел

E-mail: [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

Юлия Агафонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Светлана Каргина

+7 (495) 098-03-59 (доб. 330)

Работа с подписчиками:

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,  
ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [editor@consiliummedicum.ru](mailto:editor@consiliummedicum.ru)

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научные редакторы:

Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Ольга Мелентьева,  
Евгения Аратова, Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва,  
Варшавское ш., д. 28А





# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)  
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 23, NO. 4, 2021

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

## Editor-in-Chief:

### Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding  
Member of the Russian Academy  
of Sciences, Sechenov First Moscow State  
Medical University (Sechenov University),  
Moscow, Russia

## Editor-in-Chief of the issue:

### Ekaterina A. Troshina,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding  
Member of the Russian Academy  
of Sciences, Endocrinology  
Research Centre,  
Moscow, Russia

## Editorial Board, Consilium Medicum, 2021, Volume 23, No. 4

### Zhanna E. Belaya,

M.D., Ph.D., Professor,  
Endocrinology Research Centre,  
Moscow, Russia

### Elena V. Biryukova,

M.D., Ph.D., Professor, Yevdokimov Moscow  
State University of Medicine  
and Dentistry, Loginov Moscow Clinical  
Scientific Practical Centre,  
Moscow, Russia

### Galina A. Melnichenko,

M.D., Ph.D., Professor, Academician  
of the Russian Academy of Sciences,  
Endocrinology Research Centre,  
Moscow, Russia

### Ekaterina A. Pigarova,

M.D., Endocrinology Research Centre,  
Moscow, Russia

### Valentin V. Fadeev,

M.D., Ph.D., Professor,  
Corresponding  
Member of the Russian Academy  
of Sciences, Sechenov First Moscow State  
Medical University (Sechenov University),  
Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision  
of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 36 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines  
and the publishing agreement before submitting an article.

[consiliummedicum.ru](http://consiliummedicum.ru)

The articles present authors' point of view that may not coincide  
with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes  
no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication  
and distribution of this practical edition are allowed without content  
rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited  
without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2021.

## PUBLISHER:

### CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,  
Moscow, Russia

Website: [consiliummedicum.ru](http://consiliummedicum.ru)

## Sales Department

E-mail: [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

Yuliya Agafonova  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Svetlana Kargina  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 330)

## Subscription:

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## EDITORIAL OFFICE

Address: 31b4 Novoslobodskaya st.,  
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [editor@consiliummedicum.ru](mailto:editor@consiliummedicum.ru)

Editor-in-Chief of the Publishing House:  
Boris Filimonov

## Science editors:

Margarita Kapelovich, Elena Naumova

## Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Olga Melenteva,  
Evgeniia Aratova, Maria Manzyuk

Design and layout: Sergey Sirotnin

## Printing House: Radugaprint

28A Varshavskoe hw,  
Moscow, Russia



CONSILIUM  
MEDICUM

OmniDoctor.ru

**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Хаитов Р.М., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)

**БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА**

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н.  
 (Москва)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)  
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)  
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)  
 Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Ливзан М.А., профессор, д.м.н. (Омск)  
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Мишушкин О.Н., профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)  
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н.  
 (Витебск, Республика Беларусь)  
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ**

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ**

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н.  
 (Витебск, Республика Беларусь)  
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)  
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)  
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Руднов В.А., профессор, д.м.н.  
 (Екатеринбург)  
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ**

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**КАРДИОЛОГИЯ**

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Кемерово)  
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Санкт-Петербург)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА**

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

**НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Крылов В.В., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)  
 Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Илькович М.М., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)  
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)

**РЕВМАТОЛОГИЯ**

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

**УРОЛОГИЯ**

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)  
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)

**ФТИЗИАТРИЯ**

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

**ХИРУРГИЯ**

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Кириенко А.И., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Покровский А.В., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мельниченко Г.А., академик РАН,  
 профессор, д.м.н. (Москва)  
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY**

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**OTORHINOLARYNGOLOGY**

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTERNAL MEDICINE**

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)  
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GASTROENTEROLOGY**

Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GERONTOLOGY AND GERIATRICS**

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**DERMATOLOGY**

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)  
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga Yu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTENSIVE THERAPY**

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)  
 Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY**

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**CARDIOLOGY**

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)  
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**RADIOLOGY**

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEUROLOGY**

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PULMONOLOGY**

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)  
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**RHEUMATOLOGY**

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**UROLOGY**

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)  
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PHTHISIOLOGY**

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**SURGERY**

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOCRINOLOGY**

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

# Содержание

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### **Ожирение. Клинические рекомендации**

И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, К.А. Комшилова, Е.Н. Андреева, М.Б. Анциферов, Е.В. Бирюкова, Н.С. Бордан, Г.Р. Вагапова, А.Р. Волкова, Н.И. Волкова, А.П. Волынкина, Ф.Х. Дзгоева, Т.П. Киселева, А.Е. Неймарк, Т.И. Романцова, Л.А. Руюткина, Л.А. Суплотова, Ю.Ш. Халимов, Ю.И. Яшков 311

ЛЕКЦИЯ

### **Расстройства приема пищи у больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Лекция для врачей**

Т.А. Зеленкова-Захарчук 326

ЛЕКЦИЯ

### **Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: кардиометаболические риски и их коррекция**

К.А. Комшилова, Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, Е.А. Трошина 332

ЛЕКЦИЯ

### **Бариатрический пациент: основные аспекты подготовки к хирургическому лечению ожирения и ведения после него. Лекция для практических врачей**

Е.В. Ершова, К.А. Комшилова, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина 339

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

### **Клинический случай молодой пациентки с ишемическим инсультом и ожирением**

Ф.Х. Дзгоева, Е.В. Екушева, Д.С. Рафикова, Е.М. Варданян 347

ОБЗОР

### **Роль микроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением**

Т.А. Швангирадзе, И.З. Бондаренко, Е.А. Трошина 358

ОБЗОР

### **Пиоглитазон – забытый сахароснижающий препарат с доказанными кардиопротективными и нефропротективными свойствами**

Е.Д. Пешева, В.В. Фадеев 366

ОБЗОР

### **Современные подходы и возможности оценки минеральной плотности костной ткани методом количественной компьютерной томографии (обзор литературы)**

А.А. Мельников, В.В. Дьяченко, И.В. Шубин, А.Э. Никитин, А.В. Созыкин, Е.Е. Аверин 372

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

### **Оценка уровня кальциемии у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль)**

А.В. Железнякова, В.Л. Володичева, О.К. Викулова, А.А. Серков, А.К. Еремкина, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева 382

# Contents

## GUIDELINES

### **Obesity. Clinical guidelines**

Ivan I. Dedov, Natalia G. Mokrysheva, Galina A. Mel'nichenko, Ekaterina A. Troshina, Natalya V. Mazurina, Ekaterina V. Ershova, Kseniya A. Komshilova, Elena N. Andreeva, Mikhail B. Antsiferov, Elena V. Biriukova, Natalia S. Bordan, Gulnar R. Vagapova, Anna R. Volkova, Natalia I. Volkova, Anna P. Volynkina, Fatima Kh. Dzgoeva, Tatiana P. Kiseleva, Aleksandr E. Neimark, Tatiana I. Romantsova, Liudmila A. Ruiatkina, Liudmila A. Suplotova, Iurii Sh. Khalimov, Iurii I. Iashkov

311

## LECTURE

### **Eating disorders in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. Lecture for physicians**

Tatyana A. Zelenkova-Zakharchuk

326

## REVIEW

### **Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: cardiometabolic risks and their correction**

Kseniya A. Komshilova, Natalya V. Mazurina, Ekaterina V. Ershova, Ekaterina A. Troshina

332

## LECTURE

### **The bariatric patient: basic aspects preparation for surgical treatment of obesity and conducting after it. Lecture for practitioners**

Ekaterina V. Ershova, Kseniya A. Komshilova, Natalya V. Mazurina, Ekaterina A. Troshina

339

## CASE REPORT

### **Clinical case of a young patient with ischemic stroke and obesity**

Fatima Kh. Dzgoeva, Evgenia V. Ekusheva, Diana S. Rafikova, Elizaveta M. Vardanian

347

## REVIEW

### **The role of microRNA in the diagnosis of cardiovascular diseases in obese patients**

Teona A. Shvangiradze, Irina Z. Bondarenko, Ekaterina A. Troshina

358

## REVIEW

### **Pioglitazone is a forgotten hypoglycemic drug with proven cardioprotective and nephroprotective properties**

Ekaterina D. Pesheva, Valentin V. Fadeev

366

## REVIEW

### **Modern approaches and possibilities for assessing bone mineral density by quantitative computed tomography (literature review)**

Aleksandr A. Melnikov, Viktor V. Diachenko, Igor V. Shubin, Aleksei E. Nikitin, Aleksei V. Sozykin, Evgenii E. Averin

372

## ORIGINAL ARTICLE

### **Evaluation of calcium level in patients with diabetes mellitus according to the examination in the mobile medical center (Diamodule)**

Anna V. Zheleznyakova, Victoriya L. Volodicheva, Olga K. Vikulova, Alexey A. Serkov, Anna K. Eremkina, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva

382



**Клинические рекомендации «Ожирение»\*: на что обратить внимание**

В декабре 2020 г. Научно-практическим советом Минздрава России были утверждены клинические рекомендации «Ожирение», разработанные Российской ассоциацией эндокринологов в сотрудничестве с Обществом бариатрических хирургов. Этот документ был подготовлен в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России и опубликован на сайте [cr.minzdrav.ru](http://cr.minzdrav.ru).

Одной из задач, поставленных в ходе работы над обновленными рекомендациями, было отразить то новое, что появилось в клинической практике врача-эндокринолога за последние годы, а именно:

- новые подходы к классификации ожирения;
- новые препараты для лечения ожирения;
- объединение бариатрической хирургии и практической эндокринологии.

Следует отметить, что эти клинические рекомендации посвящены первичному ожирению. Патогенез, эпидемиология, особенности клинической картины и лечения вторичного ожирения, когда оно является симптомом какого-либо другого заболевания, в данном документе не рассматриваются.

Чл.-кор. РАН Е.А. Трошина

## Ожирение

### Клинические рекомендации

И.И. Дедов<sup>1</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>1</sup>, Е.А. Трошина<sup>1</sup>, Н.В. Мазурина<sup>1</sup>, Е.В. Ершова<sup>1</sup>, К.А. Комшилова<sup>1</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1</sup>, М.Б. Анциферов<sup>2</sup>, Е.В. Бирюкова<sup>3</sup>, Н.С. Бордан<sup>4</sup>, Г.Р. Вагапова<sup>5</sup>, А.Р. Волкова<sup>6</sup>, Н.И. Волкова<sup>7</sup>, А.П. Волынкина<sup>8</sup>, Ф.Х. Дзгоева<sup>1</sup>, Т.П. Киселева<sup>9</sup>, А.Е. Неймарк<sup>10</sup>, Т.И. Романцова<sup>11</sup>, Л.А. Руюткина<sup>12</sup>, Л.А. Суплотова<sup>13</sup>, Ю.Ш. Халимов<sup>14</sup>, Ю.И. Яшков<sup>15</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва, Россия;

<sup>5</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Казань, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

<sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>10</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>11</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>12</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

#### Информация об авторах / Information about the authors

**Дедов Иван Иванович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», член Президиума РАН, президент Российской ассоциации эндокринологов, гл. внештатный специалист-эндокринолог Минздрава России

**Ivan I. Dedov** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAN, Endocrinology Research Centre

**Мокрышева Наталья Георгиевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: [nm70@mail.ru](mailto:nm70@mail.ru); ORCID: 0000-0002-9717-9742; SPIN-код: 5624-3875

**Natalia G. Mokrysheva** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: [nm70@mail.ru](mailto:nm70@mail.ru); ORCID: 0000-0002-9717-9742; SPIN code: 5624-3875

**Мельниченко Галина Афанасьевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

**Galina A. Mel'nichenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Endocrinology Research Centre

**Трошина Екатерина Анатольевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» – дир. Института клинической эндокринологии. E-mail: [troshina@inbox.ru](mailto:troshina@inbox.ru); ORCID: 0000-0002-8520-8702; SPIN-код: 8821-8990

**Ekaterina A. Troshina** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: [troshina@inbox.ru](mailto:troshina@inbox.ru); ORCID: 0000-0002-8520-8702; SPIN code: 8821-8990

**Мазурина Наталия Валентиновна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: [natalyamazurina@mail.ru](mailto:natalyamazurina@mail.ru); ORCID: 0000-0001-8077-9381; SPIN-код: 9067-3062

**Natalya V. Mazurina** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: [natalyamazurina@mail.ru](mailto:natalyamazurina@mail.ru); ORCID: 0000-0001-8077-9381; SPIN code: 9067-3062

**Ершова Екатерина Владимировна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: [yu99pol06@rambler.ru](mailto:yu99pol06@rambler.ru); ORCID: 0000-0002-6220-4397; SPIN-код: 6728-3764

**Ekaterina V. Ershova** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: [yu99pol06@rambler.ru](mailto:yu99pol06@rambler.ru); ORCID: 0000-0002-6220-4397; SPIN code: 6728-3764

**Комшилова Ксения Андреевна** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: [kom-ksusha@rambler.ru](mailto:kom-ksusha@rambler.ru); ORCID: 0000-0002-6624-2374; SPIN-код: 2880-9644

**Kseniya A. Komshilova** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: [kom-ksusha@rambler.ru](mailto:kom-ksusha@rambler.ru); ORCID: 0000-0002-6624-2374; SPIN code: 2880-9644

**Андреева Елена Николаевна** – д-р мед. наук, проф., дир. Института репродуктивной медицины, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

**Elena N. Andreeva** – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre

\*[https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/28\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/28_2)

<sup>13</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

<sup>14</sup>ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>15</sup>АО «Центр эндохирургии и литотрипсии», Москва, Россия

**Ключевые слова:** ожирение, клинические рекомендации

**Для цитирования:** Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волюнкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Руюткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение. Клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 311–325. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832

## Obesity Clinical guidelines

Ivan I. Dedov<sup>1</sup>, Natalia G. Mokrysheva<sup>1</sup>, Galina A. Mel'nichenko<sup>1</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>1</sup>, Natalya V. Mazurina<sup>1</sup>, Ekaterina V. Ershova<sup>1</sup>, Kseniya A. Komshilova<sup>1</sup>, Elena N. Andreeva<sup>1</sup>, Mikhail B. Antsiferov<sup>2</sup>, Elena V. Biriukova<sup>3</sup>, Natalia S. Bordan<sup>4</sup>, Gulnar R. Vagapova<sup>5</sup>, Anna R. Volkova<sup>6</sup>, Natalia I. Volkova<sup>7</sup>, Anna P. Volynkina<sup>8</sup>, Fatima Kh. Dzgoeva<sup>1</sup>, Tatiana P. Kiseleva<sup>9</sup>, Aleksandr E. Neimark<sup>10</sup>, Tatiana I. Romantsova<sup>11</sup>, Liudmila A. Ruiatkina<sup>12</sup>, Liudmila A. Suplotova<sup>13</sup>, Yury Sh. Khalimov<sup>14</sup>, Yury I. Yashkov<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

<sup>6</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>7</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>8</sup>Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

<sup>9</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

<sup>10</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

<sup>11</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>12</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

<sup>13</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

<sup>14</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>15</sup>Endosurgery and Lithotripsy Center, Moscow, Russia

**Keywords:** obesity, clinical guidelines

**For citation:** Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV, Komshilova KA, Andreeva EN, Antsiferov MB, Biriukova EV, Bordan NS, Vagapova GR, Volkova AR, Volkova NI, Volynkina AP, Dzgoeva FK, Kiseleva TP, Neimark AE, Romantsova TI, Ruiatkina LA, Suplotova LA, Khalimov IuSh, Yashkov IuI. Obesity. Clinical guidelines. Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 311–325. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832

**Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем:** E66.0, E66.1, E66.2, E66.8, E66.9

**Год утверждения (частота пересмотра):** 2020

**Возрастная категория:** взрослые

**Год окончания действия:** 2022

**ID:** 28

**Разработчик клинической рекомендации:**

• Российская ассоциация эндокринологов

• Общество бариатрических хирургов

**Одобрено** Научно-практическим советом Минздрава России

**Анциферов Михаил Борисович** – д-р мед. наук, проф., гл. внештатный специалист-эндокринолог, глав. врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ»

**Бирюкова Елена Валерьевна** – д-р мед. наук, проф., каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

**Бордан Наталья Семеновна** – канд. мед. наук, бариатрический хирург, АО ИПХиК

**Вагапова Гульнар Рифатовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Волкова Анна Ральфовна** – д-р мед. наук, доц. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

**Волкова Наталья Ивановна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО РостГМУ

**Волюнкина Анна Петровна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии и эндокринологии, глав. врач Профессорской клиники ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»

**Mikhail B. Antsiferov** – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinological Dispensary

**Elena V. Biriukova** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Natalia S. Bordan** – Cand. Sci. (Med.), Institute of Plastic Surgery and Cosmetology

**Gulnar R. Vagapova** – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Anna R. Volkova** – D. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

**Natalia I. Volkova** – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University

**Anna P. Volynkina** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University

## Оглавление

### Список сокращений

#### Термины и определения

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)
  - 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
  - 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
  - 1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
  - 1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
  - 1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
  - 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или

состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

- 2.1. Жалобы и анамнез
- 2.2. Физикальное обследование
- 2.3. Лабораторные диагностические исследования
- 2.4. Инструментальные диагностические исследования
- 2.5. Иные диагностические исследования
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
  - 3.1. Консервативное лечение
  - 3.2. Хирургическое лечение
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
6. Организация оказания медицинской помощи

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Критерии оценки качества медицинской помощи

Литература

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение В. Информация для пациента

Приложение Г1–ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, введенные в клинических рекомендациях

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

**Дзгоева Фатима Хаджимуратовна** – канд. мед. наук, доц. каф. диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», врач-эндокринолог, диетолог. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0533-7652

**Киселева Татьяна Петровна** – д-р мед. наук, проф., гл. внештатный специалист-эндокринолог УФО, проф. каф. факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО УГМУ

**Неймарк Александр Евгеньевич** – канд. мед. наук, зав. НИЛ хирургии метаболических нарушений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0003-4925-0126

**Романцова Татьяна Ивановна** – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Руюткина Людмила Александровна** – д-р мед. наук, проф., каф. неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ

**Суплотова Людмила Александровна** – д-р мед. наук, проф., зав. курсом эндокринологии каф. терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», гл. эндокринолог Тюменской области

**Халимов Юрий Шавкатович** – д-р мед. наук, проф., нач. каф. военно-полевой терапии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», гл. эндокринолог комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

**Яшков Юрий Иванович** – д-р мед. наук, проф., рук. службы «Хирургия ожирения» АО ЦЭЛТ. ORCID: 0000-0001-6592-1036

**Fatima Kh. Dzgoeva** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0533-7652

**Tatiana P. Kiseleva** – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University

**Aleksandr E. Neimark** – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0003-4925-0126

**Tatiana I. Romantsova** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Liudmila A. Ruiatkina** – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University

**Liudmila A. Suplotova** – D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University

**Yury Sh. Khalimov** – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy

**Yury I. Yashkov** – D. Sci. (Med.), Prof., Endosurgery and Lithotripsy Center. ORCID: 0000-0001-6592-1036

## Термины и определения

**Индекс массы тела (ИМТ)** используется для диагностики избыточной массы тела и ожирения, а также для оценки его степени (масса тела в килограммах, деленная на квадрат роста в метрах,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

**Морбидное ожирение** – это ожирение с  $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг}/\text{м}^2$  при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением; ожирение с  $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$  вне зависимости от осложнений.

## 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

### 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

**Ожирение** – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1].

### 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ожирение является многофакторным заболеванием, в формировании которого, помимо дисбаланса между потреблением и расходом энергии, участвуют различные нейрогуморальные механизмы и факторы внешней среды [1, 2]. Высококалорийное питание и малоподвижный образ жизни занимают важнейшее место среди причин развития ожирения [3]. Доказано, что ИМТ зависит от наследственных факторов на 40–70%, идентифицировано множество генов, кодирующих работу тех или иных звеньев регуляции массы тела и обмена веществ [4–6]. В то же время высокие темпы распространения ожирения за последние 30 лет в основном связаны с культурными и экологическими изменениями. Высококалорийная диета, увеличение размера порций, нарушенный суточный ритм приема пищи, малоподвижный образ жизни, хронический стресс, а также все более часто диагностируемые расстройства пищевого поведения являются основными факторами, способствующими развитию ожирения [7], т.е. наследственная предрасположенность к развитию ожирения реализуется под воздействием указанных факторов.

Доказано, что в патогенезе ожирения важную роль играют как гормональные и нейротрансмиттерные нарушения в работе оси «кишечник – головной мозг», так и кишечная микробиота, количественные и качественные изменения состава которой могут приводить к развитию бактериальной эндотоксемии [8]. Перечисленные факторы способствуют структурным изменениям жировой ткани (гипертрофии и гиперплазии адипоцитов, развитию хронического воспаления) и изменению ее секреторной функции (например, в продукции адипокинов) [9]. В свою очередь, хроническое воспаление жировой ткани лежит в основе патогенеза инсулинорезистентности [10]. Роль термогенеза бурой жировой ткани и ее вклад в расходование энергии исследуются главным образом с позиции разработки стратегий по стимуляции роста и активации бурых адипоцитов в качестве профилактической и лечебной меры для контроля массы тела при ожирении [11, 12].

Ожирение может быть самостоятельным заболеванием либо синдромом, развивающимся при других заболеваниях. Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения являются актуальной проблемой современной медицины, поскольку приводят к развитию целого ряда тяжелых заболеваний [13–15]. Наиболее значимыми из них являются СД 2, ССЗ, онкологические заболевания, остеоартрозы и др.

ССЗ занимают лидирующее место среди причин смертности в развитых и многих развивающихся странах. Показано, что ключевую роль в развитии факторов риска ССЗ (дислипидемии, артериальной гипертензии – АГ, нарушенный углеводный обмен) играет абдоминальное ожирение, которое является самостоятельным фактором риска развития СД 2 и ССЗ [16].

Данные клинические рекомендации посвящены первичному ожирению. Патогенез, эпидемиология, особенности клинической картины и лечения вторичного ожирения, когда оно является симптомом какого-либо другого заболевания, рассматриваются в соответствующих клинических рекомендациях и источниках литературы.

### 1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ожирение является одной из ведущих причин инвалидности и смертности во всем мире и затрагивает не только взрослых, но и детей и подростков. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых (от 18 лет и старше) имели избыточную массу тела. Из них более 650 млн страдали ожирением. Распространенность ожирения среди мужчин составляла 11%, среди женщин – 15% [17]. По прогнозам к 2030 г. 60% населения мира могут иметь избыточную массу тела или ожирение, если тенденции заболеваемости ожирением сохранятся [18]. В Российской Федерации на 2016 г. доля лиц с избыточной массой тела составила 62,0%, с ожирением – 26,2% [19]. Наличие ожирения имеет важные последствия для заболеваемости, качества жизни, инвалидизации и смертности и влечет за собой более высокий риск развития СД 2, ССЗ, некоторых форм рака, остеоартрита и других патологий [13–15].

### 1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E66.0. Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов.

E66.1. Ожирение, вызванное приемом лекарственных средств.

E66.2. Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией.

E66.8. Другие формы ожирения.

E66.9. Ожирение неуточненное.

### 1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Согласно этиологическому принципу ожирение классифицируется [20]:

- на первичное (экзогенно-конституциональное, алиментарное) ожирение;
- вторичное (симптоматическое) ожирение, в структуре которого выделяют:
  - ожирение с установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением);
  - церебральное ожирение (адипозогенное ожирение, синдром Пехкранца–Бабинского–Фрелиха) вследствие опухолей головного мозга, диссеминации системных поражений и инфекционных заболеваний, психических заболеваний;
  - ожирение вследствие эндокринопатий: заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, гипотиреозное, гипоовариальное;
  - ятрогенное ожирение на фоне приема лекарственных препаратов, способствующих увеличению массы тела.



Таблица 1. Классификация ожирения по ИМТ (Всемирная организация здравоохранения, 1997) [1]

Масса тела	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение 1-й степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение 2-й степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение 3-й степени	≥40	Чрезвычайно высокий

Таблица 2. Классификация ожирения по стадиям [21]

Диагноз	Антропометрические данные	Клинические данные
Избыточная масса тела	ИМТ≥25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup>	Нет осложнений, связанных с ожирением
Ожирение стадии 0	ИМТ≥30,0 кг/м <sup>2</sup>	Нет осложнений, связанных с ожирением
Ожирение I стадии	ИМТ≥25,0 кг/м <sup>2</sup>	Имеется одно или несколько осложнений средней тяжести, связанных с ожирением
Ожирение II стадии	ИМТ≥25,0 кг/м <sup>2</sup>	Имеется одно или несколько тяжелых осложнений, связанных с ожирением

**Комментарии.** Наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний, течение которых напрямую ассоциировано с ожирением (например, СД 2, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром обструктивного апноэ сна – СОАС и т.д.), и их тяжесть определяют стадию ожирения и, соответственно, выбор терапии. Целью лечения избыточной массы тела и ожирения I стадии является предотвращение дальнейшей прибавки массы тела и развития осложнений. Поэтому при избыточной массе тела акцент ставится на модификацию образа жизни (здоровое питание с ограничением калорийности суточного рациона и расширение физической активности). При ожирении стадии 0 к вышеперечисленным стратегиям возможно добавление интенсивной поведенческой терапии. При ожирении I стадии с целью снижения массы тела и улучшения течения сопряженных с ним заболеваний помимо перечисленных рекомендаций возможно использование фармакотерапии (при ИМТ≥27 кг/м<sup>2</sup>). При ожирении II стадии с целью более интенсивной потери массы тела и лечения имеющихся осложнений в том числе предлагается рассмотреть возможность проведения бариатрических операций.

### 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина при ожирении определяется собственно увеличенной массой тела и наличием коморбидных заболеваний, течение которых напрямую зависит от массы тела. Такие симптомы и жалобы, как повышение артериального давления (АД), головные боли, повышенное потоотделение, одышка при физической нагрузке и в покое, храп во сне, нарушение менструального цикла у женщин, снижение потенции у мужчин и т.д., обусловлены ассоциированными с ожирением заболеваниями.

## 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

**Критерии установления диагноза:** на основании данных физикального обследования – значение ИМТ≥30 кг/м<sup>2</sup>.

- Для диагностики избыточной массы тела, диагностики ожирения и оценки его степени **рекомендуются** измерение массы тела, роста и определение ИМТ [1, 22–28].

**Уровень убедительности рекомендаций – УУР С (уровень достоверности доказательств – УДД 4).**

- Для диагностики абдоминального (висцерального) ожирения рекомендуется измерение окружности талии (ОТ): ОТ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин является диагностическим критерием абдоминального ожирения [1, 29–34].

УУР С (УДД 4).

**Комментарии.** Накопление интраабдоминального жира связано с более высоким риском метаболических заболеваний и ССЗ. Косвенным маркером центрального ожирения (также известного как висцеральное, андройдное) является ОТ у европейской расы ≥94 см у мужчин и ≥80 см у небеременных женщин. ОТ измеряется по средне-подмышечной линии на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем последнего ребра.

### 2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется** при сборе анамнеза уточнить длительность заболевания, особенности питания и образа жизни пациента, выполнить расчет суточной энергетической ценности с учетом физиологической массы тела и физических нагрузок, выяснить, предпринимал ли пациент ранее попытки снижения массы тела, принимал ли пациент лекарственные средства для лечения ожирения [1, 2, 5–7, 14, 35].

УУР С (УДД 5).

- Рекомендуется** выяснить, отмечалось ли ранее повышение АД, принимает ли пациент гипотензивные препараты; были ли в анамнезе инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения [36, 37].

УУР А (УДД 2).

- Рекомендуется** уточнить наличие клинических проявлений СОАС: храпа и остановок дыхания во сне, утренних головных болей, частых ночных пробуждений, сухости во рту после пробуждения, дневной сонливости [38, 39].

УУР С (УДД 4).

- При сборе анамнеза **рекомендуется** обратить внимание на наличие желчнокаменной болезни, панкреатита, перенесенного вирусного гепатита [40, 41].

УУР С (УДД 5).

- При сборе анамнеза **рекомендуется** уточнить регулярность менструального цикла у женщин и наличие эректильной дисфункции у мужчин [42].

УУР А (УДД 2).

### 2.2. Физикальное обследование

- При осмотре кожных покровов **рекомендуется** обратить внимание на наличие стрий, участков гиперпигментации кожи, характер оволосения [7, 10, 14, 43–45].

УУР С (УДД 5).

- Рекомендуется измерение АД с использованием манжеты, размер которой должен соответствовать окружности плеча пациента, и частоты сердечных сокращений [36, 37, 46, 47].

УУР С (УДД 5).

### 2.3. Лабораторные диагностические исследования

- С целью исключения эндокринных причин ожирения **рекомендуется** всем пациентам проводить исследова-

ние уровня тиреотропного гормона в крови, исключить гиперкортицизм и гиперпролактинемия в соответствии с общепринятыми рекомендациями по их диагностике [43, 48–55].

УУР С (УДД 5).

**Комментарии.** Для исключения гиперкортицизма может использоваться один из нижеперечисленных тестов: исследование уровня свободного кортизола в моче (суточный анализ), ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, исследование уровня свободного кортизола в слюне вечером [43].

• С целью диагностики нарушений углеводного обмена всем пациентам **рекомендуется** обследование для выявления нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе и СД 2 в соответствии с общепринятыми рекомендациями по их диагностике, включая, при необходимости, оральный глюкозотолерантный тест [56].

УУР С (УДД 5).

**Комментарии.** Диагностика предиабета и СД 2 проводится на основании результатов орального глюкозотолерантного теста и/или исследования уровня гликированного гемоглобина в крови. Определение уровня базального и стимулированного иммунореактивного инсулина нецелесообразно в связи с высокой вариабельностью и низкой информативностью данного теста.

• Всем пациентам **рекомендуется** проведение анализа крови биохимического общетерапевтического с исследованием уровней общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, свободного и связанного билирубина с целью диагностики метаболических нарушений [13–16, 57].

УУР В (УДД 2).

• При наличии жалоб и клинических симптомов гипогонадизма **рекомендуется** исследование уровней общего и свободного тестостерона, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормона, глобулина, связывающего половые стероиды, для дифференциальной диагностики форм гипогонадизма [42].

УУР А (УДД 2).

• Пациентам с ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup> **рекомендуется** исследование уровня паратиреоидного гормона в крови и 25-гидрокситамина D для оценки обеспеченности витамином D и диагностики вторичного гиперпаратиреоза [58–61].

УУР С (УДД 4).

#### 2.4. Инструментальные диагностические исследования

• Всем пациентам **рекомендуется** проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости с целью диагностики желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени [14, 40, 41, 62, 63].

УУР В (УДД 2).

• При наличии клинических проявлений СОАС **рекомендуется** проведение ночной пульсоксиметрии, по показаниям – полисомнографии [64].

УУР В (УДД 5).

• Для обследования пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) **рекомендуется** регистрация электрокардиограммы и/или эхокардиографии [14, 65–67].

УУР С (УДД 5).

#### 2.5. Иные диагностические исследования

• Пациентам, являющимся кандидатами на хирургическое лечение, рекомендуется консультация следующих

специалистов, имеющих опыт работы в бариатрической хирургии: врача-эндокринолога, врача-хирурга, врача-терапевта/врача-кардиолога, врача-диетолога, врача-психиатра, при необходимости – других специалистов [68–75].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам с ожирением, готовящимся к бариатрической операции, рекомендуется дуплексное сканирование вен нижних конечностей [76].

УУР С (УДД 5).

• Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется использование контрацепции на этапе подготовки к операции и в течение 12–24 мес после операции [77, 78].

УУР С (УДД 4).

• Проведение эзофагогастроскопии, микробиологического (культурального) исследования биоптата стенки желудка на *Helicobacter pylori*, определение ДНК *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка методом полимеразной цепной реакции рекомендуются для назначения превентивной терапии перед хирургическим лечением ожирения [79].

УУР С (УДД 4).

### 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

#### 3.1. Консервативное лечение

Снижение массы тела показано всем пациентам, имеющим ожирение, а также пациентам с избыточной массой тела и наличием одного и более факторов риска ССЗ или с наличием сопутствующих заболеваний, течение которых ассоциировано с ожирением. Пациентам с избыточной массой тела, у которых нет сопутствующих заболеваний, течение которых ассоциировано с ожирением, или факторов риска ССЗ, рекомендуется не допускать дальнейшего увеличения массы тела. Целями лечения ожирения являются снижение массы тела до такого уровня, при котором достигаются максимально возможное уменьшение риска для здоровья и улучшение течения заболеваний, ассоциированных с ожирением; поддержание достигнутого результата; улучшение качества жизни больных.

• **Рекомендуется** снижение массы тела на 5–10% за 3–6 мес терапии и удержание результата в течение года, что позволяет уменьшить риски для здоровья, а также улучшить течение заболеваний, ассоциированных с ожирением. Большую (15–20% и более) потерю массы тела можно рекомендовать для пациентов с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> при наличии коморбидных заболеваний [80–86].

УУР С (УДД 5).

**Комментарии.** С учетом того, что ожирение является хроническим заболеванием, контроль над ним необходимо осуществлять на протяжении всей жизни под постоянным наблюдением для предотвращения восстановления потерянной массы тела, а также для мониторинга рисков коморбидных заболеваний или их лечения (например, СД 2, ССЗ).

#### 3.1.1. Немедикаментозная терапия

• Немедикаментозная терапия (изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок) является основой лечения ожирения и **рекомендуется** как первый, обязательный и постоянный этап лечения ожирения [80, 86–88].

УУР В (УДД 2).

• Для снижения массы тела рекомендуется гипокалорийная диета (дефицит 500–700 ккал от физиологической

потребности с учетом массы тела, возраста и пола), сбалансированная по пищевым ингредиентам; на этапе поддержания достигнутой массы тела – сбалансированная по пищевым ингредиентам эукалорийная диета. Голодание не рекомендуется в связи с отсутствием данных о его эффективности и безопасности в лечении ожирения в долгосрочном прогнозе [89–93].

#### УУР А (УДД 2).

**Комментарии.** Снижение калорийности питания на 500–1000 ккал/сут от расчетного приводит к уменьшению массы тела на 0,5–1,0 кг/нед. Такие темпы снижения массы тела сохраняются в течение 3–6 мес. В дальнейшем умеренное снижение массы тела приводит к уменьшению энергозатрат на 16 ккал/кг в сутки у мужчин и на 12 ккал/кг в сутки у женщин за счет уменьшения тощей массы, в результате чего потеря массы тела приостанавливается. Большинство разных типов диет являются равноэффективными при соблюдении принципа ограничения общей калорийности рациона. Основной предиктор успеха диеты – систематическое следование данной диете.

- **Рекомендуется** терапевтическое обучение пациентов, направленное на изменение образа жизни, квалифицированным медицинским специалистом по структурированной программе в групповом или индивидуальном порядке [94–96].

#### УУР С (УДД 3).

- Физическая активность **рекомендуется** как неотъемлемая часть лечения ожирения и поддержания достигнутой в процессе лечения массы тела. Всем лицам с избыточной массой тела и ожирением показаны регулярные аэробные физические упражнения продолжительностью не менее 150 мин/нед [97–101].

#### УУР В (УДД 2).

**Комментарии.** Увеличение физической активности уменьшает количество висцерального жира и увеличивает мышечную массу, в то же время ослабляя вызванную потерей массы тела снижение расхода энергии в покое, снижает АД, повышает толерантность к глюкозе, чувствительность к инсулину, улучшает липидный профиль, положительно влияет на длительное поддержание массы тела. Увеличение уровня физической активности (преимущественно аэробной)  $\geq 150$  мин/нед (что эквивалентно  $\geq 30$  мин в большинство из дней) рекомендовано на этапе снижения массы тела; более интенсивные физические нагрузки (от 200 до 300 мин/нед) могут быть рекомендованы для удержания массы тела в долгосрочной перспективе. Комбинированное изменение образа жизни (изменение питания в дополнение к физическим упражнениям) приводит к более значимому снижению массы тела по сравнению с «монотерапией» (диетой или физическими нагрузками).

### 3.1.2. Медикаментозная терапия

- Назначение препаратов, зарегистрированных в качестве лекарственных средств для лечения ожирения, рекомендовано пациентам, которые не могут достичь клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов лечения и/или на этапе удержания достигнутого результата. При этом в случае средней или тяжелой стадии течения ожирения при наличии хотя бы одного осложнения, ассоциированного с ожирением, назначение фармакотерапии показано сразу на фоне немедикаментозных методов лечения [2, 4, 14, 15].

#### УУР С (УДД 5).

- Назначение лекарственных средств для терапии ожирения рекомендовано при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или при ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний [2, 4, 14, 15].

#### УУР С (УДД 5).

- Оценку эффективности лекарственной терапии ожирения рекомендуется проводить спустя 3 мес после начала лечения. Неэффективным может считаться снижение массы тела менее чем на 5% от исходной в течение 3 мес [2, 4, 14, 15].

#### УУР С (УДД 5).

- Оценку безопасности терапии рекомендуется проводить спустя 1–3 мес от момента назначения препарата и не реже, чем раз в 3 мес в дальнейшем [2, 4, 14, 15].

#### УУР С (УДД 5).

- Лечение заболеваний, ассоциированных с ожирением, проводится в рамках соответствующих стандартов в соответствии с клиническими рекомендациями. При этом рекомендуется назначение лекарственных препаратов, не влияющих на массу тела, или лекарственных препаратов, способствующих ее снижению [2, 4, 14, 15, 102].

#### УУР С (УДД 3).

- Не рекомендуется назначение пищевых добавок или биологически активных добавок в связи с отсутствием данных об их эффективности и безопасности в лечении ожирения [92, 93, 101–105].

#### УУР С (УДД 5).

- При наличии клинически и лабораторно диагностированного гипогонадизма у мужчин с ожирением при отсутствии противопоказаний рекомендуется к рассмотрению тестостерон-заместительная терапия, если при осуществлении попыток не происходит снижение массы тела или при снижении массы тела не происходит восстановление эугонадного статуса мужчины [88].

#### УУР С (УДД 5).

В настоящее время на территории РФ зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения: орлистат, сибутрамин, лираглутид.

- **Орлистат (A08AB01)** – препарат для лечения ожирения периферического действия, **рекомендуется** пациентам с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний в дозе 120 мг 3 раза в сутки во время еды или не позже часа после нее для снижения массы тела. Разрешенная максимальная длительность лечения составляет 4 года [67, 85, 88, 104, 106–110].

#### УУР А (УДД 1).

**Комментарии.** Орлистат, будучи специфическим, длительно действующим ингибитором желудочно-кишечной липазы, оказывает терапевтический эффект в пределах желудочно-кишечного тракта (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. Если прием пищи пропускают или пища не содержит жира, то прием препарата можно пропустить. Применение орлистата у больных ожирением позволяет существенно улучшить профиль факторов риска СД 2, ССЗ и других заболеваний, ассоциированных с ожирением, что может благоприятно влиять на прогноз жизни у этой категории больных. Данные, позволяющих судить о влиянии орлистата на общую смертность при смертности от ССЗ, в настоящее время нет. Важным преимуществом препарата являются его периферическое действие только в пределах ЖКТ и отсутствие системных эффектов. Орлистат противопоказан при острых панкреатитах и заболеваниях, сопровождающихся диареей, синдромом хронической мальабсорбции, холестазом. Орлистат повышает вероятность образования камней в желчном пузыре, однако рациональное потребление жиров не приводит к снижению моторики желчного пузыря. С учетом механизма действия к числу побочных



эффектов препарата относятся жирный стул, маслянистые выделения из прямой кишки, императивные позывы на дефекацию, учащение дефекации и недержание кала, боли в животе, выделение газов с некоторым количеством отделяемого. Выраженность и продолжительность побочных эффектов напрямую зависят от приверженности пациентов лечению и соблюдения рекомендаций по ограничению жиров в пище. Если рекомендованы поливитамины, их следует принимать не ранее чем через 2 ч после приема орлистата или перед сном.

- **Сибутрамин (A08AA10)** – препарат для лечения ожирения центрального действия, **рекомендуется** пациентам с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний; в качестве начальной дозы сибутрамина, в том числе сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая, **рекомендуется** 10 мг утром, ежедневно, независимо от приема пищи. Если масса тела за первый месяц лечения снизилась менее чем на 2 кг, **рекомендуется** увеличить дозу до 15 мг сибутрамина при условии хорошей его переносимости. Если за 3 мес приема масса тела уменьшилась менее чем на 5% от исходной, лечение считается неэффективным. Разрешенная максимальная длительность лечения составляет 1 год [67, 85, 88, 104, 111–113].

#### УУР А (УДД 1).

**Комментарии.** Сибутрамин, будучи ингибитором обратного захвата серотонина, норадреналина и, в меньшей степени, допамина, в синапсах центральной нервной системы, в том числе в комбинации с микрокристаллической целлюлозой, имеет двойной механизм действия: с одной стороны, он ускоряет чувство насыщения, снижая количество потребляемой пищи, с другой – увеличивает энергозатраты организма, что в совокупности приводит к отрицательному балансу энергии. Сибутрамин обеспечивает эффективное снижение массы тела вне зависимости от пола, возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Чем выше исходный ИМТ, тем более интенсивного снижения массы тела можно ожидать. Сибутрамин обеспечивает эффективную и устойчивую потерю массы тела, улучшает метаболические показатели: достоверно снижает уровень триглицеридов, ОХС, ЛПНП, увеличивает количество антиатерогенных ЛПВП, уменьшает содержание мочевой кислоты в плазме крови, снижает уровень гликированного гемоглобина. Лечение ожирения сибутрамином требует обязательного врачебного наблюдения. Контроль АД и пульса необходим у всех больных до начала лечения, далее с 1 по 3-й месяц лечения – каждые 2 нед, с 4 по 6-й месяц – ежемесячно, с 6 по 12-й месяц – каждые 3 мес. Препарат отменяют при двукратном учащении пульса более чем на 10 уд/мин, повышении АД более чем на 10 мм рт. ст., а также в случае, если оно при двух повторных измерениях превышает 140/90 мм рт. ст. при ранее компенсированной АГ. Препарат не может быть назначен пациентам с неконтролируемой АГ (АД > 145/90 мм рт. ст.), ИБС, декомпенсацией ХСН, нарушением ритма сердца, цереброваскулярными заболеваниями (инсультом, транзиторными нарушениями мозгового кровообращения), окклюзионными заболеваниями периферических артерий, возрасте старше 65 лет, при тяжелых поражениях печени и почек, которые могут встречаться при ожирении, в случае одновременного приема или спустя менее 2 нед после отмены ингибиторов моноаминоксидазы или других препаратов, действующих на центральную нервную систему (в том числе антидепрессантов), при серьезных нарушениях питания и психических заболеваниях, тиреотоксикозе, феохромоцитоме, закрытоугольной глаукоме, доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Такие побочные действия, как тошнота, потеря аппетита, запор, сухость во рту, изменение вкуса, бессонница, головная боль, возбуждение, потливость обычно слабо выражены, отмечаются лишь в начале лечения, имеют

преходящий характер и, как правило, не требуют отмены терапии.

- **Сибутрамин (A08AA10)**, препарат для лечения ожирения центрального действия, в комбинации с метформином (A10BA02), гипогликемическим препаратом, за исключением инсулинов, **рекомендуется** пациентам с ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> и более в сочетании с СД 2 и дислипидемией, а также с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития СД 2 для снижения массы тела. **Рекомендуется** принимать препарат в начальной дозе: 1 таблетка, содержащая 10 мг сибутрамина и 850 мг метформина в сутки. Препарат следует принимать утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости, как натощак, так и в сочетании с приемом пищи. Если в течение 4 нед от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 5% и более, то доза увеличивается до 15 мг сибутрамина + 850 мг метформина. Лечение не должно продолжаться более 3 мес у пациентов, которым не удалось за этот период добиться снижения массы тела на 5% от исходного уровня. Длительность лечения не более 1 года [80, 112–114].

#### УУР В (УДД 2).

**Комментарии.** Совместное применение сибутрамина с метформином повышает терапевтическую эффективность используемой комбинации у пациентов с избыточной массой тела и нарушениями углеводного обмена. Препарат не следует принимать при наличии диабетического кетоацидоза, нарушении функции печени и почек (клиренс креатинина менее 45 мл/мин), а также при наличии противопоказаний к приему сибутрамина. Во время приема препарата следует избегать прием алкоголя, а также лекарственных средств, содержащих этанол.

- **Лираглутид (A10VJ02)** – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1, **рекомендуется** пациентам с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний; 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/сут). При отсутствии снижения массы тела на 5% и более от исходной за 3 мес применения лираглутида в суточной дозе 3,0 мг лечение прекращают [115–119].

#### УУР В (УДД 2).

**Комментарии.** Лираглутид регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. Лираглутид не увеличивает 24-часовой расход энергии. Лираглутид 3,0 мг обеспечивает эффективную и устойчивую потерю массы тела, положительно влияет на динамику кардио-метаболических факторов риска на фоне снижения массы тела. 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 и благоприятным профилем безопасности и переносимости. Препарат противопоказан при медуллярном раке щитовидной железы в анамнезе, в том числе семейном, множественной эндокринной неоплазии 2-го типа, тяжелой депрессии, суицидальных мыслях или поведении, в том числе в анамнезе, почечной и печеночной недостаточности тяжелой степени, ХСН IV функционального класса в соответствии с классификацией NYHA, у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет. Применение лираглутида у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и диабетическим



парезом желудка не рекомендуется, поскольку оно связано с транзиторными нежелательными реакциями со стороны ЖКТ, включая тошноту, рвоту и диарею. С осторожностью применяют препарат у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, заболеваниями щитовидной железы и наличием острого панкреатита в анамнезе.

- При наличии у пациента с ожирением нарушений углеводного обмена, в том числе состояний, ассоциированных с инсулинорезистентностью (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе), с целью снижения риска развития СД 2 или увеличения периода до его манифестации рекомендуется назначение метформина, лираглутида или комбинации метформина и сибутрамина, в том числе фиксированной [80, 112–114, 116].

УУР В (УДД 2).

### 3.2. Хирургическое лечение

- Хирургическое лечение **рекомендуется** пациентам с морбидным ожирением в возрасте 18–60 лет при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий при ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup> (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и при ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup> и наличии тяжелых заболеваний (СД 2, заболевания суставов, СОАС), на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела [14, 15, 20, 29–31, 68–70, 120–124].

УУР В (УДД 2).

**Комментарии.** Потеря массы тела, достигнутая посредством интенсивного лечения непосредственно во время подготовки к бариатрической операции, и снижение ИМТ < 35 кг/м<sup>2</sup> не является противопоказанием для операции. Бариатрическая хирургия также показана тем пациентам, которым удалось снизить массу тела консервативными методами, но они не смогли долгосрочно удерживать полученный результат и начали вновь набирать массу тела (даже в случае, если ИМТ не достиг 35 кг/м<sup>2</sup>) [121]. Как правило, кандидатами на проведение бариатрических операций являются пациенты в возрасте от 18 до 60 лет, однако вопрос о показаниях к операции может рассматриваться и в других возрастных группах [125–132].

- Хирургическое лечение ожирения **не рекомендуется** при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, беременности, онкологических заболеваниях, продолжительность ремиссии которых после лечения составляет менее 5 лет, психических расстройствах: тяжелых депрессиях, психозах (в том числе хронических), злоупотреблении психоактивными веществами (алкоголем, наркотическими и иными психотропными), некоторых видах расстройств личности (психопатиях), заболеваниях, угрожающих жизни в ближайшее время, тяжелых необратимых изменениях со стороны жизненно важных органов (ХСН III–IV функциональных классов, печеночной, почечной недостаточности и др.) [68, 69, 71–76, 88, 121].

УУР С (УДД 5).

**Комментарии.** Бариатрическая операция может проводиться после проведения курса противоязвенной терапии и подтверждения заживления эрозий/язв после проведенного лечения.

- Рекомендовано выполнение следующих операций: лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка, продольная резекция желудка, гастрощунтирование, а также билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки [68, 120, 121, 124].

УУР В (УДД 2).

**Комментарии.** При выборе того или иного вида бариатрической операции рекомендуется учитывать возраст пациента, степень ожирения, наличие тех или иных коморбидных и сопутствующих заболеваний, риск оператив-

ного вмешательства и возможность постоянного регулярного наблюдения в послеоперационном периоде.

### 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Специальные методы реабилитации не предусмотрены.

### 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Пациентам, достигшим клинически значимого снижения массы тела ( $\geq 5\%$  от исходной), рекомендуется удержание массы тела в течение 1–2 лет [80–86].

УУР В (УДД 2).

- На этапе удержания массы тела рекомендуются ежемесячное консультирование со специалистом (очное или дистанционное), регулярный контроль массы тела (взвешивание не реже 1 раза в неделю), сохранение или расширение режима аэробных физических нагрузок, эукалорийное сбалансированное питание [4, 20, 67, 83, 85, 87–93].

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам, перенесшим хирургическое лечение ожирения, в раннем послеоперационном периоде рекомендуется профилактика тромбозомболических осложнений (активизация больных с первых часов после операции, эластическая компрессия нижних конечностей) [68, 76, 121].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с ожирением, страдающим СД 2, в первые дни после операции рекомендуется контроль гликемии не реже 4 раз в сутки, при необходимости – коррекция сахароснижающей терапии [133–148].

УУР С (УДД 4).

**Комментарии.** У больных с ожирением в сочетании с СД 2 после хирургического вмешательства вопрос об отмене/снижении дозы пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина рекомендуется решать в индивидуальном порядке. Пациентам, у которых после операции гликемия не снижается до целевых показателей, рекомендуется продолжение соответствующей терапии [147, 148].

- Всем пациентам после бариатрических операций рекомендуется восполнение дефицита витаминов, микро- и макроэлементов под контролем лабораторных показателей [149–153].

УУР С (УДД 4).

**Комментарии.** Несмотря на рекомендованный прием поливитаминов (А11ВА), более чем 60% больных после бариатрических операций требуется дополнительное назначение одной или нескольких специфических добавок. Для выявления наиболее частых проявлений витаминной и микронутриентной недостаточности рекомендуется контроль следующих показателей: витамина В<sub>12</sub>, железа, фолиевой кислоты, кальция, витамина D, тиамина, меди и цинка [150–152].

### 6. Организация оказания медицинской помощи

Госпитализация плановая. Помощь стационарная/дневной стационар.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию (дневной стационар, стационарно):

- 1) прогрессирующее нарастание массы тела, ухудшение течения коморбидных заболеваний и/или декомпенсация метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением (СД 2, ССЗ, СОАС и др.);
- 2) проведение бариатрических операций и подготовка к ним;
- 3) декомпенсация метаболических нарушений после бариатрических операций.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) снижение массы тела;
- 2) улучшение течения коморбидных заболеваний и/или компенсация метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением.

## 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительной информации, влияющей на течение и исход заболевания/состояния, нет.

Критерии оценки качества медицинской помощи		
Критерии качества	УУР	УДД
1. Выполнен сбор анамнеза и жалоб в эндокринологии	В	3
2. Выполнено визуальное исследование в эндокринологии	В	3
3. Выполнено измерение антропометрических показателей: масса тела, рост, ОТ, расчет ИМТ	В	3
4. Выполнен расчет суточной энергетической ценности с учетом физиологической массы тела и физических нагрузок	В	3
5. Проведено измерение АД, частоты сердечных сокращений	А	2
6. Выполнено исследование биохимических показателей: глюкоза, ОХС, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, мочевая кислота	А	2
7. Проведена диагностика нарушений углеводного обмена (оральный глюкозотолерантный тест с оценкой глюкозы сыворотки крови, глюкозы сыворотки крови, 2 ч после нагрузки и/или исследование уровня гликированного гемоглобина крови)	А	2
8. Проведено обследование для исключения эндокринного генеза ожирения: гормональный анализ крови на тиреотропный гормон, пролактин, один из тестов (суточная экскреция свободного кортизола с мочой и/или ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона и/или оценка уровня кортизола в слюне)	С	5
9. Проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости	В	2
10. Проведено кардиологическое обследование: электрокардиография и/или эхокардиография	С	5
11. Проведено терапевтическое обучение пациента, направленное на изменение образа жизни, квалифицированным медицинским специалистом по структурированной программе в групповом или индивидуальном порядке	С	3
12. Проведено измерение массы тела	С	4
13. Выполнено назначение лекарственных средств для терапии ожирения или избыточной массы тела при наличии показаний	В	2

## Литература/References

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1997.
2. Biddle S, García Bengoechea E, Pedisic Z, et al. Screen Time, Other Sedentary Behaviours, and Obesity Risk in Adults: A Review of Reviews. *Curr Obes Rep*. 2017;6(2):134-47.
3. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4):571-9.
4. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(3):254-66.
5. Yeo G, Heisler L. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci*. 2012;15(10):1343-9.
6. Lam D, Garfield A, Marston O, et al. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;97(1):84-91.
7. Campbell E, Franks A, Joseph P. Adolescent obesity in the past decade: A systematic review of genetics and determinants of food choice. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2019;31(6):344-51.
8. Zhi C, Huang J, Wang J, et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; Jul 31. DOI:10.1007/s10096-019-03623-x
9. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116:1784-92.
10. Bastard J, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(1):4-12.
11. Montanari T, Poščić N, Colitti M. Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. *Obes Rev*. 2017;18(5):495-513.
12. Fernández-Verdejo R, Marlatt K, Ravussin E, Galgani J. Contribution of brown adipose tissue to human energy metabolism. *Mol Aspects Med*. 2019; Jul 16. DOI:10.1016/j.mam.2019.07.003
13. Must A, Spadano J, Coakley E, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282:1523-9.
14. Guh D, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.
15. Lenz M, Richter T, Muhlhauser I. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106:641-8.
16. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
17. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
18. Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7.
19. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12
20. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2004; с. 16-21 [Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects. Edited by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. Moscow: Medical Information Agency, 2004; p. 16-21 (in Russian)].
21. Garvey W, Garber A, Mechanick J, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the 2014 Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease. *Endocr Pract*. 2014;20:977-89.
22. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization, 1995; p. 329.
23. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA*. 1994;272:205-11.
24. Swinburn BA, Craig PL, Daniel R, Dent DP, Strauss BJ. Body composition differences between Polynesians and Caucasians assessed by bioelectrical impedance. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20:889-94.
25. Forbes GB, Reina JC. Adult lean body mass decline with age: some longitudinal observations. *Metabolism*. 1970;19:653-63.
26. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, et al. Body mass index variations – centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr*. 1991;45:13-21.
27. Ross R, Shaw KD, Rissanen J, et al. Sex differences in lean and adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging: anthropometric relationships. *Am J Clin Nutr*. 1994;59:1277-85.
28. Norgan NG, Jones PRM. The effect of standardizing the body mass index for relative sitting height. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19:206-8.
29. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Br Med J*. 1995;311:158-61.
30. Han TS, et al. Waist circumference relates to intra-abdominal fat mass better than waist: hip ratio in women. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1995;54:152A.
31. Poulou MC, Després JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 1994;73:460-8.
32. Ross R, Léger L, Morris D, et al. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol*. 1992;72:787-95.
33. Lean MEJ, Han TS, Deurenberg P. Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:4-14.
34. Han TS, Richmond P, Avenell A, Lean ME. Waist circumference reduction and cardiovascular benefits during weight loss in women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:127-34.

35. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557-67.
36. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377(9771):1085-95.
37. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(9):1751-62. DOI:10.1097/HJH.0b013e3282f0580f
38. Masa JF, Pépin JL, Borel JC, et al. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151). pii: 180097
39. Macavei VM, Spurling KJ, Loft J, Makker HK. Diagnostic predictors of obesity-hypoventilation syndrome in patients suspected of having sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:879-84.
40. Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1656-70.
41. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(5):374-82.
42. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JL. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):390-408.
43. Daniel E, Newell-Price J. Cushing's syndrome. *Medicine*. 2017;45(8):475-9.
44. Stuart CA, Driscoll MS, Lundquist KF, et al. Acanthosis nigricans. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 1998;9(2-4):407-18.
45. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, et al. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50.
46. Mirzababaei A, Mozaffari H, Shab-Bidar S, et al. Risk of hypertension among different metabolic phenotypes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hum Hypertens*. 2019;33(5):365-77.
47. Deng G, Yin L, Liu W, Liu X, et al. Associations of anthropometric adiposity indexes with hypertension risk: A systematic review and meta-analysis including PURE-China. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48):e13262.
48. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3614-7.
49. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:344-6.
50. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, et al. Thyroid function and obesity. *Eur Thyroid J*. 2012;1:159-67.
51. Pearce E. Thyroid hormone and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19:408-13.
52. Duntas L, Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid*. 2013;23:646-53.
53. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3121-31.
54. Auriemma R. The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018;13(2):99-106.
55. Dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, et al. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity*. 2011;19:800-5.
56. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. *Report of WHO/IDF Consultation*. 2006.
57. Tang Z, Pham M, Hao Y et al. Sex, Age, and BMI Modulate the Association of Physical Examinations and Blood Biochemistry Parameters and NAFLD: A Retrospective Study on 1994 Cases Observed at Shuguang Hospital, China. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
58. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):341-9.
59. Lotito A, Teramoto M, Cheung M, et al. Serum Parathyroid Hormone Responses to Vitamin D Supplementation in Overweight/Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2017;9(3). pii: E241
60. Hjelmessaeth J, Hofso D, Aasheim ET, et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8(1):7.
61. Soares MJ, Ping-Delfos WC, Sherriff JL, et al. Vitamin D and parathyroid hormone in insulin resistance of abdominal obesity: cause or effect? *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(12):1348-52.
62. Silidker MS, Cronan JJ, Scola FH, et al. Ultrasound evaluation of cholelithiasis in the morbidly obese. *Gastrointestinal Radiol*. 1988;13(1):345-6.
63. de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DB, et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2008;14(9):1415.
64. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504.
65. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535-e578.
66. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
67. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2985-3023.
68. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient – 2013 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(0 1):S1–27. DOI:10.1002/oby.20461
69. Stoker D. Management of the bariatric surgery patient. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32:437-57.
70. Herpertz S, Kielmann R, Wolf A, et al. Do psychosocial variables predict weight loss or mental health after obesity surgery? A systematic review. *Obes Res*. 2004;12:1554-69.
71. Kalarchian M, Marcus M, Levine M, et al. Relationship of psychiatric disorders to 6-month outcomes after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:544-9.
72. Tindle H, Omalu B, Courcoulas A, et al. Risk of suicide after long-term follow-up from bariatric surgery. *Am J Med*. 2010;123:1036-42.
73. Sarwer D, Cohn N, Gibbons L, et al. Psychiatric diagnoses and psychiatric treatment among bariatric surgery candidates. *Obes Surg*. 2004;14:1148-56.
74. Van Hout G, Verschure S, Van Heck G. Psychosocial predictors of success following bariatric surgery. *Obes Surg*. 2005;15(4):552-60.
75. Wadden T, Sarwer D. Behavioral Assessment of Candidates for Bariatric Surgery: A Patient-Oriented Approach. *Obesity*. 2006;14 (Suppl):535-625.
76. Geerts W, Pineo G, Heit J, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference of antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004;126(Suppl. 3):3385-400S.
77. Martin L, Finigan K, Nolan T. Pregnancy after adjustable gastric banding. *Obstet Gynecol*. 2000;95(6; Pt 1):927-30.
78. Gerrits E, Ceulemans R, van hee R, et al. Contraceptive treatment after biliopancreatic diversion needs consensus. *Obes Surg*. 2001;11:303-6.
79. Yang C, Lee W, Wang H, et al. The influence of Helicobacter pylori infection on the development of gastric ulcer in symptomatic patients after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2006;16:735-9.
80. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
81. Blundell JE, Dulloo AG, Salvador J, et al. on behalf of the EASO SAB Working Group on BMI: Beyond BMI – phenotyping the obesities. *Obes Facts*. 2014;7:322-8.
82. Schwarz PE, Lindström J, Kivimäki-Scarbeck K, et al. The European perspective of type 2 diabetes prevention: diabetes in Europe – prevention using lifestyle, physical activity and nutritional intervention (DE-PLAN) project. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116:167-72.
83. Hainer V, Toplak H, Mitroukova A. Treatment modalities of obesity: What fits whom? *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl. 2):S269-S277.
84. Sampsel S, May J. Assessment and management of obesity and comorbid conditions. *Dis Manag*. 2007;1:252-65.
85. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society: 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(Suppl. 2):S102-S138.
86. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva, WHO, 1998. Available at: www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\_TRS\_894/en/ Accessed: 30.11.2015
87. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, et al. Advances in the science, treatment, and prevention of the disease of obesity: reflections from a Diabetes Care editors' expert forum. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1567-82.
88. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl. 3).
89. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al., for the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group: Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008;359:229-41.
90. Dernini S, Berry EM. Mediterranean diet: from a healthy diet to a sustainable dietary pattern. *Front Nutr*. 2015;2:1-6.
91. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. for the PREDIMED Study Investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90.



92. Avenell A, Brown T, McGee M, et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet.* 2004;17:317-35.
93. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone Diets for Weight Loss and Heart Disease Risk Reduction. *JAMA.* 2005;293(1):43-53. DOI:10.1001/jama.293.1.43
94. Sharma M. Behavioural interventions for preventing and treating obesity in adults. *Obes Rev.* 2007;8:441-9.
95. Lang A, Froelicher ES. Management of overweight and obesity in adults: behavioral intervention for long-term weight loss and maintenance. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2006;5:102-14.
96. Moffitt R, Haynes A, Mohr P. Treatment beliefs and preferences for psychological therapies for weight management. *J Clin Psychol.* 2015;71:584-96.
97. Willis LH, Slentz CA, Bateman LA, et al. Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *J Appl Physiol.* 2012;113:1831-7.
98. Geliebter A, Christopher N, Ochner CN, et al. Obesity-related hormones and metabolic risk factors: a randomized trial of diet plus either strength or aerobic training versus diet alone in overweight participants. *J Diabetes Obes.* 2015;1:1-7.
99. Poirier P, Després JP. Exercise in weight management of obesity. *Cardiol Clin.* 2001;19:459-70.
100. Chin S-H, Kahathuduwa CN, Binks M. Physical activity and obesity: what we know and what we need to know. *Obes Rev.* 2016;17:1226-44.
101. Stephens SK, Cobiac LJ, Veerman JL. Improving diet and physical activity to reduce population prevalence of overweight and obesity: An overview of current evidence. *Prev Med.* 2014;62:167-78.
102. Malone M. Medications associated with weight gain. *Ann Pharmacother.* 2005;39(12):2046-55.
103. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract.* 2016;22(Suppl. 3).
104. Rucker D, Padwal R, Li S, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight updated meta-analysis. *Br Med J.* 2007;335:1194-9.
105. Avenell A, Broom J, Brown T, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess.* 2004;8:iii-iv,1-182.
106. Bray GA. Medical treatment of obesity: the past, the present and the future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28:665-84.
107. Pucci A, Finer N. New medications for treatment of obesity: metabolic and cardiovascular effects. *Can J Cardiol.* 2015;31:142-52.
108. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27:155-61.
109. Toplak H, Ziegler O, Keller U, et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:699-708.
110. Williamson D, Pamuk E, Thun M, et al. Prospective study of intentional weight loss and mortality in overweight white men aged 40–64 years. *Am J Epidemiol.* 1999;149:491-503.
111. James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet.* 2000;356:2119-25.
112. Dedov I, Melnichenko GA, Troshina EA, et al. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. *Obes Facts.* 2018;11:335-43.
113. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера». *Ожирение и метаболизм.* 2016;1:36-44 [Dedov I, Melnichenko GA, Romantsova TI. Strategii upravleniia ozhireniem: itogi Vserossiiskoi nabludatel'noi programmy "PrimaVera". *Ozhirenije i metabolizm.* 2016;1:36-44 (in Russian)].
114. Sari R, Eray E, Ozdem S, Akbas H, Coban E. Comparison of the effects of sibutramine versus sibutramine plus metformin in obese women. *Clin Exp Med.* 2010;10(3):179-84.
115. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1411892
116. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389(10077):1399-409. DOI:10.1016/s0140-6736(17)30069-7
117. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(8):1310-9. DOI:10.1038/ij.2016.52
118. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond).* 2013;37:1443-51. DOI:10.1038/ijo.2013.120
119. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. DOI:10.1056/NEJMoa1603827
120. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric Surgery A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA.* 2004;292(14):1724. DOI:10.1001/jama.292.14.1724
121. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obesity Facts.* 2013;6(5):449-68. DOI:10.1159/000355480
122. Guidelines for Laparoscopic and Open Surgical Treatment of Morbid Obesity. *Obes Surg.* 2000;10(4):378-9. DOI:10.1381/096089200321629184
123. American College of Endocrinology (ACE), American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE): AAACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis and treatment of obesity. Jacksonville: American Association of Clinical Endocrinologists, 1998.
124. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(3):248-256.e245. DOI:10.1016/j.amjmed.2008.09.041
125. Apovian CM, Baker C, Ludwig DS, et al. Best practice guidelines in pediatric/adolescent weight loss surgery. *Obes Res.* 2005;13:274-82.
126. Inge TH, Krebs NF, Garcia VF, et al. Bariatric surgery for severely overweight adolescents: concerns and recommendations. *Pediatrics.* 2004;114:217-23.
127. Sugerman HJ, Sugerman EL, DeMaria EJ, et al. Bariatric surgery for severely obese adolescents. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:102-7.
128. Dolan K, Creighton L, Hopkins G, Fielding G. Laparoscopic gastric banding in morbidly obese adolescents. *Obes Surg.* 2003;13:101-4.
129. Stanford A, Glascock JM, Eid GM, et al. laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese adolescents. *J Pediatr Surg.* 2003;38:430-3.
130. Widhalm K, Dietrich S, Prager G. Adjustable gastric banding surgery in morbidly obese adolescents: experience with 8 patients. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(Suppl. 3):425-485.
131. Silberhammer GR, Miller K, Kriwanek S, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in adolescents: the Austrian experience. *Obes Surg.* 2006;16:1062-7.
132. Capella JF, Capella RF. Bariatric surgery in adolescence: is this the best age to operate? *Obes Surg.* 2003;13:826-32.
133. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg.* 2013;23(1):93-102. DOI:10.1007/s11695-012-0802-1
134. Mingrone G, Castagneto-Gissey L. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab.* 2009;35:518-23.
135. Peterli R, Wolnerhanssen B, Peters T, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2009;250:234-41.
136. Hofso D, Nordstrand N, Johnson LK, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:735-45.
137. Schauer PR, Kashyap S, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese diabetic patients. *N Engl J Med.* 2012;366:1567-76.
138. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366:1577-85.
139. Hofso D, Jenssen T, Bollerslev J, et al. Beta cell function after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:231-8.
140. Hsu L, Benotti P, Dwyer J. Nonsurgical factors that influence the outcome of bariatric surgery: a review. *Psychosom Med.* 1998;60:338-46.
141. Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, et al. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI < 35 kg/M<sup>2</sup>: an integrative review of early studies. *Obes Surg.* 2010;20:776-90.
142. Lee WJ, Chong K, Chen CY, et al. Diabetes remission and insulin secretion after gastric bypass in patients with body mass index < 35 kg/M<sup>2</sup>. *Obes Surg.* 2011;21:889-95.
143. Demaria EJ, Winegar DA, Pate VW, et al. Early postoperative outcomes of metabolic surgery to treat diabetes from sites participating in the ASMBS bariatric surgery center of excellence program as reported in the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Ann Surg.* 2010;252:559-66.
144. Lee WJ, Ser KH, Chong K, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for diabetes treatment in nonmorbidly obese patients: efficacy and change of insulin secretion. *Surgery.* 2010;147:664-9.
145. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care.* 2009;32(11):2133-5.
146. Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, et al. Bariatric Surgery for Weight Loss and Glycemic Control in Nonmorbidly Obese Adults With Diabetes. *JAMA.* 2013;309(21):2250-61.
147. AAACE/ACE Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2015. *Endocr Pract.* 2015;21(Suppl. 1).
148. Dronge A, Percal H, Kancir S, et al. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg.* 2006;141:375-80.
149. Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4823-43.
150. Brolin R, Leung M. Survey of vitamin and mineral supplementation after gastric bypass and biliopancreatic diversion for morbid obesity. *Obes Surg.* 1999;9:150-4.
151. Skrobis G, Sakellapoulos G, Pougouras K, et al. Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2002;12:551-8.
152. Gasteyer C, Suter H, Gaillard R, et al. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1128-33.
153. Aasheim E, Hofso D, Hjelmestaeth J, et al. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:362-9.



**Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций****Руководители:**

Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А.

**Авторы текста:**

Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А.

**Эксперты, принимавшие участие в обсуждении и одобрении клинических рекомендаций:**

Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волынкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Рюткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.**Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций****Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

- врачи-эндокринологи;
- врачи-терапевты;
- врачи общей практики.

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)	
УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, 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

Примечание. РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)	
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 том числе 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

Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)	
УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными
В	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
С	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

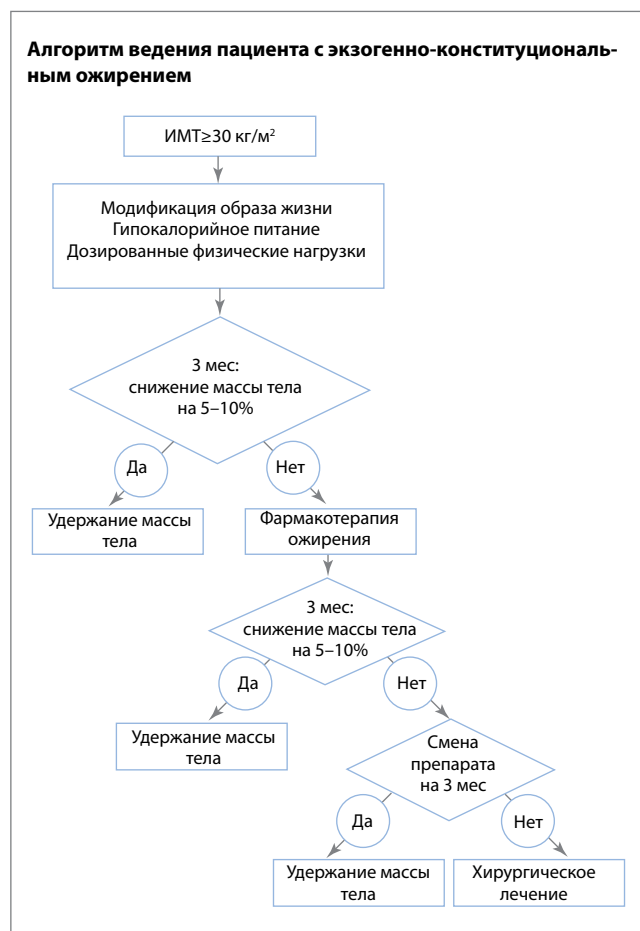
**Порядок обновления клинических рекомендаций**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 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 утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

Не рассмотрены.

**Приложение Б. Алгоритмы действий врача**



**Алгоритм выбора препаратов для фармакотерапии ожирения**

	Орлистат	Сибутрамин	Лираглутид
АГ	+	-	+
ИБС, цереброваскулярная болезнь	+	-	+
ХСН	+	-	+
Панкреатиты	+	+	-
Медуллярный рак щитовидной железы	+	+	-
Желчно-каменная болезнь	±	+	±
Холестаз	-	+	+
Заболевания ЖКТ, сопровождающиеся диареей	-	+	+
Предиабет	+	+	+

**Приложение В. Информация для пациента**

1. Как правильно оценить свою массу тела? Для этого нужно рассчитать ИМТ по формуле: ИМТ = масса тела (кг) : рост (м<sup>2</sup>). Посмотрите, к какой группе относится ваш ИМТ.

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Риск для здоровья
18,5–24,9 – <b>нормальная масса тела</b>	Питайтесь правильно. Занимайтесь физкультурой. Контролируйте свою массу тела
25–29,9 – <b>избыточная масса тела</b>	Есть риск развития осложнений. Необходимо пройти всестороннее клиническое обследование. Подумайте о своем здоровье. Измените питание и уровень физических нагрузок
30–39,9 – <b>ожирение</b>	Высокий риск развития заболеваний, связанных с ожирением. Следует обратиться к врачу для обследования и составления индивидуальной программы по снижению массы тела
>40 – <b>морбидное ожирение</b>	Риск для здоровья очень высок. Уже имеются заболевания различных органов и систем организма. Следует незамедлительно обратиться к врачу. Необходимо срочное обследование и лечение не только ожирения, но и уже существующих осложнений

2. Выделяют следующие типы ожирения:

- Абдоминальный (от лат. abdomen – живот) тип ожирения, характеризуется избыточным отложением жировой ткани в области живота и верхней части туловища. Такое ожирение наиболее опасно для развития заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной системы, СД.
- Гиноидный (нижний) тип ожирения, характеризуется преимущественным отложением жировой ткани в области ягодиц и бедер. Чаще всего сопровождается развитием заболеваний позвоночника, суставов и вен нижних конечностей.
- Смешанный тип ожирения, характеризуется равномерным распределением жира по всему телу.

Чтобы определить тип ожирения, найдите соотношение ОТ к окружности бедер (ОБ). ОТ измеряйте на середине расстояния между нижним краем ребер и тазовой костью, ОБ – в самой широкой их области на уровне ягодиц. Показатель соотношения ОТ/ОБ, превышающий 1,0 у мужчин и 0,85 у женщин, свидетельствует об абдоминальном типе ожирения. ОТ у мужчин больше 94 см, а у женщин больше 80 см – это реальный риск развития СД 2 и ССЗ.

3. Если у вас избыточная масса тела или ожирение, раз в год сдавайте анализ крови на ОХС и его фракции, триглицериды и глюкозу, контролируйте АД. Самыми тяжелыми заболеваниями, которые развиваются в связи с ожирением, являются АГ, СД 2 и атеросклероз.

4. Худейте медленно, постепенно – это даст положительный результат, не приведет к нарушению нормальной работы органов и систем и позволит избежать рецидива набора массы тела. Цели снижения массы тела – 5–15% от исходной массы тела в течение 3–6 мес, далее – удержание веса.

5. Ключ к успешному снижению массы тела – сочетание рационального сбалансированного питания с активным образом жизни (не менее 150 мин/нед).

6. Как рассчитать калорийность суточного рациона:

- Рассчитайте фактическую калорийность вашего суточного рациона питания.
- Рассчитайте физиологический суточный расход энергии по формуле:

**Для женщин:**

18–30 лет:  $[0,0621 \times \text{масса тела (кг)} + 2,0357] \times 240$

31–60 лет:  $[0,0342 \times \text{масса тела (кг)} + 3,5377] \times 240$

>60 лет:  $[0,0377 \times \text{масса тела (кг)} + 2,7546] \times 240$

**Для мужчин:**

18–30 лет:  $[0,0630 \times \text{масса тела (кг)} + 2,8957] \times 240$

31–60 лет:  $[0,0484 \times \text{масса тела (кг)} + 3,6534] \times 240$

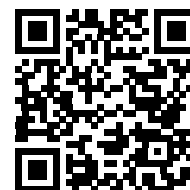
>60 лет:  $[0,0491 \times \text{масса тела (кг)} + 2,4587] \times 240$

Если вы ведете малоподвижный образ жизни, полученную величину умножьте на 1,1, при умеренной физической активности – на 1,3, при физической работе или активных занятиях спортом – на 1,5.

- Рассчитайте суточную калорийность рациона питания, необходимую для снижения массы тела. Для этого из полученной величины калорийности суточного рациона отнимите 20% (500–600 ккал). Если ваш фактический рацион питания превышает 3000 ккал/сут, снижайте потребление пищи постепенно – на 300–500 ккал в неделю до достижения рассчитанной индивидуальной нормы калорий.
- Рассчитайте суточную потребность в жирах. Калорийность вашего рациона, необходимого для снижения массы тела, разделите на 4, а затем на 9.
- Распределите калорийность рациона на 3–5 приемов пищи:
  - завтрак – 25%;
  - второй завтрак – 15%;
  - обед – 35%;
  - полдник – 10%;
  - ужин – 15%.

**Приложение Г1–ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

Не предусмотрено.



OMNIDOCTOR.RU

# Расстройства приема пищи у больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Лекция для врачей

Т.А. Зеленкова-Захарчук✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД 2), развившиеся вследствие расстройств приема пищи (РПП), приводящих к увеличению массы тела, являются эндокринными заболеваниями, спровоцированными (обусловленными) психопатологией, и представляют собой психосоматические заболевания. Клинические особенности РПП при ожирении и СД 2 представлены тем, что они редко встречаются как самостоятельные заболевания. Клинические особенности РПП при ожирении и в основном представлены по синдромальной классификации в структуре других психических расстройств. Выявлено предпочтение для определенных типов дебюта РПП преобладающего вида переедания. Так, для фетального дебюта характерно перманентное переедание, пубертатного – компульсивное, психогенного – вечернее, менопаузального/возрастного гипоандрогенного – полисиндромальное. При лечении РПП при ожирении и СД 2 применяется комбинация психофармакотерапии и психотерапии. Для осуществления профилактики ожирения рекомендуется диагностировать признаки РПП, приводящие к увеличению массы тела на начальных этапах их проявлений и подключать как можно раньше оказание психиатрической-психотерапевтической помощи при возникновении РПП. В последние клинические рекомендации лечения ожирения (2021 г.) внесено, что всем больным с ожирением при исключении вторичных причин увеличения массы тела показана консультация врача – психиатра-психотерапевта, специализирующего в общесоматической сети.

**Ключевые слова:** расстройства приема пищи, ожирение, сахарный диабет 2-го типа

**Для цитирования:** Зеленкова-Захарчук Т.А. Расстройства приема пищи у больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Лекция для врачей. Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 326–331. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200830

## LECTURE

# Eating disorders in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. Lecture for physicians

Tatyana A. Zelenkova-Zakharchuk✉

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

## Annotation

Obesity and type 2 diabetes mellitus (DM 2) that result from eating disorders (ED) which lead to weight gain are endocrine diseases provoked (caused) by psychopathology, and are psychosomatic diseases. The clinical features of ED in obesity and diabetes mellitus 2 are that they rarely occur as independent psychopathological units and are mainly represented by syndromal classification in the structure of other mental disorders. Preference of the predominant type of overeating for certain types of ED onset was revealed. Thus, fetal onset is characterized by permanent overeating, pubertal one – by compulsive overeating, psychogenic one – evening overeating and menopausal/age-related hypoandrogenic one – by polysyndromal overeating. Psychopharmacotherapy and psychotherapy combination is used to treat ED in patients with DM 2 and obesity. For prevention of obesity, it is recommended to diagnose early signs of ED which lead to weight gain, and to initiate psychiatric and psychotherapeutic care as soon as possible if ED occurred. Recent 2021 clinical guidelines for the treatment of obesity were updated with recommendation that all obese patients after secondary causes for weight gain were excluded, should be consulted by a psychiatrist-psychotherapist specializing in the general somatic network.

**Keywords:** eating disorders, obesity, type 2 diabetes mellitus

**For citation:** Zelenkova-Zakharchuk TA. Eating disorders in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. Lecture for physicians. Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 326–331. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200830

Ожирение приобретает характер неинфекционной пандемии XXI в., ассоциированной со значительно возрастающим риском заболеваемости и смертности [1]. Только 5% ожирения является вторичным и обусловлено эндокринными и генетическими причинами. А в 95% случаев ожирение представлено первичным (экзогенно-конституциональным), обусловленным повышенным поступлением энергетических ресурсов.

Избыточное потребление энергетических ресурсов расценивается как переедание, относящееся к проявлениям расстройств приема пищи (РПП).

Изучение темы, связанной с причинами чрезмерного потребления пищи, и привело к необходимости формирования междисциплинарного подхода. В связи с этим для

эффективного ведения больных с ожирением врачи различных специальностей объединяются в мультидисциплинарное взаимодействие.

В настоящее время в лечении ожирения участвуют ученые и практики из разных областей медицины – эндокринологи/диетологи, гинекологи/андрологи, косметологи/специалисты в области эстетической медицины, психиатры/психотерапевты, в тяжелых случаях подключаются и бариатрические хирурги.

Таким образом, формируется мощное психосоматическое направление в эндокринологии, представляющее собой междисциплинарную область современной медицины, реализующее концепцию биопсихосоциального рассмотрения эндокринных заболеваний.

## Информация об авторе / Information about the author

✉Зеленкова-Захарчук Татьяна Анатольевна – канд. мед. наук, психиатр-психотерапевт ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: tazach@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9075-8856

✉Tatyana A. Zelenkova-Zakharchuk – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: tazach@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9075-8856



Всем известное высказывание в повседневной жизни «Все болезни от стрессов» получило свою практическую реализацию в области психосоматики, которая изучает взаимодействия между психопатологическими расстройствами и нарушениями эндокринной системы, возникающими под воздействием психосоциальных стрессов. Психосоциальные стрессы приводят к истощению адаптационных ресурсов и снижению стрессоустойчивости, которые реализуются в невротическое отреагирование в виде РПП, приводящих к увеличению массы тела, а в дальнейшем к ожирению, через психосоматические соотношения, утяжеляя друг друга. Со временем на фоне ожирения в ряде случаев формируется сахарный диабет 2-го типа (СД 2), что в конечном итоге может приводить к общей полиорганной недостаточности, потере трудоспособности и преждевременной инвалидизации.

Если рассматривать психосоматические соотношения в обратной последовательности от СД 2, то, по данным академика РАН М.В. Шестаковой, в России каждые 13 с регистрируется больной СД 2. При этом примерно в 70% СД 2 развивается на фоне ожирения вследствие РПП. Поэтому СД 2 и ожирение, развившиеся вследствие РПП, приводящие к увеличению массы тела, можно рассматривать как **эндокринные заболевания, провоцируемые (обусловленные) психопатологией.**

Таким образом, **ожирение и СД 2, развивающиеся вследствие РПП, представляют собой психосоматические заболевания, формирующиеся в результате двустороннего взаимодействия психических/характерологических расстройств с эндокринными/соматическими нарушениями** [2]. С одной стороны, РПП, приводящие к увеличению массы тела, способствуют развитию ожирения и СД 2, с другой – ухудшение течения эндокринных заболеваний, в свою очередь, утяжеляет психическое состояние, запуская тем самым взаимоутяжеляющие психосоматические соотношения.

**Основные задачи при лечении РПП, приводящих к ожирению и СД 2, – понять:**

1. В чем причина возникновения пищевых нарушений.
2. Как изменить патологические стереотипы пищевого поведения на здоровый образ жизни, в который включается и нормализация массы тела, и возвращение к своему конституциональному телосложению.

#### **Определение РПП**

РПП отличаются сложной полисиндромальной структурой [3] и представляют собой гетерогенные психопатологические образования, включающие проявления аффективных, поведенческих (девиантных), аддиктивных, когнитивных нарушений, и характеризуются неконтролируемым употреблением большего количества пищи (гиперфагией) с нарушением регуляции чувства голода и насыщения.

1. **Аффективные (депрессивные)** проявления характеризуются неустойчивым настроением со склонностью к раздражительности, аутоагрессивности, самоистязанию, заниженной самооценке, идеями вины, негативным отношением к себе.
2. Под **девиантными** проявлениями понимается отклоняющееся от общепринятых норм приема пищи поведение в ущерб собственному здоровью.
3. **Аддиктивные** проявления представляют собой зависимость с невозможностью самостоятельно справиться с непреодолимым стремлением переждать.
4. **Когнитивные** нарушения включают неполное осознание наличия пережидания, частичное снижение памяти в период приема пищи, фиксацию мышления на еде, потерю когнитивного контроля.

Примерно 30% больных с ожирением полностью не осознают у себя наличие нарушений пищевого поведения,

интерпретируя приемы пищи как любители вкусной еды, с трудностями вовремя остановить трапезу, с потерей контроля над количеством принимаемых порций.

#### **5. Нарушения восприятия образа тела (соматоперцептивные искажения):**

- чрезмерно негативное восприятие лишней массы тела;
- парадоксально положительное восприятие лишней массы тела.

#### **6. Нарушения регуляции чувства голода и насыщения, сопряженной с неконтролируемой гиперфагией.**

Чувство насыщения или не возникает, или не останавливает от продолжения пережидания. В других случаях постоянно ощущается чувство голода, которое подкрепляет желание переждать:

- иногда чувство голода возникает сразу после очередного приема пищи;
- пережидание может продолжаться даже при отсутствии чувства голода и аппетита или появлении чувства насыщения.

Из определения РПП видно, насколько мы погружаемся в непростую проблематику, хотя, на первый взгляд, казалось бы, чего проще: ешь по режиму, соблюдай порционный сбалансированный рацион питания, занимайся физическими упражнениями, не забывай о полноценном сне – и проблем со здоровьем не будет. Но заболеваемость ожирением и СД 2 с каждым днем возрастает. Значит, все не так просто, как кажется на первый взгляд.

Постараемся по порядку по всем разобратся.

#### **Клинический анализ формирования патологического стереотипа пищевого поведения**

Важно оценивать пищевое поведение на протяжении всей жизни, начиная с формирования в детском возрасте.

При обращении к анамнезу формирования пищевого поведения часто встречаются определенные типы воспитания в родительских семьях наших пациентов:

1. Сверхценное отношение к питанию: эпигенетическое воздействие – пищевое программирование от родителей.
  - 1.1.1. Культа еды с детства по гедоническому типу: доминирование роли пищи по значимости, ассоциирующейся с главным источником удовольствия, в ущерб формированию других сфер развития (эстетические, интеллектуальные, духовные).
  - 1.1.2. Культа еды в детстве по перманентному типу: приучение к употреблению больших объемов пищи в режиме обыденности вплоть до отсутствия разграничений питания по кратности и порционности.
- 1.2. Еда как успокоительное: эмоциональное успокоение (снятие тревоги, страха, слез) с помощью еды в условиях стрессов в родительской семье (конфликты между родителями, физическое насилие).
- 1.3. Еда как социальное воздействие: еда как награда или наказание.
2. По типу двойного послыла или зажима (double bind), или шизофреногенное воспитание в отношении приема пищи и внешнего вида: критика и парадоксальность послылов нарушают логическое понимание происходящего.
  - 2.1. Ребенка с избыточной массой тела перекармливания сопровождают упреками в необходимости худеть.
  - 2.2. Восхищение полным телом с осуждением нормальной массы тела.
3. Жесткое авторитарное воспитание.
  - 3.1. Насильственное кормление/угроза.
  - 3.2. Подавление личности, обесценивание.
  - 3.3. Формирование зависимости от значимых других по типу психологических заложников.

РПП разграничиваются по степени тяжести проявлений. **Классификация РПП, приводящих к увеличению массы тела, по степени тяжести:**

**1. Легкая степень: гиперфагические реакции** представлены кратковременными невротическими реакциями (степень выраженности недостаточна, чтобы привести к ожирению, только в комбинации с другими видами переедания).

1.1. Циклические гиперфагические реакции у женщин.

1.2. Психогенные гиперфагические реакции.

**2. Средняя степень:** приступы гиперфагии представлены **синдромами переедания и ночной еды.**

**3. Тяжелая степень: эпизоды крейвинга,** наиболее выраженная гиперфагия, доходящая до суб- и психотического уровней проявлений психопатологии.

Степень выраженности психических расстройств коррелирует с тяжестью морбидного ожирения. Отмечается взаимосвязь между тяжестью депрессивных расстройств, интенсивностью пищевых нарушений и увеличением степени ожирения.

РПП отличаются по синдромальной характеристике.

**Синдромальная классификация РПП, приводящих к увеличению массы тела:**

**1) психогенное, или синдром стрессовой еды:**

- приступы переедания в условиях эмоционального напряжения на фоне психосоциальных стрессов (гиперфагические реакции на стресс);
- при снижении стрессоустойчивости повышается частота переедания;
- иногда отсутствует осознание «заедание стресса», переедание реализуется неосознанно;

**2) синдром гедонической еды:**

- переедание с целью поддержания хорошего настроения (чувства радости от жизни);
- большие объемы пищи являются главным источником эмоционального комфорта и удовольствия;
- часто интерпретация пищевого поведения как «любителей вкусно покушать», ассоциации, что если еда вкусная, то не осознается как переедание;

**3) компульсивное, или синдром пищевых эксцессов [4]:**

- приступы переедания в большем объеме и быстром темпе с потерей контроля над пищевым поведением (невозможностью прекратить прием пищи даже при появлении дискомфорта от ощущения перенасыщения);
- выраженное тяготение проявлениями компульсивных приемов пищи с последующими идеями вины за невозможность самостоятельно справиться с зависимостью;
- полное понимание и осознание нанесения себе вреда, постоянные мысли о еде;
- недовольство внешним видом из-за лишней массы тела вплоть до отказа от личной жизни, часто сопряженным с нарушениями функции репродуктивной системы вследствие ожирения;

**4) перманентное, или синдром постоянной еды:**

- постоянные прием пищи без разграничений по кратности и порционности (режим постоянного употребления пищи);
- переедание как источник постоянной эмоциональной поддержки, сопровождающий различные события обыденной жизни;

**5) вечернее переедание (синдром вечерней еды):**

- нарушение ритма приема пищи с наибольшим количеством в вечернее время, перед сном;
- еда носит успокаивающий характер – снятие напряжения, накопившегося за рабочий день;
- утром может отсутствовать аппетит с пропусками приема пищи в первой половине дня (утренняя анорексия), из-за чего складывается искаженное воспри-

ятие недоедания в целом и непонимание нарастания лишней массы тела;

**6) приемы пищи в ночное время (синдром ночной еды):**

- переедание в ночное время суток, с нарушениями сна, пробуждениями;
- еда среди ночи воспринимается как успокоительное, снотворное для улучшения сна;

**7) полисиндромальное переедание:**

- эпизоды переедания, различающиеся по синдромальной структуре, иногда с булимическими реакциями и продолжающимся перееданием;
- эпизоды крейвинга с абстинентным пищевым синдромом в сочетании с другими видами переедания.

**Клинические особенности РПП при ожирении и СД 2**

РПП редко встречаются как самостоятельные психопатологические образования и в основном представлены в структуре других психических расстройств [5].

**Классификация ядерных психических расстройств, в структуре которых формируются РПП, приводящие к увеличению массы тела:**

**1. Депрессивные (аффективные) расстройства.**

Встречаются в большинстве случаев РПП и составляют более 70% при ожирении и СД 2:

- характеризуются повышенной усталостью, замедлением двигательной активности, при апатии невозможно заставить себя заниматься физическими нагрузками;
- депрессивная симптоматика актуализируется при попытках соблюдать режим питания, поэтому является основной причиной рикошетного эффекта после попыток соблюдать диету и уменьшить массу тела.

Исторически получило название «диетическая депрессия» по А. Stunkard (1953). Так, попытки сдерживаться от переедания или соблюдение строгой диеты, которое можно расценивать как ограничительное пищевое поведение, выявляют аффективные расстройства, которые скрывались за фасадом пищевых нарушений. На передний план в клинической картине выступают пониженное настроение с удрученностью, повышенной раздражительностью, слезливостью, агрессивностью, чувством внутреннего напряжения, тревожностью. В результате этого возобновляется переедание более интенсивного характера, ведущее к еще большему набору массы тела (рикошетный эффект), что способствует в конечном итоге формированию пессимистического отношения к возможности выздоровления.

**Особенность РПП в структуре депрессивных расстройств при морбидном ожирении.** Согласно выявленным психосоматическим соотношениям, при морбидном ожирении психопатологические проявления хронические и тяжелые и, как правило, представлены обострением рекуррентного депрессивного расстройства, циклотимии, депрессивного эпизода биполярного аффективного расстройства. При этом РПП приобретают характер выраженной пищевой зависимости [6]:

- 1) при психогенно спровоцированном ухудшении затяжных депрессивных расстройств у женщин репродуктивного периода встречаются циклические эпизоды крейвинга (эпизоды переедания):
  - протекают по типу «пищевой бури» длительностью до 7 дней;
  - от циклических гиперфагических реакций отличаются выраженностью и тяжестью проявлений, сочетаясь с другими видами переедания вне периода менструаций;
- 2) психогенно спровоцированные эпизоды крейвинга длительностью до 2 нед («пищевой запой»), протекающие в виде пищевого отреагирования на период переживания стрессового события, завершающиеся пищевым

абстинентным синдромом в виде отвращения к еде, отказом от приема пищи в течение нескольких дней;

- 3) при ухудшении депрессивного эпизода в рамках биполярного аффективного расстройства возникают эпизоды крейвинга, сопровождающиеся измененным состоянием сознания, нарушением памяти на момент эпизода, часто носящим психотический регистр проявлений, завершающимся четким осознанием выхода из психотического состояния. Во время гипоманиакального эпизода характерны активная борьба с лишней массой тела, стремление идеально питаться с подсчетами калорий, соблюдением режима и порционности питания.

### 2. Тревожно-фобические расстройства.

Встречаются вторыми по распространенности РПП и составляют около 15%.

РПП включены в ситуационно-обусловленные тревожные проявления, приступы паники, социофобии.

Характерно стремление переждать во время внутренней дрожи, повышенной потливости, слабости, тремора рук, ассоциирующихся с проявлениями гипогликемии.

При отсутствии лечения – высокий риск формирования невротического развития личности с нарушением социальной адаптации, отказом от работы из-за чрезмерного стеснения от внешнего вида с лишней массой тела.

### 3. Обсессивно-компульсивные расстройства.

Занимают третье место по распространенности и составляют около 10% РПП.

Характерны активная борьба с лишней массой тела, попытки похудеть с помощью жестких диет, активных физических нагрузок вплоть до ежедневных тренировок в спортзалах. Часто сочетаются с другими навязчивостями – чистоты, порядка, незавершенных повторных действий, а также дисморфоманией с недовольством внешним видом с невротической фиксацией на отдельных частях тела, складках кожи, идеями непривлекательности. Компulsive переживание четко осознается, тягостно воспринимается, но при этом невозможно самостоятельно остановить возникший приступ переживания, который завершается идеями вины, иногда с аутоагрессивным поведением по типу self-harm (нанесением поверхностных порезов кожи на области предплечий, бедер без суицидальных намерений), трихотилломанией (выдергиванием волос с головы) с целью наказания за невозможность самостоятельно справиться с непреодолимым желанием переждать.

### 4. Соматоформные расстройства.

Встречаются примерно у 5%, чаще у мужчин: с аллопатиями, психогенной полидипсией.

Приступы переживания сопровождаются болевыми ощущениями в теле (голове, животе), которые помогают их купировать. В клинической картине могут отмечаться выраженный гипергидроз как всего тела, так и отдельных частей тела, полидипсия (употребление большого объема жидкости), учащенное мочеиспускание, сохраняющееся даже при нормализации уровней гликемии у больных СД 2, исключении несахарного диабета.

У пациентов полностью отсутствует осознание связи переживания с внешними стрессовыми событиями (проблемы на работе, изменение социального статуса, нарушение супружеских отношений).

### 5. Расстройства личности.

#### 5.1. Расстройства личности зависимого типа:

- с детства формирование пассивной жизненной позиции (неумение за себя постоять, ведомые в коллективах), во взрослом возрасте формирование психического инфантилизма с перекладыванием ответственности за свое здоровье на других (родителей, супругов, детей, врачей).

Один из основных негативных сценариев жизни и болезни – ожирение с детства, СД 2 в молодом возрасте (около 30 лет), отказы контролировать уровень гликемии, прини-

мать регулярно лекарственные препараты, ранняя инвалидизация.

### 5.2. Тревожные расстройства личности:

- негативно искаженное восприятие образа полного тела с избегающим поведением, переживанием на фоне тревоги, социофобии, приступов паники;
- вследствие с детства плотного телосложения, которое родителями или значимыми взрослыми воспринимается как ожирение и сопровождается требованиями худеть, периодическими запретами исключить из питания сладости и мучное;
- усугубляются тревожностью, неуверенность в себе с навязчивыми сомнениями по любому незначительному поводу, декомпенсации часто связаны с возрастными кризисами и трудностями адаптации в социуме из-за чрезмерного стеснения от своей внешности с лишней массой тела, невозможностью позитивно относиться к своему конституционально нормальному телу.

### 5.3. Демонстративные расстройства личности:

- позитивно искаженное восприятие образа полного тела вследствие воспитания негативного отношения к телу с нормальной массой как к болезненному и некрасивому и восхищения телом с лишней массой на примерах других членов семьи;
- по характеру уверенные, стремятся быть лидерами, достигают успешной реализации в социуме и личной жизни;
- гедоническое переживание воспринимается как демонстрация достатка. За медицинской помощью обращаются при выявлении СД 2 и других тяжелых осложнений ожирения.

### 6. Другие аддиктивные нарушения поведения и влечений.

В 35% случаев из анамнеза выявляются склонность к трудовому, абьюзивные личные отношения по типу дисбаланса значимости, эпизоды дипсомании, игромании, кредитомании, шопингомании.

При отсутствии психиатрического лечения до бариатрической операции может развиваться алкоголизм как трансформация пищевой аддукции в другую форму зависимости.

### Диагностика РПП у больных с ожирением и СД 2

РПП в клиническом диагнозе выставляется по синдромальной типологии в структуре основного психопатологического расстройства.

Устанавливается взаимосвязь дебюта/экзацербации РПП с различными факторами (возрастные кризисы, психотравмирующие ситуации):

- возраст начала переживания;
- выявление связи переживания с субъективно значимыми стрессовыми событиями.

### Типологическая характеристика дебюта/экзацербации РПП при ожирении и СД 2

По дебюту развития РПП можно распределить:

1. Фетальный.
2. Пубертатный.
3. Психогенный.
4. Менопаузальный/возрастной гипоандрогенный.

Выявлено предпочтение для определенных типов дебюта РПП и преобладающим видом переживания. Так, для фетального дебюта характерно перманентное переживание, пубертатного – компulsive, психогенного – вечернее, менопаузального/возрастного гипоандрогенного – полисиндромальное.

### Лечение РПП у больных с ожирением и СД 2

При лечении РПП при ожирении и СД 2 применяется комбинация психофармакотерапии и психотерапии [7].



Это считается наиболее эффективным лечением, и самое главное – щадящим для пациентов лечебным подходом. Сначала психофармакотерапией купируется актуальная психопатология, уменьшается интенсивность эпизодов переживания, восстанавливаются адаптационные ресурсы, что способствует более плодотворной психотерапевтической работе.

### **Психофармакотерапия РПП у больных с ожирением и СД 2**

Подбор психофармакотерапии осуществляется с целью уменьшения интенсивности переживания, купирования сопутствующей психопатологии (депрессивные, тревожные, обсессивно-компульсивные, соматоформные расстройства), нормализации сна.

Главный критерий выбора к лечебным препаратам – чтобы они помогали уменьшать массу тела и при этом охватывали всю клиническую картину психопатологии.

В качестве препаратов выбора для применения психофармакотерапии переживания и сопутствующей психопатологии у больных с ожирением и СД 2 используются лекарства, преимущественно представленные антидепрессантами, относящимися к различным классам тимоаналептиков.

### **Классификация тимоаналептиков, применяемых для лечения РПП у больных с ожирением:**

1. Класс селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – флуоксетин [8, 9], флувоксамин [10], сертралин [11], эсциталопрам [12], вортиоксетин.
2. Класс селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – дулоксетин [13], венлафаксин.
3. Класс антагонистов/ингибиторов обратного захвата серотонина – тразодон.
4. Класс трициклических антидепрессантов – кломипрамин, имипрамин [14].

### **Психотерапия РПП у больных с ожирением и СД 2**

Применяется полимодальная психотерапия, включающая различные психотерапевтические методики, представленные когнитивно-поведенческой – КПП (Cognitive Behavioral Therapy – СВТ) [15], интерперсональной, психодинамической психотерапией с различными модификациями.

### **Классификация психотерапевтических методик, применяемых для лечения РПП у больных с ожирением:**

#### **1. КПП:**

- **КПП с участием психотерапевта (therapist-led СВТ):** является базовой стратегией с применением методов когнитивного переструктурирования и формирования адаптивного поведения в условиях стрессов.

Изучаются паттерны поведения до, во время и после эпизодов переживания с целью осознания их искаженности и изменения на здоровые приемы пищи.

При этом подключается **поведенческая интервенция** – функциональный анализ и оценка девиантного поведения.

Кроме того, используются **техники поведенческой активации**, способствующие изменению пассивных негативных мыслей (паттернов) на противоположные – позитивные и преодолевающие.

- **КПП в режиме самопомощи (self-help СВТ)** – рекомендована в качестве дополнения к основному лечению для самостоятельной проработки вне работы с психотерапевтом.

КПП помогает лучше контролировать свое поведение в отношении режима питания, справиться с проблемами, которые выступают в роли триггеров к переживанию (депрессивное настроение, негативные чувства в отношении своего тела).

- **Диалектическая поведенческая психотерапия (Dialectical behavior therapy).**

Направлена на обучение управлению негативными эмоциями путем рассмотрения разнообразных точек зрения на ситуации напряжения, что способствует уменьшению импульсивного отреагирования на стрессы.

Особенно рекомендуется для пациентов с расстройствами личности с импульсивным реагированием, страдающих компульсивным переживанием.

При необходимости к КПП рекомендовано подключать другие виды психотерапии.

### **2. Интерперсональная (межличностная) психотерапия (Interpersonal psychotherapy).**

Прорабатывает актуальные проблемные отношения (на работе, в личной жизни) для улучшения навыков межличностного общения.

Может помочь уменьшить число эпизодов переживания, когда они являются следствием проблем в общении, а также «нездоровых» коммуникативных привычек.

### **3. Психодинамическая психотерапия (Psychodynamic psychotherapy).**

Психоаналитически-ориентированная психотерапия, направлена на анализ глубинных психологических конфликтов, послуживших причиной развития пищевых расстройств.

### **4. Групповая психотерапия РПП у больных с ожирением.**

Кроме того, при создании определенных условий можно организовывать группы поддержки (Support groups) или групповую психотерапию для больных с РПП и ожирением.

В группах поддержки пациенты делятся своим опытом и историями. Чувство принадлежности к социальной группе мотивирует не бросать лечение, а также не чувствовать себя одинокими в болезни.

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» созданы школы ожирения, которые проходят в виде занятий с возможностью открыто обсуждать все интересующие проблемы и рассказывать о своих неудачах и победах в возвращении к здоровью.

### **Профилактика развития РПП у больных с ожирением**

Для осуществления профилактики ожирения рекомендуется диагностировать признаки РПП, приводящие к увеличению массы тела на начальных этапах их проявлений и подключать как можно раньше оказание психиатрической-психотерапевтической помощи при возникновении РПП.

Проявления расстройств пищевого поведения развиваются намного раньше выявления ожирения. Оказание адекватной психиатрической-психотерапевтической помощи поможет предотвратить развитие лишней массы тела.

В последние клинические рекомендации лечения ожирения (2021 г.) внесено, что всем больным с ожирением при исключении вторичных причин увеличения массы тела показана консультация врача психиатра-психотерапевта, специализирующего в общесоматической сети.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interest.

### **Литература/References**

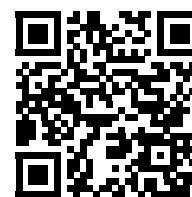
1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. 3-й пересмотр клинических рекомендаций по лечению морбидного ожирения у взрослых. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53-70 [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. 3-i peresmotr klinicheskikh rekomendatsii po lecheniu morbidnogo ozhireniia u vzroslykh. *Ozhirenie i metabolizm*. 2018;15(1):53-70 (in Russian)].
2. Смуглевич А.Б. Психические расстройства в клинической практике. М., 2016 [Smulevich AV. *Mental disorders in clinical practice*. Moscow, 2016 (in Russian)].



3. Малкина-Пых И.Г. Терапия пищевого поведения. М.: Эксмо, 2007 [Malkina-Pykh IG. Eating behavior therapy. Moscow: Eksmo, 2007 (in Russian)].
4. Старостина Е.Г. Нетяжелые психические расстройства у больных сахарным диабетом. *Consilium Medicum*. 2011;13(12):35-40 [Starostina EG. Mild mental disorders in patients with diabetes mellitus. *Consilium Medicum*. 2011;13(12):35-40 (in Russian)].
5. Бобров А.Е., Володина М.Н., Агамамедова И.Н., и др. Психические расстройства у больных сахарным диабетом 2-го типа. *РМЖ*. 2018;1(1):28-33 [Bobrov AE, Volodina MN, Agamamedova IN, et al. Psikhicheskie rasstroistva u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. *RMZh*. 2018;1(1):28-33 (in Russian)].
6. Albayrak O, Hebebrand J. Eating Addiction – A Behavioral Addiction? *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2015;65(1):39-41. DOI:10.1055/s-0034-1394412
7. Scott CJ. Treatment of Binge Eating Disorder. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2014;1:307-14. DOI:10.1007/s40501-014-0023-4
8. Arnold LM, McElroy SL, Hudson JI, et al. A placebo-controlled, randomized trial of fluoxetine in the treatment of binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:1028-33.
9. Grilo CM, Masheb RM, Wilson GT. Efficacy of cognitive behavioral therapy and fluoxetine for the treatment of binge eating disorder: a randomized double-blind placebo-controlled comparison. *Biol Psychiatry*. 2005;57:301-9.
10. Hudson JI, McElroy SL, Raymond NC, et al. Fluvoxamine in the treatment of binge-eating disorder: a multicenter placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1756-62.
11. McElroy SL, Casuto LS, Nelson EB, et al. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1004-6.
12. Guerdjikova AI, McElroy SL, Kotwal R, et al. High-dose escitalopram in the treatment of binge-eating disorder with obesity: a placebo-controlled monotherapy trial. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23:1-11.
13. Guerdjikova AI, McElroy SL, Winstanley EL, et al. Duloxetine in the treatment of binge eating disorder with depressive disorders: a placebo-controlled trial. *Int J Eat Disord*. 2012;45:281-9.
14. Laederach-Hofmann K, Graf C, Horber F, et al. Imipramine and diet counseling with psychological support in the treatment of obese binge eaters: a randomized, placebo-controlled double-blind study. *Int J Eat Disord*. 1999;26(3):231-44.
15. Bernstein BE, Bienenfeld D. Binge Eating Disorder (BED). *Treatment & Management* Mar 30, 2020. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/2221362-overview>.

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 13.04.2021

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 17.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: кардиометаболические риски и их коррекция

К.А. Комшилова<sup>✉</sup>, Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, Е.А. Трошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – распространенное хроническое заболевание печени, тесно ассоциированное с ожирением, особенно абдоминальным, и метаболическим синдромом, что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных. НАЖБП на стадии стеатоза не повышает риск смертности в общей популяции, однако потенциально опасная стадия – неалкогольный стеатогепатит – во многих случаях остается своевременно не распознанной и в отсутствие адекватного лечения может прогрессировать и приводить к развитию цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Вопросы лечения НАЖБП в настоящее время приобрели особую актуальность в связи с высокой распространенностью ожирения, сахарного диабета типа 2, сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Терапия НАЖБП должна быть направлена в первую очередь на этиопатогенетические факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных метаболических нарушений. Растущая распространенность ожирения, НАЖБП и связанных с ними факторов риска, трудности диагностики и отсутствие общепринятого алгоритма ведения таких больных еще раз подтверждают актуальность данной проблемы. В статье изложены основные механизмы патогенеза НАЖБП, ее роль при ожирении, прогноз заболевания, диагностика и лечение.

**Ключевые слова:** ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, кардиометаболические факторы риска

**Для цитирования:** Комшилова К.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: кардиометаболические риски и их коррекция. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 332–337. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200887

## REVIEW

# Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: cardiometabolic risks and their correction

Kseniya A. Komshilova<sup>✉</sup>, Natalya V. Mazurina, Ekaterina V. Ershova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

## Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the common chronic disease, associated with obesity, especially abdominal obesity, and a metabolic syndrome, that considerably raises cardiometabolic risk and is reflected in morbidity, prognosis of the disease and life expectancy of patients. NAFLD at the stage of steatosis does not increase the risk of mortality in the general population, however, the potentially dangerous stage, non-alcoholic steatohepatitis, in many cases remains unrecognized in a timely manner and, in the absence of adequate treatment, can progress and lead to the development of cirrhosis, liver failure, and hepatocellular carcinoma. The issues of NAFLD treatment are relevant due to the high prevalence of obesity, diabetes mellitus type 2, cardiovascular diseases and their complications. NAFLD therapy should be aimed primarily at the etiopathogenetic factors that contribute to its development and progression, as well as the correction of associated metabolic disorders. The growing prevalence of obesity, NAFLD and associated risk factors, diagnostic difficulties and the lack of an algorithm for managing such patients confirm the urgency of this problem. In this article describes the basic mechanisms of pathogenesis NAFLD, its role in obesity, prognosis of the disease, diagnostics and treatment.

**Keywords:** obesity, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, cardiometabolic risk factors

For citation: Komshilova KA, Mazurina NV, Ershova EV, Troshina EA. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: cardiometabolic risks and their correction. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 332–337. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200887

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в развитии кардиометаболических нарушений и/или заболеваний при ожирении. По данным исследований, НАЖБП при ожирении существенно

повышает риск развития таких серьезных социально значимых заболеваний, как сахарный диабет типа 2 (СД 2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), влияя таким образом на продолжительность и прогноз жизни больных [1–5].

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **Комшилова Ксения Андреевна** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: kom-ksusha@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6624-2374; SPIN-код: 2880-9644

**Мазурина Наталия Валентиновна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9381; SPIN-код: 9067-3062

**Ершова Екатерина Владимировна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: yu99pol06@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6220-4397; SPIN-код: 6728-3764

**Трошина Екатерина Анатольевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» – дир. Института клинической эндокринологии. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702; SPIN-код: 8821-8990

<sup>✉</sup> **Kseniya A. Komshilova** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: kom-ksusha@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6624-2374; SPIN code: 2880-9644

**Natalya V. Mazurina** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9381; SPIN code: 9067-3062

**Ekaterina V. Ershova** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: yu99pol06@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6220-4397; SPIN code: 6728-3764

**Ekaterina A. Troshina** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702; SPIN code: 8821-8990

НАЖБП – распространенное хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жира в форме триглицеридов в клетках печени, не связанное со злоупотреблением алкоголем в гепатотоксичных дозах (более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин).

Выделяют 2 клинико-морфологические формы НАЖБП: стеатоз печени (с накоплением жировых включений в печени  $\geq 5\%$  без баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброза) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – с накоплением жировых включений в печени  $\geq 5\%$ , воспалением, баллонной дистрофией гепатоцитов и возможным развитием фиброза [1–5].

НАЖБП на стадии стеатоза характеризуется доброкачественным медленно прогрессирующим течением и не повышает риск смертности в общей популяции, однако потенциально опасная стадия – НАСГ – во многих случаях остается своевременно не распознанной и в отсутствие адекватного лечения может прогрессировать и приводить к развитию цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. НАСГ – наиболее вероятная причина развития криптогенных циррозов печени неясной этиологии: по данным исследований, в 60–80% случаев криптогенный цирроз формируется в исходе НАСГ. Цирроз печени в исходе НАСГ является в настоящее время наиболее частой причиной для трансплантации печени в экономически развитых странах [1–5].

НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно висцеральным, и метаболическим синдромом, что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных. Согласно исследованиям, риск возникновения патологии сердечно-сосудистой системы в течение 10 лет достоверно выше у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми. По данным Всемирной гастроэнтерологической организации, у пациентов с НАЖБП и ожирением показатели смертности намного выше, чем в общей популяции, в первую очередь из-за сердечно-сосудистых осложнений [1–5]. Следует отметить, что при НАЖБП увеличение риска смертности также связано со степенью фиброза печени, сформировавшегося в результате ее прогрессирования.

### Эпидемиология

Распространенность НАЖБП у жителей экономически развитых стран мира составляет в среднем 20–35%, НАСГ – 3%. В США стеатоз печени имеют 34% взрослого населения, в Японии – 29%. Наибольшая распространенность НАЖБП у жителей Средней Азии – 31,79% и Южной Америки – 30,45%, а наименьшая – у американских индейцев и уроженцев Аляски – от 0,6 до 2,2%. НАЖБП выявляется во всех возрастных группах населения, включая детей, но чаще (60–75% случаев) встречается у женщин в возрасте 40–50 лет, имеющих различные метаболические нарушения. У больных с ожирением распространенность НАЖБП выше, чем в общей популяции, и составляет 75–93%, причем НАСГ диагностируется у 18,5–26%, фиброз – 20–37%, цирроз печени – 9–10% больных. При морбидном ожирении частота встречаемости НАЖБП возрастает до 95–100% [1–5].

### Этиология и патогенез НАЖБП

Патогенез НАЖБП многофакторный и включает большое количество механизмов, ассоциированных с ожирением и инсулинорезистентностью: накопление избыточного количества триглицеридов в гепатоцитах, повышение синтеза эндогенных жирных кислот, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое сосудистое воспаление, изменение секреции адипоцитокинов, нарушение микрофлоры в тонкой кишке, которые нарастают по мере прогрессирования воспаления в печени. В исследованиях показано, что изменение регуляции рецепторов экспрессии генов, участвующих в метаболизме глюкозы, липидов, воспалении и развитии фиброза (например, *MiRNA-10b*,

*PNPLA3*, *ENPP1/PC-1*), а также белков, участвующих в обмене липидов и реакциях оксидативного стресса, также может способствовать повышению риска развития НАЖБП независимо от наличия ожирения [6–8].

Среди множества факторов и механизмов (ожирение, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, прием некоторых лекарственных препаратов, синдром мальабсорбции, быстрая потеря массы тела, липодистрофия, болезнь Вильсона–Коновалова и др.), которые могут способствовать развитию и прогрессированию НАЖБП, большинство исследователей в первую очередь выделяют значимость инсулинорезистентности/гиперинсулинемии и ожирения, особенно висцерального [8, 9].

Выделяют следующие группы риска развития НАЖБП:

- группы высокого риска развития НАЖБП: пациенты с ожирением, СД 2, дислипидемией, метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников;
- высокая частота выявления НАЖБП показана у пациентов с гипотиреозом, синдромом обструктивного апноэ сна, гипопитуитаризмом, гипогонадизмом, псориазом и перенесших панкреатоудалительную резекцию независимо от ожирения [1, 8, 9].

Факторы риска развития фиброза печени у больных НАЖБП [1, 8–10]:

- ожирение;
- возраст старше 45 лет;
- женский пол;
- СД 2;
- артериальная гипертония;
- аспаратаминотрансфераза (АСТ)  $\geq 40$  Ед/л;
- АСТ/аланинаминотрансфераза (АЛТ)  $\geq 0,8-1$ ;
- низкий уровень тромбоцитов.

### Клинические проявления, диагностика и течение НАЖБП

Диагноз НАСГ является диагнозом исключения, когда исследованы и исключены иные причины хронического воспаления печени, такие как: злоупотребление алкоголем, вирусные и аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления, прием гепатотоксичных препаратов.

#### Клиническая картина

У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно. Подозрение на НАЖБП возникает в основном у пациентов с повышением АЛТ и/или АСТ в крови или при наличии стеатоза печени по ультразвуковому исследованию (УЗИ). Наиболее распространенными симптомами являются слабость и утомляемость, реже – чувство тяжести, ноющие боли в правой подреберной области. У некоторых (50–75%) пациентов при пальпации отмечаются гепатомегалия и незначительная болезненность. Диспепсические явления, кожный зуд, желтуха, «печеночные знаки», признаки печеночной недостаточности и портальной гипертензии (увеличение селезенки, асцит) выявляются редко, уже преимущественно на стадии декомпенсированного цирроза. Проявления НАСГ неспецифичны и не коррелируют со степенью его активности [1, 11–13].

#### Лабораторная диагностика

##### • Исследование печеночных трансаминаз

Всем пациентам с ожирением рекомендовано определение показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза – ГГТП, щелочная фосфатаза). У пациентов с НАЖБП показатели трансаминаз не определяют форму НАЖБП и активность НАСГ. Повышенный уровень сывороточных трансаминаз выявляют у 20–21% пациентов со стеатозом печени и у 50–90% больных НАСГ. Нормальные показатели трансаминаз не исключают вероятность существования некротически-воспалительных изменений и фиброза печени. Вероятность наличия НАСГ

выше при уровне трансаминаз, превышающем норму более чем в 2 раза. По данным исследований, при НАСГ уровень АЛТ чаще выше уровня АСТ, а пониженный уровень АЛТ в сочетании с выраженным ожирением может свидетельствовать о наличии тяжелого фиброза и цирроза печени. Активность трансаминаз в сыворотке крови, как правило, не превышает норму более чем в 4–5 раз. В ряде случаев при НАЖБП отмечается изолированное повышение активности ГГТП и щелочной фосфатазы. При развитии цирроза у больных НАЖБП могут выявляться гипоальбуминемия, тромбоцитопения и увеличение времени свертывания крови. В ряде случаев у пациентов с НАЖБП обнаруживаются нарушения метаболизма железа (повышение уровня ферритина и насыщения трансферрина сыворотки), не связанные с наличием наследственного гемохроматоза [1, 11–13].

#### • Фибротесты

Фибротесты (FIB-4, NFS) – метод оценки степени выраженности повреждения печени на основе определения в крови биомаркеров воспаления и фиброза (например, таких как:  $\alpha$ -2-макроглобулин, аполиipoprotein A1, гаптоглобин, ГГТП, билирубин, гиалуроновая кислота, общий аминокислотный пропептид проколлагена III типа, тканевый ингибитор матричной металлопротеиназы-1 и др.). Их чувствительность и специфичность составляют 70–90%, а информативность возрастает с увеличением степени стеатоза, НАСГ и фиброза. В основном данные тесты предназначены для первичного скрининга, целью которого является выявление лиц с возможным наличием выраженных стадий фиброза печени и их последующего дообследования у специалиста-гепатолога. В связи с отсутствием в настоящее время достоверных данных по сопоставлению фибротестов с клинико-морфологическими изменениями в печени у пациентов с НАЖБП при пункционной биопсии фибротесты не рекомендуются в качестве основного метода диагностики НАЖБП, но могут быть дополнительными методами исследования для определения наличия и стадии фиброза [1, 11–13].

#### • Исследование показателей углеводного и липидного обмена

Всем пациентам с ожирением и подозрением на НАЖБП рекомендовано обязательное исследование составляющих метаболического синдрома – параметров липидного и углеводного обмена. У абсолютного большинства больных с ожирением и НАЖБП выявляются различные метаболические нарушения, такие как: нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, СД 2, дислипидемия, гипертриглицеридемия, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности в крови, являющиеся кардиометаболическими факторами риска. Данные нарушения носят, как правило, сочетанный характер и нарастают по частоте и выраженности по мере прогрессирования заболевания [1, 11–17].

#### Инструментальная диагностика

К визуальным методам диагностики НАЖБП относят: УЗИ, компьютерную, магнитно-резонансную томографию печени и эластографию. Все инструментальные методы диагностики НАЖБП обладают определенной диагностической информативностью в качественном определении стеатоза печени, но ни один из этих методов не позволяет точно определить форму НАЖБП, выявить стеатогепатит и определить степень его активности [1, 11–13].

Для диагностики НАЖБП всем пациентам с ожирением рекомендовано проведение УЗИ печени, являющегося скрининговым методом диагностики стеатоза. УЗИ печени у больных НАЖБП выявляет гиперэхогенность или диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы (эхогенность печени превышает эхогенность почек), нечеткость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала [1, 11–13].

Эластография (фиброскан) – метод диагностики фиброза печени, не позволяет диагностировать стеатоз и стеатогепатит, но может быть дополнительным методом исследования для определения наличия и стадии фиброза, особенно фиброскан, оснащенный технологией CAP [1, 11–13].

#### Морфологическая диагностика

Проведение пункционной биопсии печени рекомендовано пациентам с факторами риска развития НАСГ и цирроза печени. Пункционная биопсия позволяет объективно диагностировать форму НАЖБП, оценить степень активности НАСГ, стадию фиброза, прогнозировать течение заболевания и контролировать эффективность лечения.

#### Критерии для проведения биопсии печени при НАЖБП:

1. Пациенты с высоким риском трансформации стеатоза в НАСГ и выраженный фиброз печени.
2. Пациенты (особенно при наличии метаболического синдрома) со стойким повышением АЛТ, АСТ после снижения массы тела и изменения образа жизни.
3. Преобладание уровня АСТ над АЛТ.
4. Высокий индекс фиброза.
5. Пациенты старше 45 лет с индексом массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, СД 2 и признаками цирроза печени.
6. Пациенты с предполагаемой НАЖБП, у которых иная этиология стеатоза и сопутствующее хроническое заболевание печени не могут быть исключены без проведения этого исследования.

Практическая значимость диагностики НАЖБП до проведения биопсии с использованием неинвазивных методов, по данным исследований, составляет всего 50% [1, 11–13]. Данные биопсии печени позволяют подтвердить диагноз НАЖБП, исключить другую патологию и провести дифференциальную диагностику между стеатозом и стеатогепатитом. Гистологическое исследование также позволяет установить стадию заболевания, оценить выраженность фиброза печени (основной фактор прогноза заболевания). При отборе пациентов для биопсии печени врачи должны учитывать в первую очередь факторы риска развития НАСГ и фиброза печени [1, 11–13].

#### Лечение

##### Немедикаментозная терапия

Вопросы лечения НАЖБП в настоящее время приобрели особую актуальность в связи с высокой распространенностью ожирения, СД 2, сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Терапия НАЖБП должна быть направлена в первую очередь на этиопатогенетические факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных метаболических нарушений. Основные задачи лечения пациентов с НАЖБП: уменьшение выраженности стеатоза, активности воспаления ткани печени, уменьшение фиброгенеза, предотвращение прогрессирования заболевания до стадии цирроза и печеночно-клеточной недостаточности, а также снижение кардиометаболического риска [1, 11–23].

Так как ожирение является наиболее значимым фактором, способствующим развитию НАЖБП, в первую очередь терапевтические мероприятия направлены на снижение массы тела. Снижение массы тела и особенно массы висцерального жира оказывает благоприятное воздействие на большинство кардиометаболических нарушений, ассоциированных с ожирением. Даже умеренное снижение массы тела на 5–10% от исходной сопровождается выраженным уменьшением риска развития сопутствующих заболеваний [1, 11–23].

Основу лечения пациентов с ожирением и НАЖБП составляют немедикаментозные методы: сбалансированное антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, гипокалорийное (с умерен-



ным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–1000 ккал) на этапе снижения массы тела и зукалорийное – на этапе его поддержания, а также увеличение физической активности. Физическая активность является обязательной составляющей лечения. По данным исследований, при сочетании физических нагрузок с рациональным питанием наиболее значимо улучшаются биохимические показатели и гистологические изменения при НАЖБП [1, 11–23]. Соблюдение диеты с ограничением калорийности в течение 12 мес приводит к снижению массы тела и, как следствие, снижает инсулинорезистентность, которая лежит в основе патогенеза НАЖБП.

Всем пациентам с ожирением и НАЖБП рекомендуется обязательное увеличение физической активности – это ежедневные умеренные аэробные физические нагрузки, например ходьба 30–40 мин в день или 150–200 мин в неделю.

По данным исследований, рацион, соответствующий «средиземноморской диете», способствует уменьшению формирования стеатоза печени за счет большого количества полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон. Увеличение количества пищевых волокон в рационе пациентов с НАЖБП улучшает состояние микробиоты, а также оказывает положительное влияние на инсулинорезистентность, массу тела, снижение печеночных трансаминаз, улучшение показателей гликемии и липидов, что способствует снижению факторов риска ССЗ [1, 11–23].

Критерием эффективности терапии НАЖБП является постепенное уменьшение массы тела на 7–10% от исходной, что сопровождается положительной динамикой метаболических показателей и морфологической картины печени, а также приводит к снижению трансаминаз и улучшению гистологической картины НАЖБП (уменьшение стеатоза, стабилизация и регрессия фиброза печени). Вместе с этим резкое ограничение калорийности и быстрое снижение массы тела может привести к прогрессированию фиброза и повышению уровня печеночных трансаминаз, поэтому важным является постепенное снижение массы тела (на 0,5–1 кг в неделю), что сопровождается положительной динамикой клинико-лабораторных показателей (уровней АЛТ, АСТ, ГГТП, глюкозы, липидов) и морфологической картины печени [1, 11–23].

### Медикаментозная терапия

При отсутствии клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов лечения ожирения для повышения эффективности терапии ожирения рекомендовано использование фармакотерапии (лираглутид 3,0 мг/сут, орлистат, сибутрамин), которая позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых привычек в питании, а также способствует длительному удержанию массы тела [11–25].

Эффективность терапии НАСГ должна соответствовать следующим критериям: уменьшение стеатоза печени, воспаления и отсутствие прогрессирования фиброза по данным парных биопсий печени (до и после лечения). Согласно этим критериям все существующие сегодня препараты, так или иначе воздействующие на состояние гепатоцитов, неэффективны. К ним относятся различные «гепатопротекторы», урсодезоксихолевая кислота, средства для лечения диабета (в том числе метформин), статины и др. Относительно подавляющего большинства таких препаратов опубликованы обширные метаанализы, подтверждающие их неэффективность относительно НАСГ, либо проведенные клинические исследования с их использованием малочисленны и не отвечают принципам доказательной медицины. Таким образом, несмотря на многочисленные клинические исследования, в настоящее время специфической терапии НАЖБП нет [1, 11–23].

Поскольку при ожирении инсулинорезистентность играет ключевую роль в развитии и прогрессировании НАЖБП, обосновано применение фармакологических средств, оказывающих положительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину, наиболее изученным из которых является метформин, с целью коррекции нарушений углеводного обмена (СД 2 или нарушенной гликемии натощак и/или нарушенной толерантности к глюкозе). Улучшение углеводного обмена у пациентов с НАЖБП является крайне важным компонентом в комплексном лечении данной категории больных, поскольку имеет превентивное значение в отношении развития СД 2 и его осложнений. В литературе доказано применение метформина для профилактики развития СД 2 у лиц высокого риска. Метформин не только напрямую воздействует на инсулинорезистентность, но и обладает целым рядом благоприятных метаболических эффектов. В печени метформин подавляет глюконеогенез и гликогенолиз, а также липолиз и окисление свободных жирных кислот. Метформин отличается выраженным антиатерогенным и кардиопротективным действием, замедляет всасывание углеводов в кишечнике и обладает слабым анорексигенным эффектом. Ожирение и НАЖБП ассоциированы с хроническим воспалением и эндотелиальной дисфункцией, являющимися факторами риска ССЗ. Данные многочисленных клинических и экспериментальных исследований подтверждают наличие у метформина противовоспалительного и антиоксидантного эффектов, а также его способность уменьшать эндотелиальную дисфункцию, что в совокупности обуславливает его ангио- и кардиопротективное действие.

Таким образом, пациентам с нарушениями углеводного обмена, ожирением и НАЖБП рекомендуется назначение метформина в дозе 2000 мг/сут не менее чем на 12 мес в сочетании с рациональным питанием и увеличением физической активности [1, 11–23].

Данные метаанализов свидетельствуют о положительном влиянии метформина на метаболические показатели, однако не подтверждают положительного влияния препарата на морфологию ткани печени при НАЖБП [1, 23–26]. Многочисленные исследования, посвященные оценке эффективности метформина при НАЖБП [27–35], демонстрируют целый ряд преимуществ данной терапии по сравнению с немедикаментозным лечением: более выраженное уменьшение размеров печени по данным УЗИ, снижение инсулинорезистентности, плазменных концентраций АЛТ, АСТ и улучшение метаболических показателей. Несмотря на то, что во всех этих исследованиях метаболические параметры становились лучше на фоне лечения метформином, результаты также подтверждают, что диетотерапия сама по себе также эффективна при НАЖБП. Улучшение гистологической картины в виде уменьшения воспалительной инфильтрации и дистрофии гепатоцитов на фоне лечения метформином показано в нескольких открытых неконтролируемых исследованиях [30–32]. В трех рандомизированных исследованиях терапия метформином практически не оказывала эффекта на гистологическую картину заболевания [33–38].

Имеются данные об эффективности применения при НАСГ агонистов PPAR-γ рецепторов (тиазолидиндионов). Данные исследований свидетельствуют о наибольшей эффективности препарата, однако за исключением применения при СД 2 во всех остальных случаях он используется вне зарегистрированных показаний, и достоверные рекомендации на этот счет отсутствуют [11]. В исследованиях показано положительное влияние тиазолидиндионов (росиглитазона и пиоглитазона) на течение НАЖБП [39]. Так, назначение тиазолидиндионов пациентам с ожирением и НАЖБП улучшало гистологическую картину печени, уменьшало инсулинорезистентность, снижало уровень трансаминаз в крови [11]. Однако применение тиазоли-

диндионов может сопровождаться развитием нежелательных эффектов, таких как: задержка жидкости в организме, увеличение массы тела за счет накопления жира в подкожно-жировой клетчатке, умеренная анемия в результате увеличения объема циркулирующей крови, в связи с чем применение препаратов данной группы ограничено.

Медикаментозной терапией НАСГ с доказанной эффективностью в настоящее время является применение витамина Е в дозе 800 МЕ/сут. При длительности лечения не менее 1 года уменьшается стеатоз и замедляется прогрессирование фиброза печени [11–13, 36–38]. Эффективность применения витамина Е неизвестна у больных СД 2, поскольку исследования выполнены на популяции пациентов с НАСГ без диабета; длительный прием высоких доз витамина Е ассоциирован с небольшим, но достоверным увеличением смертности от всех причин, и, кроме того, использование высоких доз витамина Е увеличивает риск рака предстательной железы [40, 41]. Все это существенно сужает круг пациентов с НАСГ, у которых может быть использована данная терапия.

Большое значение в лечении больных с ожирением и НАЖБП придается коррекции ассоциированных кардиометаболических нарушений. Поскольку НАЖБП, как правило, сочетается с нарушениями липидного обмена, особенно гипертриглицеридемией, больным проводится их коррекция с использованием статинов. Результаты исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применения статинов при НАЖБП, несмотря на то, что заболевания печени в активной фазе (в том числе сопровождаемые повышением трансаминаз) включены в перечень противопоказаний их назначению [1, 11]. По данным исследований, у больных независимо от наличия ожирения и НАЖБП повышение активности печеночных трансаминаз на фоне приема статинов отмечается в 0,5–2% случаев, зависит от дозы препаратов и является преходящим. Статины можно уверенно рекомендовать для снижения уровня липопротеидов низкой плотности и предотвращения сердечно-сосудистого риска [1, 11].

### Бариатрическая хирургия

Бариатрическая хирургия не противопоказана больным с ожирением и НАЖБП или НАСГ (без верифицированного цирроза) [11–13, 39, 42]. Проспективные данные свидетельствуют об уменьшении всех неблагоприятных гистологических изменений при НАСГ, включая фиброз, у пациентов, перенесших бариатрические операции [11–13, 39, 42]. Пациентам с НАСГ, у которых изменение образа жизни и фармакотерапия не дали улучшения, рекомендуется хирургическое лечение ожирения для снижения массы тела и уменьшения метаболических осложнений с получением стабильных долгосрочных результатов [11–13, 39, 42].

В заключение хотелось бы отметить, что НАЖБП является довольно распространенной патологией среди лиц, страдающих ожирением; патогенетически ассоциирована с инсулинорезистентностью и метаболическими нарушениями, что увеличивает риск смертности из-за осложнений, преимущественно кардиоваскулярных, и отражается на качестве жизни пациентов. Растущая распространенность ожирения, НАЖБП и связанных с ними факторов риска развития СД 2 и ССЗ, трудности диагностики и отсутствие общепринятого алгоритма ведения таких больных еще раз подтверждают актуальность данной проблемы. Дальнейшее изучение НАЖБП поможет разработать оптимальный алгоритм обследования и ведения больных с ожирением и НАЖБП на разных этапах развития заболевания, а также комплекс терапевтических мероприятий, направленный на лечение и предупреждение прогрессирования НАЖБП, коррекцию кардиометаболических нарушений и факторов риска развития ССЗ и СД 2.

*Статья выполнена в рамках государственного задания 2020–2022 «Центральные и периферические патофизиологические механизмы развития болезней жировой ткани с учетом клинических и гормональных характеристик».*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5-99 [Dedov II, Shestakova MV, Mel'nichenko GA, et al. Mezhdistsiplinarnye klinicheskie rekomendatsii "Lechenie ozhireniia i komorbidnykh zabolevanii". *Ozhirenie i metabolizm*. 2021;18(1):5-99 (in Russian)].
2. Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):339-50.
3. Misra V, Khashab M, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11:50-5.
4. Stefan N, Kantartzis K, Häring HU. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocr Rev*. 2008;29(7):939-60.
5. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes Rev*. 2010;11(6):430-45.
6. Dowman J, Tomlinson J, Newsome P. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010;103(2):71-83.
7. Nafisa A, Gray SG, Cao Y, et al. Endotelial function and dysfunction: impact of metformin. *Pharmacol Ther*. 2018;192:150-62.
8. Ong J, Younossi Z. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis*. 2007;11:1-16.
9. Leite N, Salles GF, Araujo AL, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29:113-9.
10. Younossi Z, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84.
11. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:811-26.
13. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328-57.
14. Utzschneider K, Kahn S. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4753-61.
15. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med*. 2005;22(10):1354-8.
16. Diehl AM, et al. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005;54:303-6.
17. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917-23.
18. Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011;53:1504-14.
19. Asrih M, Jornayvaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr*. 2014;33:186-90.
20. Houmard J, Tanner CJ, Slentz CA, et al. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol*. 2004;96:101-6.
21. Kopp C, Kopp HP, Steiner S, et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2003;11(8):950-6.
22. American Association for the Study of Liver Diseases; United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases–U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology*. 2015;61:1392-405.
23. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:79-104.
24. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771.

25. Armstrong M, 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;387:679-90.
26. Li Y, Liu L, Wang B, et al. Metformin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*. 2013;1:57-64.
27. DPP Research Group. The Diabetes Prevention Program: Lifestyle modification and metformin reduce the incidence of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
28. Doycheva I, Loomba R. Effect of metformin on ballooning degeneration in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): when to use metformin in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Adv Ther*. 2014;31:30-43.
29. Garinis G, Fruci B, Mazza A, et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:1255-64.
30. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:23-8.
31. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:172-82.
32. de Oliveira C, Stefano JT, de Siqueira ER, et al. Combination of N-acetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2008;38:159-65.
33. Shields W, Thompson KE, Grice GA, et al. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A pilot trial. *Therap Adv Gastroenterol*. 2009;2:157-63.
34. Uygun A, Kadayifci A, Isiket AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:537-44.
35. Haukeland J, Konopski Z, Eggesbø HB, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:853-60.
36. Sanyal A, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1675-85.
37. Sato K, Gosho M, Yamamoto T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31:923-30.
38. Xu R, Tao A, Zhang S, et al. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:3924-34.
39. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015;149:379-88.
40. Miller E, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142:37-46.
41. Abner E, Schmitt FA, Mendiondo MS, et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci*. 2011;4:158-70.
42. Bower G, Toma T, Harling L, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes Surg*. 2015;25:2280-9.

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 13.04.2021

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 17.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Бариатрический пациент: основные аспекты подготовки к хирургическому лечению ожирения и ведения после него. Лекция для практических врачей

Е.В. Ершова✉, К.А. Комшилова, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

На протяжении последних лет и десятилетий во всем мире в целом и в России в частности для лечения тяжелых форм ожирения бариатрическая хирургия получает все более широкое распространение, при этом наблюдается как увеличение количества выполняемых операций, так и накопление опыта в отношении их безопасности и эффективности, а также совершенствование хирургических методик. В данной лекции четко обозначены показания и противопоказания к хирургическому лечению ожирения. Описаны различные виды бариатрических операций и патофизиологические механизмы их влияния на массу тела, углеводный и липидный обмен, а также продемонстрирована их эффективность при коморбидной ожирению патологии, в первую очередь у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). Проанализированы требования к бариатрическим операциям и приведены параметры оценки их эффективности, в том числе ремиссии СД 2. Проанализированы возможные осложнения хирургических методов лечения ожирения, в том числе вторичный гиперпаратиреоз, постбариатрические гипогликемии и другие, а также предикторы послеоперационного прогноза в отношении метаболического контроля у пациентов с ожирением и СД 2.

**Ключевые слова:** ожирение, сахарный диабет 2-го типа, бариатрические операции

**Для цитирования:** Ершова Е.В., Комшилова К.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Бариатрический пациент: основные аспекты подготовки к хирургическому лечению ожирения и ведения после него. Лекция для практических врачей. Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 339–346. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200831

## LECTURE

# The bariatric patient: basic aspects preparation for surgical treatment of obesity and conducting after it. Lecture for practitioners

Ekaterina V. Ershova✉, Kseniya A. Komshilova, Natalya V. Mazurina, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

## Abstract

Over the past years and decades, in the world in general and particularly in Russia, bariatric surgery is becoming more widespread for the treatment of severe forms of obesity. There is an increase in the number of operations performed along with the effectiveness and minimising risks of the operations held due to the improvement of surgical techniques. In this lecture, there are clearly stated indications and contraindications for the surgical treatment of obesity. Here are presented various types of bariatric surgeries and their pathophysiological mechanisms which affect on body weight, carbohydrate and lipid metabolism. There is also presented their effectiveness in comorbid obesity pathology, primarily among patients with type 2 diabetes. Here was held an analysis of possible negative effects after surgical treatment for obesity, including secondary hyperparathyroidism, post-bariatric hypoglycemia, etc., as well as predictors of postoperative prognosis in relation on metabolic control among patients with obesity and type 2 diabetes.

**Keywords:** obesity, type 2 diabetes mellitus, bariatric surgery

**For citation:** Ershova EV, Komshilova KA, Mazurina NV, Troshina EA. The bariatric patient: basic aspects preparation for surgical treatment of obesity and conducting after it. Lecture for practitioners. Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 339–346. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200831

Эффективность консервативного лечения ожирения, особенно в долгосрочной перспективе, оставляет желать лучшего: большинство пациентов возвращаются к исходной массе тела – МТ (после ее снижения) в течение 5 лет, при высоких степенях ожирения эффективность консервативной терапии не превышает 5–10% [1].

Одной из основных причин этого является несоблюдение пациентами необходимых рекомендаций по образу жизни и физическим нагрузкам и нежелание менять годами и десятилетиями складывавшиеся стереотипы пищевого поведения. Для повышения эффективности лечения ожирения, особенно морбидного или осложненного

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ершова Екатерина Владимировна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: yu99pol06@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6220-4397; SPIN-код: 6728-3764

**Комшилова Ксения Андреевна** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: kom-ksusha@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6624-2374; SPIN-код: 2880-9644

**Мазурина Наталия Валентиновна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9381; SPIN-код: 9067-3062

**Трошина Екатерина Анатольевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» – дир. Института клинической эндокринологии. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702; SPIN-код: 8821-8990

✉ **Ekaterina V. Ershova** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: yu99pol06@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6220-4397; SPIN code: 6728-3764

**Kseniya A. Komshilova** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: kom-ksusha@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6624-2374; SPIN code: 2880-9644

**Natalya V. Mazurina** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9381; SPIN code: 9067-3062

**Ekaterina A. Troshina** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702; SPIN code: 8821-8990



сопутствующей патологией, на помощь приходят хирургические методы.

**Бариатрические операции** (от греч. *baros* – тяжелый, весомый, грузный) представляют собой хирургические вмешательства, которые выполняются на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с целью снижения МТ.

**Целями хирургического лечения ожирения являются:**

- снижение МТ;
- воздействие на течение заболеваний, развивающихся по мере нарастания МТ (сахарного диабета 2-го типа – СД 2, артериальной гипертонии, синдрома ночного апноэ и др.);
- улучшение качества жизни больных с ожирением.

Залог эффективности и безопасности хирургического лечения ожирения заключается в тщательном предоперационном отборе кандидатов на бариатрическую операцию мультидисциплинарной командой специалистов, включающей эндокринолога, бариатрического хирурга, терапевта, кардиолога, психиатра и других, в строгом соответствии с принятыми показаниями и противопоказаниями, а также выполнение операций в центрах высокого качества – COE (Centers of Excellence). Основными характеристиками таких центров являются [2]:

- наличие подготовленного и обученного медицинского персонала, необходимого оборудования и расходных материалов для работы с бариатрическими пациентами;
- комплексная предоперационная, периоперационная и послеоперационная медицинская помощь пациентам;
- готовность всех клинических служб к оказанию экстренной помощи в случае возникновения периоперационных осложнений;
- выполнение бариатрическими хирургами не менее 125 бариатрических операций за свою карьеру и продолжение выполнения не менее 50 операций в год (в том числе повторных);
- ведение регистра пациентов с пожизненным наблюдением не менее 75% пациентов после операции;
- мультидисциплинарный подход как неотъемлемая часть лечения.

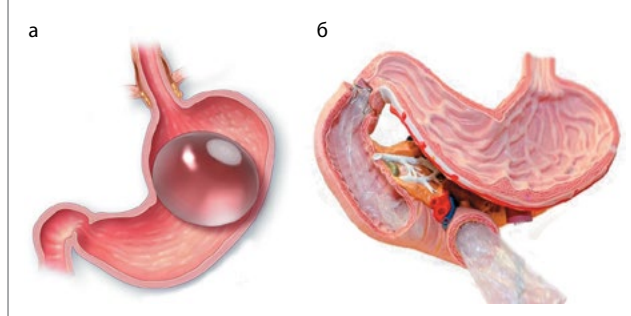
При отборе кандидатов на операцию необходимо руководствоваться общепринятыми критериями Международной федерации хирургии ожирения и метаболических нарушений (IFSO) [3], Европейскими междисциплинарными рекомендациями по метаболической и бариатрической хирургии [4], Российскими клиническими рекомендациями по лечению ожирения у взрослых [5, 6].

**Показания к хирургическим методам лечения ожирения.** Бариатрические операции могут выполняться при неэффективности проводимой ранее консервативной терапии ожирения у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет:

- при морбидном ожирении (индекс МТ –  $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$ );
- ожирении с  $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$  в сочетании с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые неудовлетворительно контролируются изменением образа жизни и фармакотерапией;
- учитываться может не только текущий, но и максимальный ИМТ, имевший место ранее, при этом уменьшение МТ перед бариатрической операцией с соответствующим снижением ИМТ ниже  $35\text{--}40 \text{ кг/м}^2$  не является противопоказанием для операции и должно рассматриваться как рекомендуемый этап предоперационной подготовки с целью снижения периоперационного риска;
- повторный набор МТ после ее снижения на фоне консервативной терапии (даже в случае, если ИМТ не достиг  $35\text{--}40 \text{ кг/м}^2$ ). При этом стоит обратить внимание, что IFSO допускает выполнение бариатрических операций у больных с ИМТ свыше  $30 \text{ кг/м}^2$  при наличии медицинских и социально-психологических показаний к снижению МТ [3–6].

**Рис. 1. Внутриспросветные (эндоскопические) процедуры:**

а – внутрижелудочный баллон; б – эндобарьер.



#### **Противопоказания к бариатрическим операциям:**

- алкогольная, наркотическая или какая-либо другая зависимость;
- психические заболевания;
- обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки;
- беременность;
- имеющиеся в настоящий момент онкологические заболевания;
- необратимые изменения со стороны жизненно важных органов (хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональных классов, печеночная или почечная недостаточность);
- недопонимание рисков, связанных с бариатрическими операциями;
- недостаточная комплаентность для четкого выполнения графика послеоперационного мониторинга [3–6].

#### **Типы бариатрических операций и механизм их воздействия**

Выбор хирургической тактики определяется многими факторами: степенью ожирения, характером коморбидных метаболических нарушений и заболеваний, психологическими особенностями пациента, типом пищевого поведения, а также личным опытом хирурга [4–6].

В зависимости от их влияния на анатомию пищеварительного тракта все бариатрические операции можно разделить на внутриспросветные (эндоскопические) процедуры (рестриктивные, мальабсорбтивные) и собственно бариатрические операции – рестриктивные и комбинированные (рестриктивные и мальабсорбтивные).

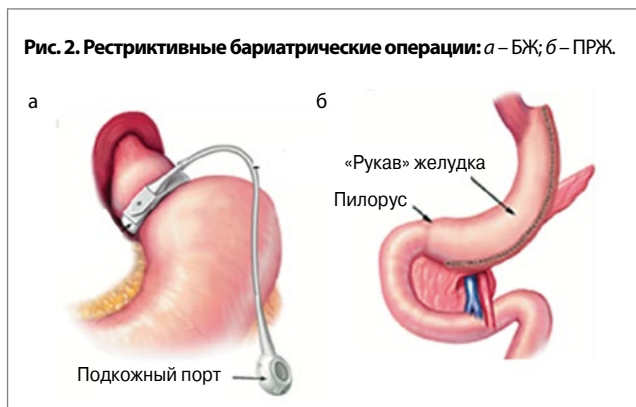
К внутриспросветным (эндоскопическим) процедурам относятся внутрижелудочный баллон (рис. 1, а) и эндобарьер (рис. 1, б). Показания к проведению внутриспросветных процедур:

- при морбидном ожирении ( $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$ ) – как промежуточный метод для снижения МТ и улучшения течения коморбидных заболеваний перед бариатрической операцией;
- при неморбидном ожирении ( $\text{ИМТ} 30\text{--}40 \text{ кг/м}^2$ ) – при неэффективности консервативной терапии или с косметической целью.

Патогенетические механизмы:

- уменьшение объема желудка, замедление эвакуации пищи из него и воздействие баллона на рецепторы растяжения в желудке способствуют уменьшению потребления пищи и быстрому насыщению (внутрижелудочный баллон);
- ограничение контакта пищи с пищеварительными соками в проксимальных отделах тонкой кишки приводит к мальабсорбции (эндобарьер).

Основные преимущества: эндоскопические процедуры относительно безопасны, просты в выполнении, в целом удовлетворительно переносятся больными, как правило, выполняются без наркоза. Их минусы: обе процедуры но-

**Рис. 2. Рестриктивные бариатрические операции: а – БЖ; б – ПРЖ.**

сят временный характер (6 мес для внутрижелудочного баллона и 12 мес – для эндобарьера), существует риск их спонтанного сдувания и обструкции кишечника, результат носит, как правило, недолгосрочный характер [7–9].

Все бариатрические операции в зависимости от их влияния на анатомию ЖКТ можно разделить на рестриктивные, шунтирующие (мальабсорбтивные) и смешанные. Выбор хирургической тактики зависит от степени ожирения, специфики сопутствующих метаболических нарушений и заболеваний, психологических особенностей пациента, типа пищевого поведения и готовности пациента к лечению и изменению образа жизни. При выборе методики операции большое значение имеет и личный опыт хирурга.

**Рестриктивные (гастроограничительные) операции** направлены на уменьшение размеров желудка. При рестриктивных операциях осуществляется разделение желудка на две части с оставлением объема верхней части, не превышающего 15 мл. Это может достигаться посредством наложения специальной силиконовой манжеты (регулируемое бандажирование желудка – БЖ; рис. 2, а). Более современной методика – продольная (рукавная, вертикальная) резекция желудка – ПРЖ (рис. 2, б) предусматривает удаление большей части желудка с оставлением узкой трубки в зоне его малой кривизны объемом 60–100 мл [8, 9].

**Механизм метаболического воздействия рестриктивных бариатрических операций.** В основе метаболического эффекта рестриктивных операций, в том числе при СД 2, лежит:

- форсированный перевод больных в раннем послеоперационном периоде на низкокалорийный рацион;
- и лишь в последующем уменьшение жировой массы, в том числе висцеральной, как источника поступления свободных жирных кислот в систему воротной вены в процессе липолиза, что способствует снижению инсулинорезистентности;
- в случае ПРЖ это удаление грелин-продуцирующей зоны фундального отдела желудка, что может способствовать подавлению чувства голода и уменьшению аппетита.

Рестриктивные малоинвазивные операции отличаются относительной безопасностью и простотой выполнения, хорошо переносятся больными, но во многих случаях, особенно при сверхожирении (или суперожирении, при котором ИМТ > 50 кг/м<sup>2</sup>), их эффект бывает нестойким. В случае утраты рестриктивного эффекта в отдаленные сроки (например, при реканализации вертикального шва, дилатации малой части желудка или дисфункции бандажа) существует реальная вероятность как рикошетного набора МТ, так и декомпенсации предшествующих метаболических нарушений, в том числе СД 2 [8, 9].

В основе действия **мальабсорбтивных (шунтирующих) и комбинированных операций** лежит шунтирование различных отделов тонкой кишки, уменьшающее абсорбцию пищи. При гастрощунтировании – ГШ (рис. 3, а) из

**Рис. 3. Шунтирующие бариатрические операции: а – ГШ; б – БПШ по Хесс–Марсо.**

пассажа пищи выключается большая часть желудка, двенадцатиперстная и начальный отдел тонкой кишки, а при билиопанкреатическом шунтировании – БПШ (рис. 3, б) – практически вся тощая кишка.

Комбинированные операции, сочетающие в себе рестриктивный и шунтирующий компоненты, характеризуются большей сложностью и риском развития нежелательных последствий, тем не менее они обеспечивают более выраженный и стабильный долгосрочный результат, а также эффективно воздействуют на течение сопутствующих ожирению метаболических нарушений и заболеваний, что определяет их основные преимущества.

**Механизмы воздействия ГШ на углеводный обмен при ожирении и СД 2 [8, 9]:**

- форсированный переход в раннем послеоперационном периоде на сверхнизкокалорийную диету;
- исключение двенадцатиперстной кишки из контакта с пищевой массой, что приводит к ингибированию диabetогенных субстанций, так называемых ангиинкретинов (возможные кандидаты – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид и глюкагон), высвобождающихся в проксимальной части тонкой кишки в ответ на поступление в нее пищи и противодействующих продукции или действию инсулина;
- ускоренное поступление пищи в дистальную часть тонкой кишки, что способствует быстрому высвобождению глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), обладающего глюкозозависимым инсулиноотропным действием, что способствует так называемому «инкретиновому эффекту», возникающему при раннем достижении химусом уровня L-клеток подвздошной кишки (вероятность развития демпинг-синдрома – наиболее яркой клинической манифестации инкретинового эффекта – ограничивает возможность потребления пациентами легкоусвояемых углеводов);
- торможение секреции глюкагона под влиянием ГПП-1;
- ускорение насыщения за счет воздействия ГПП-1 на соответствующие центры мозга;
- постепенное уменьшение висцеральной жировой массы.

При БПШ в модификации Хесс–Марсо, т.е. БПШ (ответствии) с выключением двенадцатиперстной кишки, производится пилоросохраняющая ПРЖ, а подвздошная кишка анастомозируется не с культей желудка, а с начальным отделом двенадцатиперстной кишки. Длина кишки, участвующей в пассаже пищи, составляет около 310–350 см, из них 80–100 см отводится на общую петлю, 230–250 см – на алиментарную (см. рис. 3, б). К преимуществам данной операции относятся сохранение привратника и снижение за счет этого вероятности развития демпинг-синдрома и пептических язв в зоне дуоденоилеоанастомоза, чему также способствует значительное уменьшение числа париетальных клеток при выполнении ПРЖ.

В дополнение к описанным при ГШ механизмам воздействия на метаболические параметры при ожирении и СД 2 при БПШ имеют место [8, 9]:

- селективная мальабсорбция жиров и сложных углеводов за счет позднего включения в пищеварение желчи

и панкреатических ферментов, что способствует снижению концентрации свободных жирных кислот в системе воротной вены и, соответственно, уменьшению инсулинорезистентности и является важнейшим фактором, определяющим улучшение течения СД 2;

- селективное уменьшение эктопического отложения липидов в скелетных мышцах и печени, что обеспечивает улучшение чувствительности к инсулину (поскольку перегрузка печени липидами при ожирении связана с ограниченной способностью жировой ткани к накоплению липидов и увеличению своего объема, что, в свою очередь, ведет к эктопическому отложению жиров и липотоксичности, создающей основу дислипидемии и инсулинорезистентности при СД 2).

**Для обеспечения эффективности и безопасности** проведения бариатрических операций необходимо придерживаться следующих стратегий [4–6]:

- тщательный предоперационный отбор кандидатов мультидисциплинарной командой специалистов (включая эндокринолога, бариатрического хирурга, терапевта, кардиолога, психиатра и др.) в строгом соответствии с принятыми показаниями и противопоказаниями;
- выполнение операций в СОЕ;
- пожизненное наблюдение за оперированными пациентами: в соответствии с Европейской программой СОЕ не менее 75% больных должны быть прослежены в сроки наблюдения не менее 5 лет;
- сроки контрольного обследования: не реже 1 раза в 3 мес на протяжении 1-го года после операции, не реже 1 раза в 6 мес на протяжении 2-го года после операции, далее – ежегодно;
- регулярный мониторинг клинических и биохимических показателей с целью исключения дефицита микро- и макронутриентов.

### Основные стратегии по изменению образа жизни после бариатрической операции

**Рекомендации по питанию** подразумевают [10–12] постепенное изменение консистенции и структуры пищи в течение 1–2 мес:

- от прозрачных жидкостей небольшими порциями в первые 24–48 ч после операции, постепенно увеличивая объем до  $\geq 8$  чашек в день (до 2 л), до жидких продуктов через 3–7 дней после операции (молоко, соевые напитки и простой йогурт), с переходом через 1–2 нед после операции на пюре (от более однородного к менее однородному), с добавлением в рацион через 2 нед после операции мягкой пищи (фрикадельки, омлет или вареные яйца, приготовленные овощи, очищенные фрукты), через 1 мес – твердой пищи (бобовые, свежие овощи, свежие фрукты и хлеб) и употреблением через 2 мес после операции сбалансированной твердой пищи;
- 4–6 приемов пищи в течение дня, хорошее пережевывание пищи и прекращение ее приема при достижении чувства сытости;
- сокращение употребления высококалорийных продуктов и напитков (например, смузи, мороженого, молочных коктейлей, газированных напитков, соков, шоколада, пирожных с кремом, печенья) и ограничение добавления сахара во избежание демпинг-синдрома;
- разделение приема жидкости от твердых продуктов, избегание употребления напитков за 15 мин до или в течение 30 мин после еды.

Постепенное расширение **физической активности**: пациентам следует рекомендовать умеренную аэробную физическую активность, включающую минимум 150 мин в неделю с достижением цели в 300 мин в неделю плюс силовые тренировки 2–3 раза в неделю [13, 14]. Это поможет предотвратить развитие саркопении на этапе выраженного снижения МТ, сохранить костную массу, повысить ско-

рость метаболизма. Необходимо помнить об адекватной гидратации во время физических упражнений [15].

**Отказ от курения** необходим по крайней мере за 6 нед до бариатрической операции и после ее проведения, учитывая повышенный риск плохого заживления ран, язв анастомоза [13, 16].

Рекомендуется избегать или уменьшать количество **употребляемого алкоголя** после бариатрических операций из-за ускоренного всасывания алкоголя, более высокой максимальной его концентрации, более длительного времени, необходимого для элиминации и повышенного риска развития алкоголизма. Чрезмерное употребление алкоголя может повлиять на потерю МТ в результате увеличения потребления калорий и вызвать, например, недостаток витаминов, особенно группы В [17, 18].

По данным литературы, отмечается несколько повышенный **риск суицида** среди пациентов, перенесших бариатрическую операцию [19, 20]: при этом 30% от общего количества самоубийств возникает в течение первых 2 лет и почти 70% – в течение 3 лет после операции. Кроме того, примерно 10% кандидатов на бариатрическую операцию сообщали, что в течение всей жизни имели попытки самоубийства [21]. Причинами этого являются завышенные и нереализованные ожидания от бариатрической операции, отсутствие должного снижения МТ или ее рецидив, а также эстетическое недовольство своей фигурой. Эти данные подтверждают необходимость обязательного присутствия психиатра/психолога в мультидисциплинарной команде специалистов, принимающей совместное решение об отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению ожирения.

**Планирование беременности** после бариатрических вмешательств целесообразно на этапе стабилизации МТ, т.е. не ранее чем через 12–18 мес после хирургического вмешательства [15, 22] при условии компенсации возможных метаболических нарушений (минерального обмена, обмена железа, белковой недостаточности и т.д.) [23]. При этом индивидуальный план лабораторного мониторинга и медикаментозное сопровождение во время беременности должны разрабатываться совместными усилиями акушера-гинеколога, эндокринолога, диетолога, терапевта и бариатрического хирурга с учетом вида перенесенной бариатрической операции, выраженности мальабсорбции, сопутствующей патологии и индивидуальных рисков [24]. Частота наблюдения – каждый триместр: контроль набора МТ, исключение возможного дефицита микро- и макронутриентов [13]. Поскольку дефицит железа, витаминов А, К, В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты связан как с материнскими осложнениями, так и с нарушениями развития плода [22], коррекция ожидаемых нутриентных дефицитов имеет решающее значение в период до зачатия [13]. Беременность после бариатрической операции следует рассматривать как беременность с высоким риском [22], в том числе и из-за ассоциированного с ней риска преждевременных родов и осложнений, связанных с хирургией ЖКТ, таких как непроходимость кишечника, язва желудка и др. Важным аспектом ведения беременности после хирургического лечения ожирения является рекомендация в качестве скрининга на гестационный диабет проводить не обычный пероральный тест на толерантность к глюкозе, а капиллярный ее мониторинг во избежание развития демпинг-синдрома и гипогликемии [25, 26].

**Профилактика и контроль набора МТ** – краеугольный камень оценки эффективности бариатрической операции. Восстановление МТ после бариатрической операции является результатом отсутствия наблюдения в послеоперационном периоде (как показывают практика и данные литературы, 60% тех, кто набирал МТ, никогда не наблюдался в отдаленном периоде у диетолога, эндокринолога или бариатрического хирурга), несоблюдения режима питания и недостаточной физической активности, нарушения пищевого поведения или же хирургическими причинами [27].



По оценкам, до 50% пациентов после бариатрической терапии восстанавливают около 5% МТ через 2 года после хирургического лечения [2]

### Оценка эффективности бариатрических операций

Международная диабетологическая федерация (IDF) предложила достижение следующих целей [28]:

- потеря МТ более 15% от исходной;
- достижение уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ )  $\leq 6\%$ ;
- отсутствие гипогликемий;
- уменьшение дозы или количества принимаемых сахароснижающих препаратов;
- достижение уровня общего холестерина  $< 4$  ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности  $< 2$  ммоль/л, триглицеридов  $< 2,2$  ммоль/л;
- поддержание уровня артериального давления  $< 135/85$  мм рт. ст.;
- улучшение качества жизни и течения сопутствующих ожирению заболеваний.

Согласно Европейским междисциплинарным рекомендациям по метаболической и бариатрической хирургии от 2014 г., при наличии СД 2 хирургическое лечение можно считать эффективным, если [4]:

- уровень  $HbA_{1c}$  уменьшился более чем на 0,5% в течение 3 мес или достиг уровня  $< 7,0\%$ ;
- доза инсулина после операции уменьшилась на 25% и более от предоперационной;
- доза пероральных сахароснижающих препаратов уменьшилась на 50% и более от предоперационной.

### Критерии ремиссии СД 2 после бариатрических операций

В соответствии с Европейскими междисциплинарными рекомендациями по метаболической и бариатрической хирургии от 2014 г. [4], предложено считать критериями

- **частичной ремиссии:**
  - поддержание уровня  $HbA_{1c} < 6,5\%$ ;
  - поддержание уровня глюкозы плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/дл) на протяжении по крайней мере 1 года после операции в отсутствие фармакотерапии;
- **полной ремиссии:**
  - поддержание уровня  $HbA_{1c} < 6\%$ ;
  - поддержание уровня глюкозы плазмы натощак  $< 5,6$  ммоль/л ( $< 100$  мг/дл) на протяжении по крайней мере 1 года после операции в отсутствие фармакотерапии;
- **продолжительной ремиссии:**
  - наличие полной ремиссии на протяжении 5 лет наблюдения.

Для повышения эффективности хирургического лечения ожирения у пациентов с СД 2 с целью выбора бариатрической процедуры предложена индивидуализированная оценка на основе тяжести СД [29], согласно которой начисляются баллы в зависимости от числа принимаемых сахароснижающих препаратов, наличия/отсутствия инсулинотерапии, стажа заболевания и достижения целевых показателей  $HbA_{1c}$ . В случае большой длительности СД 2, наличия инсулинотерапии и/или большого количества сахароснижающих препаратов и отсутствия компенсации углеводного обмена как ГШ, так и ПРЖ (шунтирующая и рестриктивная бариатрическая операция соответственно) ожидаемо будут равно малоэффективны в отношении улучшения течения СД 2. В случае короткого стажа СД 2, отсутствия инсулинотерапии, при малом количестве сахароснижающих препаратов и исходной удовлетворительной компенсации углеводного обмена равноэффективными будут обе бариатрические операции. В случае промежуточ-

ных критериев прогнозируется большая эффективность в отношении ремиссии СД 2 после ГШ.

Другими авторами [30] предложена схожая шкала ABCD SCORE, позволяющая также прогнозировать вероятность ремиссии СД 2: чем меньше возраст кандидата, выше ИМТ и С-пептида и меньше стаж заболевания, тем выше вероятность ремиссии СД 2. Объяснение патогенетически обосновано: у больных СД 2 с течением времени уменьшается популяция  $\beta$ -клеток в результате нарушения баланса между апоптозом и неогенезом, снижаются возможности  $\beta$ -клеток компенсировать инсулинорезистентность, лежащую в основе развития СД 2, а также развивается относительная или абсолютная инсулинопения. Поэтому вполне обоснованно, что при нормальной чувствительности к инсулину прогноз в достижении компенсации углеводного обмена у пациентов с ожирением и СД 2 определяется длительностью анамнеза СД 2 с точки зрения апоптоза  $\beta$ -клеток, а также показателями, характеризующими секреторные возможности функционирующих  $\beta$ -клеток (уровнем исходного и стимулированного С-пептида) [30].

### Постбариатрические гипогликемии

Развитие гипогликемических состояний в отдаленном периоде после бариатрических операций вызывает определенную настороженность при наблюдении больных. На основании рекомендаций Международной группы по изучению гипогликемии клинически значимая гипогликемия в настоящее время определяется как уровень глюкозы менее 54 мг/дл (менее 3,0 ммоль/л) [31]. Возможных механизмов, которые приводят к развитию гипогликемических состояний после бариатрических шунтирующих операций, может быть несколько:

- гипертрофия и гиперплазия  $\beta$ -клеток, которые до операции носили компенсаторный характер для преодоления инсулинорезистентности, а после бариатрической операции по мере постепенного ее уменьшения способствовали гипогликемическим состояниям [32];
- изменение инкретиновой секреции и, соответственно, секреторной функции  $\beta$ -клеток: воздействие ГПП-1 (уровень которого существенно повышается после шунтирующих бариатрических операций) на пролиферацию  $\beta$ -клеток и уменьшение их апоптоза; ГПП-1 потенцирует биосинтез инсулина, стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина; снижает секрецию глюкагона как за счет прямого воздействия на  $\alpha$ -клетки поджелудочной железы, так и за счет увеличения синтеза соматостатина, что приводит к снижению выделения глюкозы из печени; основными функциями глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, направленными на поджелудочную железу, являются стимуляция биосинтеза и глюкозозависимой секреции инсулина, пролиферации  $\beta$ -клеток и повышение их резистентности к апоптозу [33, 34];
- влияние грелина (уровень которого значительно снижается после удаления фундального отдела желудка), висфатина, лептина, пептида YY (усиливает инкретиновый эффект) и других гормонов [35];
- снижение клиренса инсулина после еды [36];
- нарушение ответа глюкагона на гипогликемию [37, 38].

Чаще всего постбариатрические гипогликемии наблюдаются после ГШ (у 0,2% прооперированных больных), что опосредовано более быстрым достижением пищевой массой дистальной части тонкой кишки, где преимущественно расположены L-клетки, вырабатывающие ГПП-1, в отличие от БПШ, при котором практически вся тонкая кишка подлежит выключению из пищеварения. Однако данные, касающиеся патогенеза развивающихся постбариатрических гипогликемий, в настоящее время достаточно противоречивы, и требуются дальнейшие исследования для



изучения перечисленных и других возможных механизмов их развития.

Основные особенности постбариатрических гипогликемий:

- носят постпрандиальный характер;
- симптомы снижения гликемии развиваются через 1–3 ч после приема пищи с высоким содержанием углеводов;
- возникают не ранее чем через 1 год после операции, чаще позже;
- отсутствие гипогликемии после приема пищи с низким содержанием углеводов.

Для постбариатрических гипогликемий не характерно развитие натошак, а также спустя 4 ч и более после еды и возникновения в раннем послеоперационном периоде [39].

Для диагностики постбариатрических гипогликемий чаще всего используют тест со смешанной пищей, содержащей белки, углеводы и жиры, однако нет стандартов состава пищи, а также референсных интервалов, на которые можно ориентироваться при диагностике [40]. Поскольку использование провокационных тестов создает риск гипогликемии, требующей посторонней помощи, они должны проводиться в стационарных условиях под присмотром медицинского персонала. В последнее время с этой целью все чаще стали применяться системы мониторинга гликемии: флэш-мониторинг и непрерывное суточное мониторирование гликемии.

Для профилактики гипогликемий формирование новых пищевых привычек после операции предполагает исключение из рациона легкоусвояемых углеводов, потребление смешанной пищи, состоящей из белков (не менее 0,9 г на 1 кг МТ) и полезных жиров, перерывы между приемами пищи должны составлять не более 3–4 ч, прием напитков не менее чем через 0,5 ч после еды, исключение потребления алкоголя, кофеина.

У пациентов с СД, чтобы свести к минимуму риск развития гипогликемии, следует прекратить использование всех секретогов инсулина (производных сульфонилмочевины и меглитинидов), а дозы инсулина следует корректировать уже в раннем послеоперационном периоде [13, 14].

### Показатели послеоперационных осложнений и смертности

Ранние осложнения (в течение 30 дней после операции) после различных видов бариатрических процедур развиваются в 5–10% случаев. Процент смертности на фоне бариатрических хирургических процедур относительно низок, находится в пределах 0,1–1,1% и сравним с аналогичным показателем для малоинвазивных операций, таких, например, как лапароскопическая холецистэктомия. В раннем послеоперационном периоде 3/4 смертельных случаев связано с развитием перитонита и 1/4 приходится на тромбоэмболию легочной артерии. Для профилактики тромбоэмболических осложнений терапию эстрогенами следует прекратить перед бариатрической операцией (1 цикл оральных контрацептивов у женщин в пременопаузе; 3 нед гормональной заместительной терапии у женщин в постменопаузе) [13, 16].

Согласно статистическому анализу, средняя летальность в раннем послеоперационном периоде составляет 0,28%, в частности, после лапароскопического БЖ – не превышает 0,1%, после ГШ – 0,3–0,5%, после БПШ – 0,1–0,3%. Средние показатели смертности увеличиваются с 30-го дня по 2-й год после операции до 0,35%. У пациентов в возрасте старше 60 лет смертность выше, особенно при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [41]. За последние годы смертность и количество осложнений после бариатрических операций значительно снизились. Связано это, в первую очередь, с развитием лапароскопических техник, совершенствованием хирургического инструментария (сшивающий аппарат). Согласно данным многочисленных исследований, смертность после бариатрических операций сейчас

не превышает 0,1%, а значимые ранние послеоперационные осложнения (степень III по классификации Клавьен–Диндо) встречаются менее чем у 8% больных [3, 42, 43].

Важно помнить, что невысокий уровень смертности после хирургического лечения ожирения, в том числе у пациентов с СД 2, может иметь место лишь при строгом выполнении всех требований, предъявляемых к бариатрическим операциям с учетом показаний и противопоказаний, а также тщательной предоперационной подготовке.

### Послеоперационный мониторинг

После бариатрических операций все пациенты должны пожизненно наблюдаться мультидисциплинарной командой специалистов, имеющих опыт лечения ожирения и коррекции медицинских, психологических и психиатрических последствий бариатрических операций. Возникновение дефицита витаминов и минералов – одна из самых распространенных и серьезных проблем после бариатрической хирургии. Профилактика, выявление и лечение этих недостатков являются краеугольным камнем долгосрочного наблюдения за пациентами после хирургического лечения ожирения [25, 44].

Для предотвращения риска развития метаболических нарушений, особенно после шунтирующих операций, пациенты требуют особенно тщательного послеоперационного мониторинга: осуществление клинического контроля с проведением развернутого клинического анализа крови, биохимического анализа крови, включающего помимо стандартных показателей уровни липидов, сывороточного железа и ферритина, маркеров кальциевого обмена (общий и скорректированный кальций, фосфор, щелочная фосфатаза), а также концентрации 25(OH)D, паратиреоидного гормона. Определение в крови уровней микроэлементов (цинка, меди, магния) и витаминов (фолиевой кислоты, тиамина, цианокобаламина) также целесообразно при наличии симптомов соответствующих дефицитов.

При выявлении лабораторных отклонений, а также при наличии характерной клинической картины должны быть рекомендованы дополнительные диагностические тесты, например:

- при анемии: определение ферритина, витаминов В<sub>12</sub>, А и Е, фолиевой кислоты, цинка и меди;
- при нарушениях зрения: определение витаминов А, Е и В<sub>1</sub>;
- при повышенной кровоточивости: развернутый клинический анализ крови, коагулограмма;
- при появлении неврологических симптомов и жалоб: определение витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub>, Е, ниацина, а также уровня меди;
- при развитии рефрактерного к терапии дефицита витамина D: определение паратиреоидного гормона, остеокальцина, N-телопептида;

Не позже чем через 2 года после шунтирующих бариатрических операций целесообразно исследование минеральной плотности костной ткани методом рентгеновской денситометрии [24]. Бисфосфонаты могут рассматриваться у пациентов с остеопорозом только после восполнения недостаточности кальция и витамина D. Если показана терапия, то следует использовать внутривенно вводимые бисфосфонаты, поскольку существуют опасения относительно адекватного орального всасывания и потенциального изъятия анатомоза внутрь вводимыми бисфосфонатами [13, 14].

В заключение хочется еще раз сделать акцент на основных принципах подготовки к хирургическому лечению ожирения и последующей реабилитации после него:

- адекватный отбор пациентов-кандидатов;
- мультидисциплинарный подход как на этапе подготовки, так и после бариатрической операции;
- активное диспансерное наблюдение и регулярный лабораторный контроль, позволяющие своевременно

осуществлять медикаментозную коррекцию, предупреждают развитие разнообразных метаболических нарушений;

- рутинное назначение превентивной лекарственной терапии в послеоперационном периоде.

Реализация этих принципов у данной когорты больных определяет успех бариатрического лечения и является приоритетной задачей.

*Статья выполнена в рамках государственного задания 2020–2022 гг. «Центральные и периферические патофизиологические механизмы развития болезней жировой ткани с учетом клинических и гормональных характеристик».*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

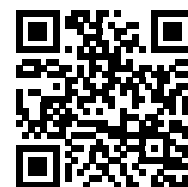
**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

- Powers P. Conservative treatment for morbid obesity. In: Deitel M. Surgery for the morbidly obese patient. Philadelphia – London, 1989; p. 27–37.
- American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Available at: <https://asmbs.org/>.
- IFSO 2018 23rd World Congress Obesity Surgery. 2018;28(Suppl.2):131–1271.
- Fried M, Yumuk V, Oppert J, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders – European Chapter (IFSO – EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obes Surg*. 2014;24(1):42–55.
- Лечение морбидного ожирения. Национальные клинические рекомендации. *Ожирение и метаболизм*. 2018;1:53–70 [Lechenie morbidnogo ozhireniia. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. *Ozhirenie i metabolizm*. 2018;1:53–70 (in Russian)].
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5–99 [Dedov II, Shestakova MV, Mel'nichenko GA, et al. Mezhdistsiplinarnye klinicheskie rekomendatsii "Lechenie ozhireniia i komorbidnykh zabolevaniy". *Ozhirenie i metabolizm*. 2021;18(1):5–99 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12714
- Koehestanie P, de Jonge C, Berends FJ, et al. The effect of the endoscopic duodenojejunal bypass liner on obesity and diabetes mellitus, a multicenter randomized control trial. *Ann Surg*. 2014;260:984–92.
- Яшков Ю.И., Ершова Е.В. «Метаболическая» хирургия. *Ожирение и метаболизм*. 2011;3:65–8 [Iashkov IuI, Ershova EV. "Metabolicheskaia" khirurgiia. *Ozhirenie i metabolizm*. 2011;3:65–8 (in Russian)].
- Flancbaum L. Mechanisms of weight loss after surgery for clinically severe obesity. *Obes Surg*. 1999;9(6):516–23.
- Kulick D, Hark L, Deen D. The bariatric surgery patient: a growing role for registered dietitians. *J Am Diet Assoc*. 2010;110:593–9.
- Jastrzebska-Mierzyńska M, Ostrowska L, Wasilik D, Konarzewska-Duchnowska E. Dietetic recommendations after bariatric procedures in the light of the new guidelines regarding metabolic and bariatric surgery. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2015;66:13–9.
- Handzlik-Orlik G, Holecik M, Orlik B, et al. Nutrition management of the post-bariatric surgery patient. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(3):383–92.
- Mechanic JJ, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient–2013 update. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(Suppl.1):S1–27.
- Isom KA, Andromalos L, Ariagno M, et al. Nutrition and metabolic support recommendations for the bariatric patient. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(6):718–39.
- Aills L, Blankenship J, Buffington C, et al. ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(Suppl.5):S73–108.
- Dagan S, Goldenshluger A, Globus I, et al. Nutritional recommendations for adult bariatric surgery patients: clinical practice. *Adv Nutr*. 2017;8(2):382–94.
- Parikh M, Johnson JM, Ballem N. ASMBS position statement on alcohol use before and after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(2):225–30.
- Wee CC, Mukamal KJ, Huskey KW, et al. High-risk alcohol use after weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10:508–13.
- Heneghan HM, Heinberg L, Windover A, et al. Weighing the evidence for an association between obesity and suicide risk. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8:98–107.
- Tindle HA, Omalu B, Courcoulas A, et al. Risk of suicide after long-term follow-up from bariatric surgery. *Am J Med*. 2010;123:1036–42.
- Chen EY, Fettich KC, McCloskey MS. Correlates of suicidal ideation and/or behavior in bariatric surgery-seeking individuals with severe obesity. *Crisis*. 2012;33:137–43.
- Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2009;15(2):189–201.
- Tsur A, Machtinger R, Segal-Lieberman G, et al. Obesity, bariatric surgery and future fertility. *Harefuah*. 2014;153(8):478–81.
- Heber D, Greenway F, Kaplan L, et al. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4823–43.
- Busetto L, Dicker D, Azran C, et al. Practical recommendations of the obesity management task force of the European association for the study of obesity for the post-bariatric surgery medical management. *Obes Facts*. 2017;10:597–632.
- The American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): ACOG practice bulletin no. 105: bariatric surgery and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1405–13.
- Kushner RF, Sorensen KW. Prevention of weight regain following bariatric surgery. *Curr Obes Rep*. 2015;4:198–206.
- International Diabetes Federation. Available at: <https://www.idf.org/>
- Aminian A, Brethauer S, Andalib A, et al. Individualized metabolic surgery score: procedure selection based on diabetes severity. *Ann Surg*. 2017;266(4):650–7.
- Raveendran AV, Shiji PV, Pappachan JM. Role of bariatric surgery in type 2 diabetes. *BMH Med J*. 2017;4(1):6–16.
- American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl.1):S73–84. DOI:10.2337/dc21-S006
- Patti ME, Goldfine AB, Hu J, et al. Heterogeneity of proliferative markers in pancreatic  $\beta$ -cells of patients with severe hypoglycemia following Roux-en-Y gastric bypass. *Acta Diabetol*. 2017;54(8):737–47. DOI:10.1007/s00592-017-1001-2
- Baggio L, Drucker D. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132:2131–57.
- Holst J. On the physiology of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res*. 2004;36:747–54.
- Rabiee A, Magruder J, Salas-Carrillo R, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: Unraveling the roles of gut hormonal and pancreatic endocrine dysfunction. *J Surg Res*. 2011;167:199–205.
- Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Altered islet function and insulin clearance cause hyperinsulinemia in gastric bypass patients with symptoms of postprandial hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2008–17. DOI:10.1210/jc.2013-2686
- Abrahamsson N, Borjesson JL, Sundbom M, et al. Gastric bypass reduces symptoms and hormonal responses in hypoglycemia. *Diabetes*. 2016;9:2667–75.
- Salehi M, Woods SC, D'Alessio DA. Gastric bypass alters both glucose-dependent and glucose-independent regulation of islet hormone secretion. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;10:2046–52.
- 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):492–9. DOI:10.1016/j.soard.2008.05.005
- 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):4678–85.
- Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122:249–61.
- Musella M, Susa A, Manno E, et al. Complications Following the Mini/One Anastomosis Gastric Bypass (MGB/OAGB): a Multi-institutional Survey on 2678 Patients with a Mid-term (5 Years) Follow-up. *Obesity Surgery*. 2017;11(27):2956–67.
- Dindo D, Demartines S, Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205–13.
- Parrott J, Frank L, Rabena R, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery integrated health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient 2016 Update: micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:727–41.

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 19.04.2021

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 17.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Клинический случай молодой пациентки с ишемическим инсультом и ожирением

Ф.Х. Дзгоева<sup>✉1</sup>, Е.В. Екушева<sup>2,3</sup>, Д.С. Рафикова<sup>1</sup>, Е.М. Варданян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

## Аннотация

Инсульт в молодом возрасте является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. Актуальность и сложность проблемы ишемического инсульта (ИИ) у пациентов молодого возраста обусловлены недостаточной изученностью данного вопроса, сложностью медицинских и диагностических аспектов, отличием причин инсультов от таковых в старших возрастных группах. В связи с разнообразием клинических проявлений ИИ является сферой интереса кардиологов, неврологов, акушеров-гинекологов, гематологов, ревматологов и также представляет актуальность для эндокринологов, диетологов. В данной статье разбирается клинический случай пациентки с ИИ в молодом возрасте с ожирением в анамнезе и подтвержденной гемофилией.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, ожирение, гемофилия, молодой возраст, мутация генов, клинический случай, неврологические проявления, нарушения мозгового кровообращения

**Для цитирования:** Дзгоева Ф.Х., Екушева Е.В., Рафикова Д.С., Варданян Е.М. Клинический случай молодой пациентки с ишемическим инсультом и ожирением. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 347–357. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200862

## CASE REPORT

# Clinical case of a young patient with ischemic stroke and obesity

Fatima Kh. Dzgoeva<sup>✉1</sup>, Evgenia V. Ekusheva<sup>2,3</sup>, Diana S. Rafikova<sup>1</sup>, Elizaveta M. Vardanian<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

## Annotation

Stroke in young adults is a serious medical and socio-economic problem. The relevance and complexity of the problem of ischemic stroke (IS) in young patients is due to insufficient knowledge of this issue, the complexity of medical and diagnostic aspects, as well as the difference in the causes of strokes from those in older age groups. Due to the variety of clinical manifestations, IS is of big interest for cardiologists, neurologists, obstetricians-gynecologists, hematologists, rheumatologists and is also relevant for endocrinologists and nutritionists. This article examines a clinical case of a patient with IS at a young age and a history of obesity and confirmed hemophilia.

**Keywords:** ischemic stroke, obesity, hemophilia, young age, gene mutation, clinical case, neurological manifestations, cerebrovascular accident

**For citation:** Dzgoeva FK, Ekusheva EV, Rafikova DS, Vardanian EM. Clinical case of a young patient with ischemic stroke and obesity. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 347–357. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200862

## Введение

В данной статье рассматривается клинический случай пациентки молодого возраста с ишемическим инсультом (ИИ), который проявляется синдромом вертебробазилярной артериальной системы. Инсульт у пациентов молодого возраста является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой, в то же время патогенетические механизмы развития не до конца изучены и суще-

ствуют сложности в диагностических и терапевтических стратегиях ведения этой категории пациентов.

## Актуальность

Традиционно инсульт считался заболеванием, встречающимся у старшей возрастной группы. Однако с 1980-х годов формируется тенденция к нарастанию частоты выявления его у молодых, что связано, скорее

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Дзгоева Фатима Хаджимуратовна – канд. мед. наук, доц. каф. диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», врач-эндокринолог, диетолог. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0533-7652

<sup>✉</sup>Fatima Kh. Dzgoeva – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0533-7652

Екушева Евгения Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНЦЛ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий», ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. ORCID: 0000-0002-3638-6094

Evgenia V. Ekusheva – D. Sci. (Med.), Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Belgorod State National Research University. ORCID: 0000-0002-3638-6094

Рафикова Диана Сергеевна – врач общей практики, клин. ординатор – диетолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0003-2113-4254

Diana S. Rafikova – Clinical Resident, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-2113-4254

Варданян Elizaveta Мушеговна – врач общей практики, клин. ординатор – диетолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-1145-4484

Elizaveta M. Vardanian – Clinical Resident, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-1145-4484

всего, с повсеместным распространением и совершенствованием методов нейровизуализации, возросшей распространенностью факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ростом употребления запрещенных наркотиков. Распределение пациентов с инсультом по возрасту изучалось в исследовании STEPS Stroke (2007 г.), результаты которого продемонстрировали высокий процент людей в возрасте до 44 лет среди пациентов с инсультом – 11%. ИИ составляет 80% всех инсультов в популяции. По данным литературы, частота инсультов всех типов у лиц молодого возраста варьирует и колеблется от 2,5 до 10% всех инсультов в популяции, число же лиц молодого возраста с ИИ составляет до 11–15% среди всех пациентов с ишемией мозга, 10–15% приходится на нетравматические внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты) [1–3]. В последние десятилетия показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста возросли более чем на 30% [3].

Причины возникновения и факторы риска острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у лиц молодого возраста имеют определенные особенности в отличие от таковых в старшей возрастной группе. В частности, в когорте молодых пациентов возникновение ИИ сопряжено с наличием врожденных и приобретенных заболеваний сердца, болезней крови, васкулопатий, с различными наследственными заболеваниями, а также приемом наркотических средств. Традиционными факторами риска ИИ в пожилом и старческом возрасте являются артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий и другие заболевания сердца, курение, атеросклеротический стеноз сонных и позвоночных артерий, дислипидемия и сахарный диабет (СД) типа 2. Указанные факторы могут наблюдаться, но существенно реже, и в более молодом возрасте. Напротив, у этой категории больных решающее значение для развития ИИ могут иметь относительно редкие для других возрастных групп причины, такие как:

- ОНМК, возникшее вследствие диссекции брахиоцефальных артерий, реже – церебральных артерий. Данное патологическое состояние нередко является следствием черепно-мозговой травмы, а в ряде случаев – одним из проявлений заболеваний соединительной ткани [4, 5];
- заболевания системы крови и нарушения системы свертывания крови (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гемофилия, тромбоцитопения и тромбоцитопатия) могут стать причиной развития ИИ, чаще у лиц молодого возраста. Характерной особенностью данных вариантов инсульта является постепенное нарастание очаговой неврологической симптоматики в течение нескольких дней, реже – недель и даже месяцев [4, 5];
- гипергомоцистеинемия – ГГЦ (около 100 мкмоль/л натошак при норме до 15 мкмоль/л) в результате генетических или аутоиммунных или других факторов (дефицит витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и др.) способствует возникновению венозных и артериальных тромбозов, приводя к ИИ в молодом возрасте. Кроме того, ГГЦ в пределах от 15 до 100 мкмоль/л является одной из причин развития атеросклероза молодого возраста [4, 5];
- мигренозный инфаркт или осложненная мигрень возникает в основном у молодых женщин, имеющих мигрень с аурой, и составляет 0,2–0,5% всех случаев ИИ [6]. Данное патологическое состояние представляет собой мигренозный приступ, при котором один или более симптомов ауры длится более 60 мин и данные нейровизуализации методов демонстрируют ишемическое повреждение мозга в соответствующей зоне. Вместе с тем в большинстве случаев отмечается полный регресс

симптомов, лишь в единичных случаях остаются резидуальные проявления, повторные эпизоды не характерны. В заднем церебральном бассейне наблюдается 65–82% случаев мигренозных инфарктов, чаще – в мозжечке. Одной из возможных причин развития считается дисфункция эндотелия, приводящая к снижению способности вазодилатации, увеличению эндогенных вазоконстрикторов и нарушению сосудистой реактивности [5, 7];

- наследственные генетически детерминированные заболевания с поражением церебральных артерий или сосудистой системы: митохондриальные заболевания с поражением церебральных сосудов, церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, болезнь мойя-мойя (хроническая невоспалительная васкулопатия мозговых артерий с преимущественным поражением внутренней сонной артерии, реже других артерий мозга) и эластическая псевдоксантома [5];
- наследственные заболевания соединительной и/или мезенхимальной ткани: врожденная геморрагическая телеангиэктазия Рандю–Ослера–Вебера или геморрагический ангиоматоз, синдром Марфана и синдром Элерса–Данло [5];
- прием лекарственных средств (например, пероральных гормональных контрацептивов), период беременности и/или родоразрешения, ранний послеродовый период, которые часто ассоциированы с коагуляционными сдвигами и увеличением риска возникновения венозных тромбозов [5, 8];
- пролапс митрального клапана в возрасте до 40 лет [5, 8];
- инфекционный эндокардит, при котором ИИ возникает примерно в 20% случаев, причем нарушение мозгового кровообращения может быть не только одним из симптомов эндокардита, но и его единственным проявлением [5, 8];
- острая и хроническая алкогольная интоксикация, оказывающая политропное негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему, что может привести к возникновению ИИ. Злоупотребление алкоголем может вызывать нарушение ритма сердца, даже без предшествующих его нарушений. Также факторами риска ИИ у этой категории пациентов могут быть ССЗ, в том числе АГ, СД, заболевания периферических артерий, дислипидемия, ожирение и курение. Острая интоксикация алкоголем может избыточно активировать систему коагуляции крови, вызывая избыточное освобождение VIII фактора свертывания крови, снижая процессы фибринолиза и увеличивая активность тромбоцитов [5, 8];
- антифосфолипидный синдром – системное аутоиммунное заболевание, приводящее к нарушению гомеостаза и возникновению артериальных и венозных тромбозов различной локализации, чаще наблюдается у женщин. Инсульты вследствие антифосфолипидного синдрома отличаются небольшим размером очага церебрального инфаркта и хорошим восстановлением, возможны неоднократные ИИ, степень регресса неврологического дефицита при которых становится с каждым разом меньше. Возможно возникновение эпилептических припадков, хореического гиперкинеза и наличие сетчатого ливедо [5, 8].

### Клинический случай

К. И. С., 1987 года рождения (33 года), рост 181 см и масса тела 118 кг, обратилась к эндокринологу в связи с избыточной массой тела. Из анамнеза известно, что резкое увеличение массы тела наблюдалось в период 2015–2016 гг., когда после нарушения мозгового кровообращения она прекратила курить. Кроме того, пациентке установлено



контрацептивное кольцо без предварительного дообследования.

До 2016 г. для снижения массы тела самостоятельно использовала различные диеты, после того как похудела до 82 кг, перешла на привычное питание. Эпизоды булимии, рвоты или диареи не отмечает. В анамнезе есть предрасположенность к полноте по материнской линии, холецистэктомия в связи с желчнокаменной болезнью. Также пациентка эмоционально лабильна, не отличается стрессоустойчивостью. В школьные годы наблюдалось резкое снижение массы тела до 65 кг. Девушка имеет гиперстенический тип телосложения: тяжелые и широкие кости, объемные плечи, широкую и короткую грудную клетку, чуть укороченные конечности. При осмотре обращают на себя внимание правосторонняя пирамидная недостаточность, атактический синдром, спастико-паретическая дизартрия. У пациентки наблюдаются нейродинамические нарушения психической деятельности.

Следует отметить, что у рассматриваемой девушки отмечается несколько факторов риска: малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела, ежедневные стрессорные факторы и неполноценное обследование перед назначением гормонального кольца, вредные привычки (курение). Девушка по профессии бухгалтер, мало двигается в течение дня и имеет повышенные умственные нагрузки.

**Диагноз при выписке:** цереброваскулярная болезнь, инфаркт головного мозга (правая гемисфера мозжечка); синдром вертебро-базиллярной артериальной системы; гипертоническая болезнь III стадии, I-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4; ожирение 2-й степени (индекс массы тела – ИМТ 36,0).

**Назначена терапия:** лизиноприл 5 мг внутрь 1 раз в сутки утром; этилметилгидроксипиридина сукцинат 125 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 2 мес; бетагистин 24 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2 мес.

После выписки из стационара в связи с наличием дефекта речи средней степени выраженности направлена в ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации», где проходила в дальнейшем курс восстановительного лечения.

**Клинический диагноз:** цереброваскулярная болезнь; состояние после перенесенного ИИ в вертебро-базиллярном бассейне, ранний восстановительный период; АГ III стадии, I-й степени, риск 4; кисты яичников; миопия средней степени.

#### Проводимое лечение:

1. Медикаментозная терапия: ацетилсалициловая кислота 100 мг внутрь, бетагистин 16 мг внутрь 3 раза в день, холина альфосцерат 400 мг внутрь 3 раза в день, Церebroлизин 10,0 внутривенно струйно 1 раз в день – №10, этилметилгидроксипиридина сукцинат 4,0 внутримышечно 1 раз в день – №10.

2. Лечебная физкультура, массаж, физиотерапевтическое лечение, логопедические занятия, музыкальные занятия, эрготерапия.

В результате комплекса проведенной терапии и нейрореабилитационных мероприятий отмечается следующая положительная динамика: уменьшилась выраженность нейродинамических нарушений (повысились произвольный контроль психической деятельности, устойчивость произвольного внимания, концентрация внимания и работоспособность). В речевом статусе возросли глубина физиологического вдоха и продолжительность речевого активного вдоха. Увеличились сила голоса и диапазон голосовых модуляций. Улучшилась работа мышц артикуляционного аппарата, вследствие чего увеличились объем и амплитуда произвольных мимических движений и движений оральной мускулатуры; переключения с одного артикуляционного акта на другой стали более плавными; улучшилась подвижность мышц губ, щек. Таким образом, при произнесении слов и предложений улучшилась их четкость, как

Таблица 1. Биохимическое исследование крови

Показатель	Результат
<i>Биохимические показатели</i>	
АСТ, мЕд/л	68
АЛТ, мЕд/л	72
Белок общий, г/л	73
ХС общий, ммоль/л	5,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,84
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,21
ГГТ, Ед/л	69
Железо, мкмоль/л	6,03
Ферритин, мкг/л	23
Трансферрин, г/л	2,84
Процент насыщения трансферрина, %	8,4
СРБ, мг/л	8
Гликированный гемоглобин, %	6,3
Глюкоза, ммоль/л	6,6
Глюкоза 120 мин, ммоль/л	7,8
Инсулин, мкЕд/мл	34,4
Инсулин 120 мин, мкЕд/мл	208,8
Индекс НОМА	10,1
ГЦ, мкмоль/л	87,7
Кальцитонин, пг/мл	1,5
Лактат, ммоль/л	1
<i>Витаминный статус</i>	
Витамин D, нг/мл	21
Фолиевая кислота, нг/мл	2,3
Витамин B <sub>12</sub> , пг/мл	239
<i>Гормональный анализ крови</i>	
Кортизол, мкг/л	112
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	2,03
<i>Коагулограмма</i>	
Фибриноген, г/л	4,24
Протромбиновый индекс, %	106
Международное нормализованное отношение	0,93
АДФ, %	36
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, %	37
D-димер, мкг/мл	0,8
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	Слабоположительный
Протеин С	1,06
Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ХС – холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ГГТ – γ-глутамилтрансфераза, СРБ – С-реактивный белок, АДФ – агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом.	

и самоконтроль произносимого; смазанность и искажение звуков в речевом потоке стали менее выраженными. В неврологическом статусе отметилась положительная динамика в виде регресса правосторонней пирамидной недостаточности и атаксических проявлений, улучшения функционального статуса и увеличения активности.

#### Рекомендовано:

1. Кардиомагнил 75 мг 1 раз в сутки, Фезам 1 таблетка 3 раза в сутки – 1,5 мес, холина альфосцерат 400 мг 2 раза в сутки – до 2 мес, занятия лечебной физкультурой.

2. Консультация эндокринолога-диетолога.

#### Консультация эндокринолога-диетолога

**Данные осмотра.** Состояние удовлетворительное. Жалобы на избыточную массу тела, общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности.

**Антропометрические данные.** Рост 181 см, масса тела 106 кг, ИМТ 32,4.

Таблица 2. Генетическое исследование полиморфных маркеров скрытых тромбофилий

Полиморфизм SERPINE 5G(-675)4G в гене ингибитора активатора плазминогена 1-го типа PAI-1 – 4G/4G	(+/-)
Полиморфизм ITGB3 T(1565)C в гене β-субъединицы рецептора фибриногена II/iiiB тромбоцитов (Gr-II/iiiB) C/C	(+/-)
Полиморфизм Gr-ibac(434)T (HPA-2A/2B) в гене α-субъединицы гликопротеина Ib 2A/2B	(+/-)
Полиморфизм IL1BT(-31)C в гене интерлейкина-6 C/C	(+/-)
Полиморфизм IL6 G(-174)C в гене интерлейкина-6 G/C	(+/-)
Мутация MTHFR C677T/C	(+/-)
Полиморфизм FGBG(-455)A в гене фибриногена β-субъединицы G/G	(-/-)
Полиморфизм P2Y12 H1/H2 в гене тромбоцитарного рецептора АДФ (ADP) H1	(-/-)
Полиморфизм ACE «I/D» в гене ангиотензинпревращающего фермента I/I	(-/-)
Полиморфизм TNFaG(-308)A в гене фактора некроза опухоли α G/G	(-/-)
Полиморфизм MTRRA(66)G в гене редуктазы метионин-синтазы A/A	(-/-)
Мутация FVLeiden (G1691A) G/G	(-/-)
Мутация в гене протромбина FII G20210AG/G	(-/-)
Полиморфизм FVII(G10976)A фактора свертывания крови VIIARG/ARG	(-/-)

Кожные покровы бледные, сухие. Язык обложен белым налетом. Выраженно развита подкожно-жировая клетчатка. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Артериальное давление (АД) 128/90 мм рт. ст. Пульс 80 уд/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание свободное. Отеков нет. Клиническая картина эутиреоидного состояния.

**Общий анализ крови.** Эритроциты 4,00 млн/мкл, гемоглобин 120 г/л, лейкоциты 8,1 тыс./мкл, тромбоциты 307 тыс./мкл, скорость оседания эритроцитов 37 мм/ч.

**Биохимические показатели** приведены в табл. 1.

**Эзофагогастродуоденоскопия,** заключение: рефлюкс-эзофагит, эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, хронический гастродуоденит, дуоденально-гастральный рефлюкс.

**Ультразвуковое исследование органов брюшной полости,** заключение: Эхо-признаки гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы; состояние после холецистэктомии; пневмобилия.

**Ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей:** без патологии.

**Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий:** без патологии.

Результаты генетического исследования полиморфных маркеров скрытых тромбофилий приведены в табл. 2. Заключение: выявлены генетическая тромбофилия (гетерозиготная форма MTHFR C/T); генетические полиморфизмы провоспалительной активности (гомозиготная форма IL1B/C; гетерозиготная форма IL6 G/C); генетические полиморфизмы тромбофилии.

**Клинический диагноз:** экзогенно-конституциональное ожирение 2-й степени (ИМТ 32,4); нарушенная гликемия натощак; нарушение толерантности к глюкозе; дислипидемия; фолиеводефицитная анемия; недостаток витамина D; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; хронический гастродуоденит; гепатомегалия; состояние после холецистэктомии; ГГЦ; первичная тромбофилия.

Принимая во внимание анамнез заболевания, результаты обследования, **назначена терапия:**

Таблица 3. Биохимические показатели крови

Показатель	Результат
<i>Биохимические показатели</i>	
АСТ, мЕд/л	38
АЛТ, мЕд/л	28
Белок общий, г/л	75
ХС общий, ммоль/л	4,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,01
ГГТ, Ед/л	62
Железо, мкмоль/л	26
Ферритин, мкг/л	30
Трансферрин, г/л	2,9
Процент насыщения трансферрина, %	8,5
СРБ, мг/л	6
Гликированный гемоглобин, %	6,0
Глюкоза, ммоль/л	5,5
Инсулин, мкЕд/мл	27
Индекс НОМА	6,6
ГЦ, мкмоль/л	18
<i>Витаминный статус</i>	
Витамин D, нг/мл	48
Фолиевая кислота, нг/мл	14
Витамин B <sub>12</sub> , пг/мл	470

1. Колекальциферол 7000 МЕ ежедневно в течение 8 нед внутрь с последующей титрацией дозы.
2. Омега-3 1000 мг ежедневно.
3. Метилфолат 800 мкг 1 раз в день.
4. Метформин пролонгированного действия 1500 мг на ночь.
5. Урсодезоксихолевая кислота 500 мг после ужина.
6. Пероральные препараты железа ежедневно после приема пищи.
7. Повторная консультация через 1 мес с контролем гемодинамических показателей.

### Вторая консультация эндокринолога-диетолога

**Данные осмотра.** Состояние удовлетворительное. Жалобы на избыточную массу тела.

**Антропометрические данные.** Рост 181 см, масса тела 101 кг, ИМТ 30,8.

Кожные покровы бледные, сухие. Язык бледно-розового цвета, влажный. Выраженно развита подкожно-жировая клетчатка. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. АД 120/80 мм рт. ст. Пульс 78 уд/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание свободное. Отеков нет. Клиническая картина эутиреоидного состояния.

**Общий анализ крови.** Эритроциты 4,75 млн/мкл, гемоглобин 128 г/л, лейкоциты 7,3 тыс./мкл, тромбоциты 298 тыс./мкл, скорость оседания эритроцитов 20 мм/ч.

Результаты биохимического исследования крови приведены в табл. 3.

После назначенной терапии пациентка отмечает улучшение общего состояния, снижение массы тела на 5 кг, прибавку сил. **По анализам крови:** выраженное снижение уровня гомоцистеина (ГЦ), снижение глюкозы натощак до уровня нормы, витаминный статус скорректирован до нормальных показателей.

**Клинический диагноз:** экзогенно-конституциональное ожирение 2-й степени (ИМТ 30,8); нарушение толерантности к глюкозе; дислипидемия; фолиеводефицитная анемия; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; хронический

гастродуоденит; гепатомегалия; состояние после холецистэктомии; ГГЦ; первичная тромбофилия.

Принимая во внимание анамнез заболевания, результаты обследования, **назначена терапия:**

1. Колекальциферол 2000 МЕ ежедневно утром после завтрака.
2. Омега-3 1000 мг ежедневно.
3. Метилфолат 400 мкг 1 раз в день.
4. Метформин пролонгированного действия 1500 мг на ночь.
5. Урсодезоксихолевая кислота 500 мг после ужина.
6. Пероральные препараты железа ежедневно после приема пищи.
7. Повторная консультация через 2 мес с контролем гемодинамических показателей.

### Скрытая тромбофилия

Тромбофилия – это патологическое состояние, характеризующееся нарушением системы свертываемости крови, при которой увеличивается риск развития тромбоза.

К провоцирующим факторам развития тромбоза относятся СД, онкология и избыточная масса тела. В данном клиническом случае триггерами выступили ожирение и нарушения углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе и нарушенной гликемии натощак [6].

Состояние тромбофилии объединяет все наследственные и приобретенные нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов [6].

Тромбофилия играет важную роль в патогенезе развития и прогнозе следующих заболеваний:

- осложнения ССЗ;
- артериальные и венозные тромбозы;
- инфаркт миокарда;
- ишемическая болезнь сердца;
- инсульты.

### Виды тромбофилий

Диагноз «тромбофилия» является обобщающим (как, например, диагноз «анемия») и обязательно требует уточнения этиологии.

Настоящий бум в исследовании молекулярных основ наследственной тромбофилии начался в 1993 г., когда при исследовании нескольких семей с тромбозами выявлен генетически детерминированный феномен устойчивости к активированному протейну С, а в 1994 г. установлен и генетический дефект, приводящий к развитию резистентности к активированному протейну С, – точечная мутация в гене *FV*. Мутантный вариант этого гена получил название «Лейден». Затем последовало выявление еще целого ряда мутаций, следствием которых являются нарушения свертывающей и противосвертывающей систем, приводящие к тромбофилии [6].

Классификация тромбофилий (по З.С. Баркаган):

1. Гемореологические формы.
2. Нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена.
3. Дефицит и/или аномалии первичных физиологических антикоагулянтов.
4. Дефицит и/или аномалии плазменных факторов свертывания крови.
5. Нарушения фибринолиза.
6. Инфекционно-иммунологические формы.
7. Нарушения обмена веществ.
8. Лекарственные формы.
9. Особые формы.

### ГГЦ (наследственная)

В последние годы отмечен значительный рост числа исследований, посвященных ГГЦ как одной из причин

развития тромбофилии. Считают, что ГГЦ является независимым и существенным фактором риска развития артериальных и венозных тромбозов, а также атеросклеротического поражения коронарных, мозговых и периферических сосудов [9].

ГЦ является тиолсодержащей аминокислотой, не входящей в состав белков и образующейся в ходе обмена метионина. В процессе метаболизма он превращается в метионин (реметилование) или цистеин (транссульфурирование). Повышенный уровень ГЦ может быть результатом наследственных нарушений ферментов, участвующих в метаболизме этой аминокислоты обоими путями. Кроме того, пищевой дефицит ряда витаминов ( $V_{12}$ ,  $V_6$ , фолиевой кислоты) может приводить к блокаде реметилования и (или) транссульфурирования ГЦ, поскольку активность катализирующих эти процессы ферментов зависит от упомянутых витаминов, выступающих в роли кофакторов. К настоящему времени известно несколько наследственных нарушений в генах ферментов, участвующих в обмене ГЦ. Речь идет о точечных мутациях в генах *цистатионин-β-синтазы* (*ЦБС*) и *метилентетрагидрофолат редуктазы* (*МНФР*). Точечные мутации гена *цистатионин-синтазы* приводят к образованию функционально неполноценного фермента со сниженной более чем на 50% активностью. Установлено, что генетические дефекты *ЦБС*-гена наследуются по аутосомально-рецессивному типу и у гомозигот проявляются в виде гомоцистеинурии, а у гетерозигот – ГГЦ. У гомозигот по *ЦБС*-мутации отмечаются миопия, остеопороз, умственное отставание, склонность к тромбозам и раннему развитию атеросклероза [9].

Что же касается гена *МНФР*, то в настоящее время в нем выявлено 9 точечных мутаций, из которых наиболее значима для рассматриваемого нами вопроса замена С на Т в положении 677, что, в свою очередь, приводит к замене аланина на валин в молекуле белка-фермента. Этот фермент, в отличие от нормального, является термолабильным и характеризуется сниженной (на 50%) ферментативной активностью. Наследуется данная мутация по аутосомально-рецессивному типу, поэтому проявляется в полной мере только у гомозигот с генотипом ТТ. В результате снижения активности *МНФР* может возникнуть легкая или умеренная ГГЦ, что, в свою очередь, приводит к целому ряду нарушений в свертывающей системе крови.

Следует отметить, что полиморфизм гена *МНФР* широко представлен в общей популяции. Среди европейцев генотип ТТ обнаруживается у 5–15% населения.

Понятно, что для верификации ГГЦ как причины тромбофилии наряду с генетическим тестированием полиморфизма *МНФР* (*C677T*) необходимо проводить исследование уровня ГЦ в плазме, в том числе в некоторых случаях и после нагрузки метионином.

### Рекомендации диетолога

Одним из ключевых методов лечения и скорейшей реабилитации является модификация образа жизни, включающая в себя рациональное питание и адекватные физические нагрузки. Для адекватности физических нагрузок достаточно тратить на них около 30 мин 3 раза в неделю. Целесообразно отдавать предпочтение аэробным интервальным физическим нагрузкам, которые продемонстрировали свою состоятельность в отношении снижения АД. В первое время после выписки рекомендовано исключить изнурительные варианты нагрузок. Спустя время по согласованию с лечащим врачом возможно добавить гимнастику, ходьбу, бег, плавание (максимум 30 мин в день) под контролем АД.

В отношении управления рисками ССЗ достоверно доказано, что отказ от вредных привычек, снижение массы тела и низкосолевая диета (конкретные рекомендации Всемирной

Таблица 4. Из записей дневника питания пациентки

Время	Прием пищи	Ккал	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
08.00	Тыквенная каша	248	9,41	2,83	46,31
11.00	Драники из моркови	211	6,69	9,54	27,71
13.00	Свекольник	278	12,86	7,22	40,12
	Цветная капуста с рыбой	137	3,07	13,35	0,96
16.00	Пакет сухофруктов	348	4,03	0,38	81,98
19.00	Куриная грудка с гречкой	439	48,93	12,68	32,94
	Итого	1661	84,99	46	230,02

Таблица 5. Вариант питания на один день

Прием пищи	Меню	Ккал	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
Завтрак	Омлет с зеленым горошком (150 г)	188	14	7,2	16,8
	Сыр домашний (30 г)	70	4,8	5,53	0,38
	Цельнозерновой хлеб (30 г)	81	2,04	2,52	12,6
	Зеленый чай (200 мл)	2	0	0	0,47
Второй завтрак	Курага размоченная (100 г)	234	5,2	0	65,9
	Зерновой творог 4% (100 г)	100	13,1	4	2,8
	Отвар шиповника (200 мл)	38	0,6	0,2	8,8
Обед	Борщ с говядиной (245 г)	141	10,04	8,06	7,39
	Рыба отварная (100 г)	97	20,11	1,04	0
	Картофель отварной со свежим шпинатом (115 г)	89	2,14	0,16	20,55
	Компот из сухофруктов без сахара (200 мл)	120	1,6	0	28,4
Ужин	Биточки куриные паровые (100 г)	203	17	10	17
	Шницель капустный (200 г)	119	8,6	9,6	29,4
	Травяной чай (200 мл)	2	0	0	0,4
	Итого	1603	99,23	48,31	210,89

Итого за день: 1500–1600 ккал.

организации здравоохранения и российские) позволяют на 1–2 ступени уменьшить степень гипертонической болезни.

#### Продолжение описания клинического случая

Пациентка старается поддерживать свою форму и занимается фитнесом. Питание разнообразное, калорийность 1600–2000 ккал (табл. 4). Пользуется доставкой питания, 3–5-разовое питание, температура пищи теплая. Аппетит умеренный. Насыщение под контролем.

*Оценка состояния питания.* При детальной оценке фактического питания выявлено:

- калорийность 1600–2000 ккал;
- белки 20%, жиры 25%, углеводы 55%;
- клетчатка 30,8 г, сахар 35 г.

С пациенткой обсуждены основные составляющие сбалансированного питания; проведен разбор оптимального распределения продуктов в течение дня. На основании беседы для примера составлено однодневное меню, рассчитано количество входящих в рацион белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ.

*Расчет химического состава и энергетической ценности.*

Энергетическая ценность рациона рассчитана по формуле, предложенной Всемирной организацией здравоохранения для женщин в возрасте 31–60 лет:

$$ОО (\text{основной обмен}) = (0,0342 \times \text{фактическая масса тела в кг} + 3,5377) \times 240.$$

Полученная величина умножается на коэффициент физической активности. Коэффициент равен 1,0 при низкой физической активности; 1,3 – при средней активности; 1,5 – при высокой.

Итак, производим расчет для пациентки К. И. С.:

$$ОО = (0,0342 \times 106 + 3,5377) \times 240 = 1719 \text{ ккал};$$

$$\text{суммарный расход энергии} = 1719 \times 1,1 = 1891 \text{ ккал}.$$

Так как пациентка обратилась с целью снижения массы тела, то от суммарного расхода энергии необходимо вычесть 20%. В итоге суточная калорийность питания составляет  $1891 \times 0,8 = 1512$  ккал. На долю жиров должна приходиться 1/4 общей калорийности рациона ( $1512:4 = 378$  ккал), что составляет 42 г –  $378:9$  (ккал в 1 г жира) = 42. На долю белков приходится 20%, т.е. 302 ккал, или 76 г –  $302:4$  (ккал в 1 г белка) = 76. На долю углеводов приходится 55%, т.е. 832 ккал, или 208 г –  $832:4$  (ккал в 1 г углевода) = 208.

Примерное распределение калорийности рациона по приемам пищи:

- завтрак – 25%;
- второй завтрак – 15%;
- обед – 40%;
- ужин – 20%.

Вариант питания на один день приведен в табл. 5.

#### Коррекция распорядка дня

Для стабильных улучшений состояния здоровья после ОНМК необходимо в первую очередь изменить стиль жизни пациентки. Обязателен контроль над чрезмерным эмоциональным перенапряжением, категорически недопустимы ненормированный рабочий день и недосыпание (сон минимум 9 ч в день); значимо ухудшают прогноз реабилитационного периода излишняя масса тела, вредные привычки (алкоголь, табак и т.д.). Именно рациональный индивидуально адаптированный режим дня – путь к скорейшему выздоровлению.

#### Рекомендации по питанию

Во время реабилитации после перенесенного ОНМК немалую роль играет правильно составленный рацион питания, чтобы больная могла получать все необходимые пита-



**Таблица 6. Пищевые источники и суточная потребность в витамине В<sub>9</sub>**

Пищевые источники на 100 г продукта, мкг	
Субпродукты птицы	До 770
Баранья печень	400
Бобовые	370
Шпинат	140
Цельнозерновые	До 125
Салаты и зелень	80
Суточная потребность	
Периоды жизни	Взрослые
Возраст	19 лет и старше
Мужчины, мкг/день	400
Женщины, мкг/день	400

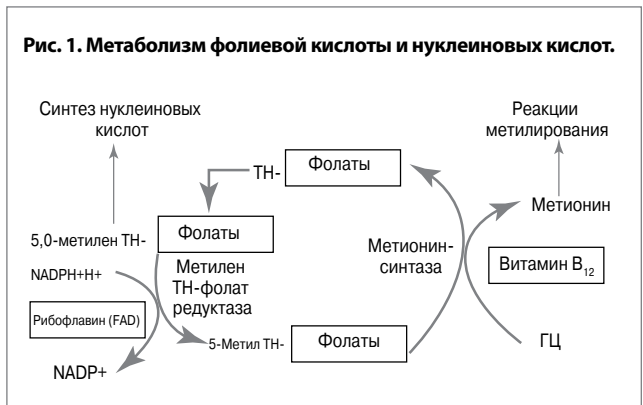
тельные вещества, витаминно-минеральные компоненты. В первые дни после выписки рекомендуется принимать мелкоизмельченную пищу, предпочтительно в перетертом виде для облегчения процесса жевания. За пациенткой нужен постоянный уход и наблюдение медицинского персонала (желательно в санатории). Рекомендовано измерять давление, следить за состоянием речи и двигательного аппарата. Также необходимо уделить время логопедическим занятиям для восстановления речи.

Употреблять пищу лучше всего 4–5 раз в день небольшими порциями, чтобы не перегружать желудок, избегая слишком острых и соленых блюд. Следует ужинать не позднее чем за 3–4 ч до сна, чтобы избежать проблем с нарушениями режима сна. Следует избегать тяжелой физической нагрузки, а напряженную умственную деятельность лучше прекратить за 1,5 ч до отхода ко сну. Убрав стрессовые факторы, удастся исключить резкие скачки давления.

Рацион должен быть сбалансирован по всем макро- и микронутриентам, витаминам, особенно следует отметить витамины группы В, в частности **фолиевую кислоту**. Фолат – общий термин для водорастворимого витамина В-комплекса, который включает в себя множество различных химических форм, способствует синтезу нуклеиновых кислот и обеспечивает метильные группы для биохимических реакций в клетке (рис. 1) [10]. Фолаты получают из натуральных источников пищи, обогащенных источников пищи и диетических добавок в несколько различных химических формах, которые вносят вклад в общий пул биологически активных видов фолиевой кислоты [11].

Фолиевая кислота присутствует в таких продуктах, как зеленые листовые овощи (само название происходит от лат. *folium* – «лист»), мясо, фасоль, горох, орехи, соки из цитрусовых, обогащенный хлеб и каши, однако под воздействием кислорода ее содержание резко снижается, и, кроме того, при варке она обычно переходит в воду. Самое главное, что фолатный статус обратно связан с уровнем ГЦ, причем всего лишь 200 мкг/сут фолиевой кислоты вызывает снижение уровня ГЦ в плазме. Источники витаминов группы В: дрожжи, обогащенный хлеб, мука, яйца, постное и органическое мясо, рыба, авокадо, фасоль, орехи, крупы, горох и цельные злаки, грибы, молочная продукция (табл. 6).

**Холин** является важным незаменимым питательным веществом, который способен синтезироваться в организме в небольших количествах, но, несмотря на это, холин необходимо также получить из пищи для поддержания жизненно важных биологических функций. Большая часть холина в организме содержится в фосфолипидах, а именно в фосфотидилхолине, сфингомиелине и лецитине, которые являются структурными компонентами всех клеточных мембран и известны как сигнальные молекулы. Холин является предшественником ацетилхолина – незаменимого

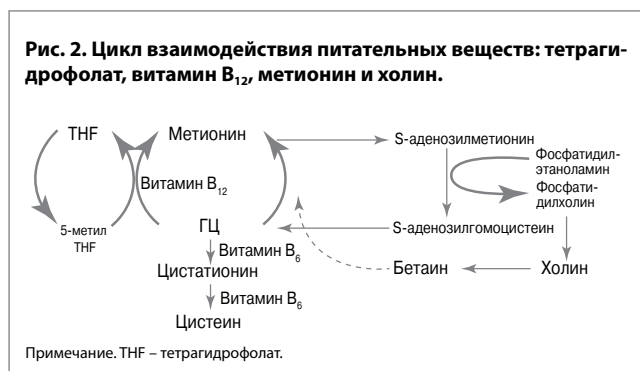


**Таблица 7. Пищевые источники и суточная потребность в холине [12]**

Пищевые источники на 100 г продукта, мг	
Яичный желток	1490
Печень	550
Яйцо куриное	504
Пророщенная пшеница	406
Пророщенный рис	300
Горох	250
Чечевица	223
Арахис жаренный	162
Овсянка	156
Ячневая крупа	139
Мясо	75–122
Картофель	66
Капуста белокочанная	23
Шпинат	22
Апельсиновый сок	12
Суточная потребность	
Периоды жизни	Взрослые
Возраст	19 лет и старше
Мужчины, мкг/день	550
Женщины, мкг/день	425

нейромедиатора – передатчика нервного импульса. Благодаря поступлению с едой жиров липопротеины транспортируются в печень в виде хиломикрон. В самой печени жиры и холестерин упаковываются в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) для дальнейшего транспорта через кровь к тканям, которые в них нуждаются. Фосфатидилхолин является обязательным компонентом ЛПОНП, и без его достаточного количества в организме жиры и холестерин способны накапливаться в печени. Очень важно отметить, что холин способен окисляться в организме с образованием метаболита под названием бетаин, который является источником метильных групп (CH<sub>3</sub>), участвующих в реакции метилирования. Метильные группы из бетаина могут использоваться для преобразования ГЦ в метионин (рис. 2). И, как выше обсуждалось, повышенные уровни ГЦ в крови связаны с высоким риском ССЗ [12].

О холине имеется очень мало информации. В чистом виде холин в продуктах не содержится, больше всего его содержание в виде фосфотидилхолина. Для его пополнения нужно употреблять следующие продукты: говяжья печень, сваренное всмятку куриное яйцо, постная говядина, куриное филе, филе атлантической трески, запеченный картофель, ростки пшеницы, отварная фасоль, молоко, обезжиренный йогурт, творог обезжиренный, арахис (табл. 7). Подсчитано, что суточное потребление холина взрослыми в среднем составляет 730–1040 мг/день. Люди, которые



**Таблица 8. Пищевые источники и суточная потребность в витамине К [13]**

Пищевые источники на 100 г продукта, мкг	
Петрушка	1640
Базилик	415
Кинза	310
Салат листовой	173
Капуста брокколи	102
Чернослив	59,5
Кедровые орехи	53,9
Киви	40,3
Авокадо	21
Суточная потребность	
Периоды жизни	Взрослые
Возраст	19 лет и старше
Мужчины, мкг/день	120
Женщины, мкг/день	90

**Таблица 9. Пищевые источники и суточная потребность в витамине D [13]**

Пищевые источники на 100 г продукта, мкг	
Дикий лосось	600–1000
Лосось, выращенный на ферме	100–250
Сельдь	294–1676
Сом	500
Консервированные сардины	300–600
Рыбий жир (на 1 столовую ложку)	400–1000
Грибы, облученные ультрафиолетом	446
Грибы, не облученные ультрафиолетом	100
Сливочное масло	52
Сметана	50
Сыр	44
Говяжья печень	44
Желток	20
Молоко	2
Суточная потребность	
Периоды жизни	Взрослые
Возраст	19 лет и старше      71 год и старше
Мужчины, мкг/день	600                      800
Женщины, мкг/день	600                      800

не потребляют молочные продукты и яйца, могут находиться в группе высокого риска недостаточного потребления холина с пищей [12].

Немаловажную роль в свертывающей системе крови играет **витамин К** (филлохинон, менахинон). Витамин К является гормоновитамин, редокс-витамином и энзимовитамин. Как редокс-витамином он способен принимать и отдавать протоны и электроны по типу превращения хинона в гидрохинон и обратно. Как гормоновитамин он индуцирует синтез ряда белков, участвующих в свертывании крови. Витамин К является кофактором печеночного фермента  $\gamma$ -карбоксилазы, которая превращает остатки глутаминовой кислоты в ряде белков в  $\gamma$ -карбоксиглутаматы. Реакция карбоксилирования лежит в основе синтеза II, VII, IX, X факторов свертывающей системы крови, а также антитромботических белков С и S. Витамин К является одним из компонентов клеточной мембраны, активно влияет на ее функциональные свойства. Факторы свертывания, зависящие от витамина К, синтезируются в печени, следовательно, тяжелые заболевания печени могут нарушать этот процесс. Также некоторые пероральные антикоагулянты, такие как варфарин, ингибируют коагуляцию за счет антагонизма витамина К [13].

Несмотря на то, что витамин К является жирорастворимым витамином, его запасы способны быстро истощаться, поэтому их необходимо регулярно восполнять за счет разнообразия рациона продуктами, богатыми витамином К. Основными источниками филлохинона (витамина К<sub>1</sub>) являются зеленые листовые овощи, такие как капуста, салат ромэн, брокколи, капуста, шпинат, и особое внимание необходимо обратить на растительные масла (соевое, подсолнечное, оливковое, рапсовое), которые увеличивают абсорбцию и биологический эффект витамина К (табл. 8). Менахинон синтезируется бактериями в толстой кишке.

До последнего времени считалось, что до 50% потребности в витамине К может быть удовлетворено за счет бактериального синтеза менахинона, однако многие исследования показывают, что этот вклад в восполнение суточной нормы гораздо меньше и диетическое восполнение является необходимым для поддержания оптимального уровня витамина К [13, 14].

Еще один гормоноподобный витамин, вносящий свой вклад в свертывающую систему крови, – это **витамин D**. Кальциферол, или витамин D, – два близких по строению и действию вещества: витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол) и витамин D<sub>3</sub> (колекальциферол, или холекальциферол). Под воздействием солнечных лучей в коже из провитаминов (из пищи и синтез из холестерина) синтезируется витамин D<sub>3</sub>. В организме из двух этих форм (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>) образуется и используется активный продукт их превращения – кальцитриол. Витамин D считается важным компонентом метаболизма костей и минералов [15]. Кроме того, рецепторы витамина D присутствуют во многих других органах, включая, помимо прочего, поджелудочную железу, толстый и тонкий кишечник, мышцы, миокард, эндотелиальные клетки, нервную и иммунную системы [16]. Основные функции витамина D: участвует в регуляции кровяного давления и сердцебиения, необходим для функционирования щитовидной железы и нормальной свертываемости крови. Кроме того, способствует нормальному формированию скелета, обеспечивает обмен кальция и фосфора в организме, способствует мышечному тону, повышает иммунитет, помогает организму стабилизировать мембраны клеток, окружающие нервы. Рецептор витамина D (VDR) недавно обнаружен в тромбоцитах, и, таким образом, мегакариопоэз и активация тромбоцитов, которые являются кальцийзависимыми событиями, могут модулироваться митохондриальной негеномной активностью [15]. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что система витамина D-VDR играет ключевую роль в антитромбогенности [16, 17]. Активация VDR вызывает антитромботические эффекты *in vivo* и предполагает, что система VDR потенциально может играть физиологическую роль в поддержании антитромботического гомеостаза [16, 17].

Таблица 10. Пищевые источники и суточная потребность в витамине E [13]

Пищевые источники на 100 г продукта, мг	
Соевое масло	114
Хлопковое масло	99
Кукурузное масло	93
Подсолнечное масло	56
Оливковое масло	13
Соя	17,3
Облепиха	5
Перловая крупа	3,7
Креветки, кальмары	2,27
Суточная потребность	
Периоды жизни	Взрослые
Возраст	19 лет и старше
Мужчины, мкг/день	15
Женщины, мкг/день	15

Пищевые источники витамина D: рыбий жир, печень трески, горбуша и другая жирная рыба, черная икра, яичный желток, молоко козье, сливочное масло, твердые сыры (табл. 9).

Являясь жирорастворимым витамином, кальциферол растворяется в жировой ткани, не успев поучаствовать в ряде биохимических процессов. Таким образом, потребность в витамине D у тучных людей выше.

Предполагается и активно исследуется связь дефицита витамина D с аутоиммунными и онкологическими заболеваниями.

Ключевое значение в снижении адгезивно-агрегирующих свойств имеет **витамин E**, которых состоит из 8 антиоксидантов: 4 токоферолов ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -) и 4 токотриенолов ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -). Витамин E обладает высокой антиоксидантной способностью: захватывает неспаренные электроны активных форм кислорода, тормозит перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав клеточных мембран. Он подавляет липооксигеназный и циклооксигеназный пути окисления арахидоновой кислоты (синтез простагландинов и лейкотриенов), оказывает радиопротекторное и геропротекторное действие. Помимо сохранения целостности клеточных мембран  $\alpha$ -токоферол защищает липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Окисленные ЛПНП вовлечены в развитие ССЗ, поэтому при корректровке нутритивного статуса целесообразно обратить внимание на расширение рациона продуктами, содержащими витамин E [13].

Некоторые другие функции витамина E не связаны с антиоксидантной способностью. Например, токоферолы стимулируют деятельность мышц, способствуя накоплению в них гликогена и нормализуя обменные процессы, повышают устойчивость эритроцитов к гемолизу, защищают воспроизводство клеток иммунной системы, которым необходимо быстро размножаться при встрече с источником заболевания [13].

Все 8 форм витамина E встречаются в продуктах питания, но в различных содержаниях. Основные источники  $\alpha$ -токоферола, который лучше всего усваивается человеческим организмом, содержатся преимущественно в продуктах растительного происхождения. Максимальная концентрация данного вещества наблюдается в растительных маслах холодного отжима, орехах, зародышах пшеницы и зеленых листовых овощах. Максимальное количество данного вещества обнаружено в соевом, миндальном и подсолнечном масле. Кроме того, прекрасными источниками могут стать авокадо, ягоды клюквы, кедровые орехи,

Таблица 11. Пищевые источники и суточная потребность в омега-3 [13]

Пищевые источники на 100 г продукта, г	
Рыбий жир	99,9
Льняное масло	57
Семена льна	22,8
Печень трески	15
Рапсовое масло	10,3
Оливковое масло	9
Конопляное семя	8,1
Грецкие орехи	6,8
Скумбрия	5,3
Тунец	3,2
Сельдь	3,1
Форель	2,6
Лосось	2,3
Палтус	1,8
Соевые бобы сухие	1,6
Зародыши овса	1,4
Суточная потребность	
Периоды жизни	Взрослые
Возраст	19 лет и старше
Мужчины, мкг/день	0,8–1,6
Женщины, мкг/день	0,8–1,6

морковный сок, листья шпината, цитрусовые, миндальный орех, курага, брокколи (табл. 10) [13].

Также к веществам, улучшающим реологические характеристики крови, относятся **полиненасыщенные жирные кислоты** (ПНЖК). Основная функция ПНЖК – поддержание функционирования клеточных мембран, миелиновых оболочек органов, трансмембранных ионных каналов и соединительной ткани. Попав в организм, эйкозопентаеновая и докозагексаеновая кислоты внедряются в фосфолипидный слой клеток, улучшая их функциональные свойства (ферментативную активность, вязкость оболочки, проницаемость, электрическую возбудимость).

Другие полезные свойства ПНЖК: ингибируют синтез липопротеинов и триглицеридов в гепатоцитах, регулируя жировой обмен (гиполипидемический эффект); придают клеточной мембране «текучесть», предотвращая нарушения сердечного ритма (антиаритмогенный эффект); регулируют содержание серотонина в головном мозге (антидепрессантный эффект); повышают чувствительность инсулиновых рецепторов, предотвращая развитие инсулинорезистентности (СД типа 2); растворяют экзогенные отложения на стенках сосудов (гипохолестеринемический эффект); улучшают течение предменструального и климактерического синдромов (эстрогенный эффект); потенцируют синтез веществ (простагландинов), подавляющих аутоиммунные, атопические и воспалительные процессы в организме (противовоспалительный эффект); снижают агрегацию тромбоцитов, что приводит к улучшению реологических показателей крови (антиагрегатный эффект); участвуют в построении миелиновых оболочек головного мозга (как структурный элемент), улучшая внимательность, память, психомоторную координацию; регулируют сосудистый тонус капилляров, нормализуют АД (антигипертензивное действие); препятствуют проникновению инородных веществ в организм; снижают синтез медиаторов воспаления (за счет встраивания в фосфолипидный слой клеток); улучшают функциональное состояние ногтей, кожи, волос; участвуют в метаболизме витаминов группы B (тиамина и пиридоксина) [14].

Таблица 12. Пищевые источники и суточная потребность в витамине Н

Пищевые источники на 100 г продукта, мг	
Баклажан	750
Красный виноград	До 750
Вишня	400
Каперсы	181
Зеленый чай	65,7
Желтый перец	51
Черный чай	49,5
Какао-порошок	20
Смородина	6
Сырое яблоко с кожурой	4,4
Брокколи	3,2
Суточная потребность	
Периоды жизни	Взрослые
Возраст	19 лет и старше
Мужчины, мкг/день	250
Женщины, мкг/день	250

Пищевые источники омега-3: рыбий жир, льняное масло, скумбрия, лосось, сельдь, устрицы, сардины, тунец, анчоусы, красная и черная икра, льняное семя, семена чиа, грецкие орехи (табл. 11).

**Витамин Н** объединяет ряд соединений, относящихся к группе биофлавоноидов (желтые и оранжевые пигменты растительного происхождения). Большинство из них являются производными 2-фенилхромана (флавана) или 2-фенилхромона (флавоны) и содержатся преимущественно в верхних слоях и коже фруктов и овощей, а также в тканях практически всех растений. Биофлавоноиды и полифенолы значительно потенцируют антиоксидантное действие аскорбиновой кислоты, снижают скорость окисления ЛПОНП, уменьшают активность гиалуронидазы, обладают капилляроукрепляющим действием [14]. Известно, что концентрированный сок красного винограда проявляет антиоксидантную, гипохолестеринемическую и противовоспалительную активность при применении не только здоровыми людьми, но и больными на гемодиализе, а красные полифенолы сока винограда (кверцетин и др.) изменяют гомеостаз холестерина. Потребление красного вина улучшает эндотелиальнозависимую вазодилатацию за счет следующих его компонентов – эпикатехина, катехина, кверцетина, феруловой, галльской и р-кумаровой кислоты. Максимальный сосудосуживающий эффект вина происходит через 1 ч после его приема. Кверцетин уменьшает стимулируемую коллагеном активацию тромбоцитов через ингибирование компонентов гликопротеина VI. Дезагрегационные свойства присущи красному вину, но в свежесобранном из красного винограда соке они сильнее в 7,5 раза [14].

Некоторые биофлавоноиды оказывают седативное, обезболивающее и гипотензивное действие. Установлено, что кверцетин, госсипол, хризин, апигенин, содержащиеся в черноплодной рябине и других растениях (пассифлора голубая, ромашка аптечная), способны связываться с бензодиазепиновыми рецепторами головного мозга. Действие их в очищенном виде в десятки раз сильнее Элениума. Кверцетин и родственные ему биофлавоноиды защищают печень от токсических повреждений, обладают антигипертензивным и антиаритмическим действием [14].

Пищевые источники витамина Н: рябина черноплодная (арника), черная смородина, ревень, шиповник, алоэ, брусника, цитрусовые, голубика, красное вино, зеленый чай

(табл. 12). Разнообразие рациона обеспечивает поступление в организм широкого спектра биофлавоноидов. Гречиха содержит рутин, зеленый чай – катехины, мирицетин и кемпферол, цитрусовые – гесперидины, рис – госсипол, яблоки – кверцетин, бобовые – генистрин, свекла – антоцианы, в частности бетаин и бетанин. Полифенолы содержатся в куркуме (куркумин), тимьяне (карвакуол и тимол), а также в шоколаде, кофе, какао, белом вине. В оливках и оливковом масле гидрокситирозол присутствует в сочетании с ПНЖК [14].

Необходимо включить в рацион **клетчатку**: крупы, хлеб грубого помола, отрубной хлеб, овощи, фрукты. Суточное количество пищевых волокон должно быть не менее 28 г суммарно из клетчатки, овощей, фруктов, листовых салатов, злаковых и отрубей.

Рекомендуется **исключить из рациона легкоусвояемые углеводы**: конфеты, шоколад, кондитерские изделия, сдобу, мороженое и другие сладости; острые, пряные, копченые, соленые закуски и блюда, фастфуд, полуфабрикаты промышленного производства, колбасно-сосисочные изделия, деликатесы, перец, горчицу, хрен, алкоголь.

При необходимости возможно **проведение разгрузочных дней** с примерной частотой 1 раз в неделю, когда энергоемкость пищи распределяется равномерно в течение суток на 4–5 приемов. Не существует доказательных данных по выбору тех или иных вариантов меню в разгрузочные дни. Существуют стандартные разгрузки: мясные или рыбные – 400 г отварного, постного мяса или нежирной рыбы без соли, 3 стакана жидкости, 450 г овощей. Творожные – 400–500 г нежирного творога с 2–3 стаканами кефира или кофе с молоком без сахара. Наиболее простой вариант – кефирная разгрузка – 1,5 л кефира.

## Заключение

Во время развития и прогрессирования ОНМК в первые сутки обмен веществ сильно снижается, а с 3 по 7-й день обменные процессы начинают восстанавливаться и ускоряться. Именно на этом этапе необходимо активно восполнять нарастающие потребности организма. Сбалансированный рацион включает в себя адекватное поступление глюкозы, белка, правильное соотношение жиров и углеводов, макро- и микроэлементов, достаточное введение в рацион разнообразных пищевых волокон.

При формировании рациона питания пациента в первые дни после ИИИ меню должно быть максимально сбалансировано по калорийности с учетом его возраста и объема двигательной активности, ограничено по количеству поваренной соли для облегчения контроля над АД. Пища должна быть легкоусвояемой, обогащенной всеми необходимыми веществами с исключением продуктов, раздражающих желудочно-кишечный тракт. Также необходим контроль над количеством потребляемой жидкости.

Нормализация полноценного ночного сна, позитивный эмоциональный фон, активное функционирование в течение дня, по возможности исключая стрессовые факторы, являются необходимыми составляющими полноценного реабилитационного процесса как в раннем, так и позднем периодах после перенесенного инсульта.

Развитие АГ в молодом возрасте способствует раннему поражению самых важных органов (сердца, почек, головного мозга) и, как следствие, снижению качества жизни, ее продолжительности. При планировании деторождения следует учитывать тромбофилические состояния, обусловленные наследственными факторами, которые достоверно увеличивают риск развития осложнений беременности в 1,4 раза.

Вместе с тем назначение адекватной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии для лечения заболеваний, являющихся факторами риска ИИИ, позволяет предотвратить его развитие и значимо улучшить качество и продолжительность жизни пациентки.



**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

- Андреева А.Ю., Кудрявцева М.М., Дробот Г.П. Изучение липидного профиля крови и состояния системы гемостаза у больных с острым геморрагическим инсультом. Современные проблемы медицины и естественных наук: сб. тез. Под ред. М.В. Дубинина, А.А. Ведерникова, Г.П. Дробот, и др. Йошкар-Ола: Марийский государственный университет, 2018; с. 86-92 [Andreeva AYu, Kudryavtseva MM, Drobot GP. Study of the blood lipid profile and the state of the hemostasis system in patients with acute hemorrhagic stroke. Modern problems of medicine and natural sciences: collection of articles thesis. Ed. M.V. Dubinina, A.A. Vedernikova, G.P. Drobot, et al. Yoshkar-Ola: Mari State University, 2018; p. 86-92 (in Russian)].
- Геморрагический инсульт. Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: [http://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic\\_stroke-2020.pdf](http://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf). Ссылка активна на 15.03.2021 [Hemorrhagic stroke. Clinical guidelines. 2020. Available at: [http://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic\\_stroke-2020.pdf](http://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf). Accessed: 15.03.2021 (in Russian)].
- Стаховская Л.В., Котов С.В. Инсульт: Руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2013 [Stakhovskaya LV, Kotov SV. Stroke: A Guide for Physicians. Moscow: Med. news agency, 2013 (in Russian)].
- Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. Инсульт у пациентов молодого возраста. *Практ. ангионеврология*. 2010;2:9-14 [Dziak LA, Tsurkalenko ES. Insult u patsientov molodogo vozrasta. *Prakt. angionevrologiia*. 2010;2:9-14 (in Russian)].
- Панкова Е.Д., Бойко С.С. Особенности развития ишемического инсульта у пациентки молодого возраста (клинический случай). *Вестн. Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2016;3(14):54-8 [Pankova ED, Boiko SS. Osobennosti razvitiia ishemicheskogo insulta u patsientki molodogo vozrasta (klinicheskii sluchai). *Vestn. Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Cheliabinskoi oblasti*. 2016;3(14):54-8 (in Russian)].
- Шестакова М.В., Шестакова Е.А. Ожирение и нарушения углеводного обмена. *Ожирение и метаболизм*. 2021;1:33-8 [Shestakova MV, Shestakova EA. Ozhirenie i narusheniia uglevodnogo obmena. *Ozhirenie i metabolism*. 2021;1:33-8 (in Russian)].
- Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, et al. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI camera study. *Cephalalgia*. 2010;30(2):129-36.
- Прилепская О.А., Дубровина О.А. Инсульт у лиц молодого возраста: все ли мы знаем? *Университетская медицина Урала*. 2016;1:75-9 [Prilepskaia OA, Dubrovina OA. Insult u lits molodogo vozrasta: vse li my znaem? *Universitetskaya meditsina Urala*. 2016;1:75-9 (in Russian)].
- Залуцкий И.В., Машевский А.А., Смолякова Р.М., и др. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозных тромбозов и тромбозболии легочной артерии. *Онкологический журн*. 2007;2(2):1-18 [Zalutskii IV, Mashevskii AA, Smoliakova RM, et al. Molekuliarno-geneticheskie aspekty patogeneza venoznykh trombozov i tromboembolii legochnoi arterii. *Onkologicheskii zhurn*. 2007;2(2):1-18 (in Russian)].
- Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr*. 2000;130:129-32.
- Bailey LB, Gregory JF. Folate metabolism and requirements. *J Nutr*. 1999;129:779-82.
- Drake JV, Higdon J. An evidence-based approach to phytochemicals and other dietary factors. 2nd ed. Portland, 2013.
- Drake JV, Higdon J. An evidence-based approach to vitamins and minerals. Portland, 2012.
- Диетология. 5-е изд. Под ред. А.Ю. Барановского. СПб.: Питер, 2019 [Dietetics. 5th ed. Ed. A.Yu. Baranovsky. Saint Petersburg: Piter, 2019 (in Russian)].
- Silvagno F, De Vivo E, Attanasio A, et al. Mitochondrial localization of vitamin D receptor in human platelets and differentiated megakaryocytes. *PLoS One*. 2010;5:e8670.
- Aihara K, Azuma H, Akaike M, et al. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *J Biol Chem*. 2004;279(34):35798-802.
- Aihara K, Azuma H, Matsumoto T. Vitamin D – vitamin D receptor system regulates antithrombogenicity in vivo. *Clin Calcium*. 2006;16:1173-9.

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Роль микроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением

Т.А. Швангирадзе<sup>✉1</sup>, И.З. Бондаренко<sup>2</sup>, Е.А. Трошина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>АО «Клиника К+31», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Ожирение остается глобальной проблемой современного общества и часто ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Продолжается поиск высокоспецифичных и высокочувствительных биомаркеров ССЗ. В настоящее время активно проводятся исследования, направленные на изучение микроРНК (миРНК) в качестве новых потенциальных маркеров ССЗ. Роль миРНК описана для различных звеньев патогенеза ССЗ. Эндотелиальная дисфункция считается начальным этапом патогенеза многих ССЗ и атеросклероза в частности. Изменение экспрессии ряда миРНК ассоциируется с развитием эндотелиальной дисфункции, в том числе и при ожирении. Некоторые миРНК рассматриваются как потенциальные терапевтические мишени. Дальнейшее изучение роли миРНК в патогенезе ССЗ позволит персонализировать стратегию по выделению группы пациентов с более тяжелым прогнозом.

**Ключевые слова:** ожирение, атеросклероз, микроРНК, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелиальная дисфункция

**Для цитирования:** Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А. Роль микроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 358–362. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200827

REVIEW

## The role of microRNA in the diagnosis of cardiovascular diseases in obese patients

Teona A. Shvangiradze<sup>✉1</sup>, Irina Z. Bondarenko<sup>2</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic K+31, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

## Abstract

Obesity remains a global problem in modern society. It is commonly associated with an increased risk of cardiovascular diseases (CVD). The search for specific and sensitive biomarkers of CVD continues. Currently, a lot of studies focused on the potential role of microRNA (miRNA) in CVD development and progression. miRNAs are involved in various pathological disorders associated with CVD. Endothelial dysfunction is considered as the initial step in the pathogenesis of many CVD, and atherosclerosis in particular. Altered expression of several miRNAs is associated with the development of endothelial dysfunction. Some miRNAs are considered as potential therapeutic targets. Further studies to evaluate the role of miRNAs in the pathogenesis of CVD are needed. It will improve the diagnosis and treatment of CVD in patients with obesity.

**Keywords:** obesity, atherosclerosis, microRNA, cardiovascular diseases, endothelial dysfunction

**For citation:** Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA. The role of microRNA in the diagnosis of cardiovascular diseases in obese patients. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 358–362. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200827

## Введение

Ожирение остается существенной проблемой общественного здравоохранения во всем мире [1]. Ожирение рассматривается как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. ССЗ являются одной из наиболее частых причин смерти как в развивающихся, так и в развитых странах мира [3]. Несмотря на то, что в последние годы первичная профилактика ССЗ улучшилась, распространенность ССЗ продолжает расти.

Предложены различные механизмы, объясняющие причины развития ССЗ у пациентов с ожирением, и большинство из них связано с дисфункцией эндотелия [4].

Во многих исследованиях установлено, что эндотелиальную дисфункцию (ЭД) можно рассматривать как первый этап

прогрессирования ССЗ [5–8]. Таким образом, лучшее понимание медиаторов ЭД при ожирении поможет определить новые терапевтические цели, которые смогут предотвратить или отсрочить развитие ССЗ, связанных с ожирением. МикроРНК (миРНК) представляют собой некодирующие малые РНК, которые играют центральную роль в широком спектре биологических функций организма [9]. Отмечено, что измененная экспрессия миРНК связана с различными заболеваниями человека, включая нарушения развития нервной системы, метаболические и ССЗ [10, 11]. Нарушение регуляции миРНК влияет на состояние и функцию различных тканей и органов, включая ЭД, которая ведет к ССЗ при ожирении.

В диагностике ССЗ биомаркеры являются важным инструментом в арсенале клиницистов. Используемые на сегодня

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Швангирадзе Теона Альбертовна** – канд. мед. наук, АО «Клиника К+31». E-mail: teona.endo@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7071-2837; SPIN-код: 9658-6509

**Бондаренко Ирина Зиятовна** – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5178-6029; SPIN-код: 4524-4803

**Трошина Екатерина Анатольевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» – дир. Института клинической эндокринологии. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702; SPIN-код: 8821-8990

✉ **Teona A. Shvangiradze** – Cand. Sci. (Med.), Clinic K+31. E-mail: teona.endo@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7071-2837; SPIN code: 9658-6509

**Irina Z. Bondarenko** – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-5178-6029; SPIN code: 4524-4803

**Ekaterina A. Troshina** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702; SPIN code: 8821-8990

нашней день биомаркеры помогают в диагностике острого инфаркта миокарда (ОИМ), могут указывать на сердечную недостаточность, а также предсказать отторжение пересаженного сердца. Тем не менее не все биомаркеры являются надежными, сохраняется потребность в новых биомаркерах, которые помогут в диагностике и оценке прогноза ССЗ.

На сегодняшний день продолжаются исследования миРНК в качестве потенциальных биомаркеров ССЗ [12].

### МикроРНК

МиРНК представляют собой небольшие (18–25 нуклеотидов) одноцепочечные некодирующие молекулы РНК, которые играют важную роль в различных клеточных процессах, таких как дифференцировка, пролиферация, апоптоз, ответ на стресс. Изменение их экспрессии способствует развитию многих патологических состояний, в том числе и ожирения [13].

На сегодняшний день открыто более 2500 миРНК человека [14], и каждая отдельная миРНК может регулировать экспрессию нескольких различных генов. Кроме того, разные миРНК могут совместно регулировать экспрессию таргетного гена. Эти данные указывают на высокую сложность регуляторной сети, включающей миРНК и их гены-мишени [15].

### Ожирение, миРНК и ЭД

Эндотелий представлен монослоем эндотелиальных клеток (ЭК), покрывающих просвет сосудов, и является первой точкой контакта между компонентами крови и сосудистой стенкой [16–18]. В физиологических условиях эндотелий способен реагировать на физические и химические стимулы, высвобождая ряд факторов, играющих ключевую роль в регуляции клеточной адгезии, пролиферации гладкомышечных клеток, воспаления и тонуса сосудов [19, 20].

Дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилаторными маркерами является важной составляющей ССЗ и приводит к дисфункции эндотелия сосудов [21].

Клинические исследования показали, что у пациентов с ожирением наблюдается более низкий уровень биодоступности оксида азота (NO), что приводит к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации [22]. Установлено, что снижение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), фермента, ответственного за продукцию NO в эндотелии, является основной причиной ЭД при ожирении [23].

Кроме того, ожирение сопровождается развитием патологических процессов, включающих оксидативный стресс [24], стресс эндоплазматического ретикула [25, 26], нарушение аутофагии [27] и воспаление [28]. Все эти процессы снижают биодоступность NO при ожирении и, как следствие, приводят к ЭД [28].

Показано, что миРНК играют важную роль в регуляции eNOS. Установлена важная роль миРНК-24 в регуляции eNOS в сосудистой сети [29–32].

Предполагается, что миРНК-24 усугубляет атерогенез и способствует образованию атероматозных бляшек [33]. Эти сведения указывают на необходимость дальнейшего изучения индуцированной ожирением активации миРНК-24, что может выявить новые терапевтические стратегии для профилактики развития ЭД, индуцированной ожирением.

МиРНК-155 также рассматривается как важный регулятор экспрессии eNOS и функции эндотелия [34], и считается, что его ингибирование будет способствовать восстановлению функции эндотелия [34].

И инсулинорезистентность, и клеточное воспаление часто связаны с ЭД и рассматриваются как важные участники патогенеза ССЗ [35]. Некоторые авторы предполагают, что ингибирование миРНК-15b и миРНК-16 на животных моделях или у пациентов с ожирением будет защищать от деградации мРНК eNOS и потенциально может предотвращать ассоциированную с ожирением ЭД.

Показано, что другие миРНК могут влиять на eNOS через не прямые пути передачи сигналов, например такие, как протеинкиназа В – АКТ (миРНК-21, миРНК-26, миРНК-181b, миРНК-221/222 и миРНК-486) [36, 37].

### МиРНК и развитие сердечно-сосудистой системы

Важная роль многих миРНК в развитии и функционировании сердца и кровеносных сосудов в организме человека продемонстрирована во многих исследованиях. МиРНК-1 и миРНК-133, которые имеют самые высокие уровни экспрессии в сердце, демонстрируют противоположные эффекты на сердечные клетки. МиРНК-1 способствуют, в то время как миРНК-133 ингибируют пролиферацию и дифференцировку сердечных клеток [38].

Более того, некоторые миРНК, такие как миРНК-1, миРНК-195, миРНК-133, миРНК-126, миРНК-16, миРНК-590, миРНК-199, миРНК-143, миРНК-208a, миРНК-499, миРНК-497, миРНК-126, миРНК-30-d, миРНК-208b, миРНК-15a/b и миРНК-16-1/2, участвуют в регуляции развития сердечно-сосудистой системы, кардиогенеза, пролиферации сердечных клеток и дифференцировки, росте и целостности клеток, коммуникации сердечных клеток, преждевременной остановке сердечного клеточного цикла и повреждении сердечных клеток из-за ишемии и/или гипоксии [39].

### МиРНК, гипертрофия миокарда и сердечное ремоделирование

Ремоделирование миокарда имеет важное значение для адаптивных реакций сердца на стрессовые состояния или факторы стресса. При этом если ремоделирование продолжается длительное время, это приводит к патологической гипертрофии, фиброзу, инфаркту миокарда, аритмиям, некрозу тканей, кардиомиопатиям и сердечной недостаточности. Ремоделирование сердца подразделяется на апоптоз кардиомиоцитов, гипертрофию, интерстициальный фиброз и регенерацию. Некоторые исследования сообщили об участии различных миРНК в физиологической и патологической гипертрофии миокарда. В то время как миРНК-26, миРНК-9, миРНК-208a и b, миРНК-133a и b, миРНК-1, миРНК-195, миРНК-199, миРНК-18b, миРНК-124, миРНК-223, миРНК-98 и миРНК-499 регулируют гипертрофию сердца в физиологических или патологических условиях, миРНК-24, миРНК-101a и b, миРНК-30, миРНК-133, миРНК-21 и миРНК-29, как сообщается, участвуют в развитии сердечного фиброза. Более того, миРНК-221, миРНК-590, миРНК-33-b, миРНК-320, миРНК-34a могут участвовать в регенерации клеток миокарда [40].

### МиРНК и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия – один из важнейших факторов развития атеросклероза, сердечной недостаточности, инсульта и заболеваний периферических артерий. Жесткость артерий, старение, воспаление, ренин-ангиотензин-альдостероновая система и ЭД являются значимыми компонентами в патогенезе гипертонии. Сообщается об участии некоторых миРНК, таких как миРНК-132, миРНК-155, миРНК-212, миРНК-143/145 и миРНК-145, в качестве регуляторов артериального давления у людей с помощью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [41].

В сыворотке или плазме человека некоторые миРНК, такие как миРНК-130a, миРНК-210, миРНК-150, миРНК-191, миРНК-23b, миРНК-1246 и миРНК-451, предложены в качестве биомаркеров ранней и точной диагностики артериальной гипертензии [42].

### МиРНК и атеросклероз

В организме человека ЭК и гладкомышечные клетки сосудов играют решающую роль в поддержании целостности и функций сосудистых клеток. Аномальная экспрессия

миРНК может приводить к различным ССЗ, таким как атеросклероз, сосудистое воспаление, сахарный диабет (СД) с сосудистыми осложнениями, а также заболеваниями коронарных и периферических артерий. Сообщается, что миРНК-200, миРНК-34а, миРНК-217 и миРНК-146а высоко экспрессируются в условиях старения ЭК, которое характеризуется неконтролируемым апоптозом, тяжелым воспалением и сниженным синтезом и высвобождением NO эндотелием, приводящим к ЭД, атеросклерозу и его осложнениям [42].

ЭД влияет на ангиогенез и может вызвать усиление воспаления. Это усиленное воспаление в конечном итоге приводит к сосудистым заболеваниям, ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклерозу. МиРНК-126, миРНК-132, миРНК-16, миРНК-130, миРНК-101, миРНК-424, миРНК-17-92, миРНК-200-б и миРНК-23-24 специфически экспрессируются в сосудистых клетках/тканях, которые участвуют в ангиогенезе [42]. Кроме того, сосудистое воспаление сопровождается активацией и инфильтрацией лейкоцитов, а также выработкой и секрецией воспалительных цитокинов, факторов роста и адгезивных молекул, что может привести к изменениям экспрессии нескольких миРНК и их функций в ЭК. Некоторые исследования показали, что миРНК-31, миРНК-21, миРНК-10а, миРНК-17, миРНК-424, миРНК-181b, миРНК-106а, миРНК-17-92, миРНК-146, миРНК-17-5b, миРНК-150, миРНК-155 играют важную роль в развитии сосудистого воспаления [42].

Атеросклероз – патологическое состояние, имеющее много этапов развития, таких как ЭД, инфильтрация и миграция воспалительных клеток, нарушение целостности сосудистых клеток, образование уязвимых бляшек, образование окисленных пенных клеток, нарушение липидного обмена и дифференцировка гладкомышечных клеток сосудов, что может привести к ИБС, гипертонии, аневризме аорты, заболеваниям клапанов сердца, заболеваниям периферических артерий и инсульту. В некоторых исследованиях сообщается о важной роли миРНК в развитии атеросклероза как у людей, так и у животных. Продемонстрировано, что миРНК-31, миРНК-181-б, миРНК-10а/б, миРНК-126 и миРНК-17-3р участвуют в развитии атеросклероза при ЭД [43].

Развитие бляшек является одним из ключевых этапов развития атеросклероза. Формирование бляшек может сопровождаться изменением экспрессии миРНК-26а, миРНК-221, миРНК-155, миРНК-21 и миРНК-125а-5р [43].

### МиРНК и ИБС

Из всех ССЗ ОИМ имеет наибольшее социальное значение. Разработаны биомаркеры, позволяющие быстро обнаружить ОИМ. Измерение сердечных тропонинов (либо тропонина I, либо тропонина T) является «золотым стандартом» диагностики ОИМ.

Тем не менее тропонины могут быть повышены в условиях, не связанных с ОИМ, включая миокардит и терминальную стадию почечной недостаточности. В таком случае тропонины обнаруживаются, как правило, в меньшей концентрации, чем после ОИМ, и имеют разную кинетику с течением времени из-за их длительного высвобождения. Любое повреждение миокарда может вызвать выброс тропонинов, при этом степень повреждения примерно коррелирует с уровнем тропонина. Таким образом, это чувствительный, но не специфический тест в диагностике ОИМ, что указывает на потребность в поиске биомаркеров с большей специфичностью [44].

ОИМ, являющийся одним из результатов атеросклероза, представляет собой опасное для жизни состояние с высокой смертностью и заболеваемостью. Разрыв уязвимой атеросклеротической бляшки, острая окклюзия коронарной артерии из-за образования тромба, сильная коронарная

вазokonстрикция являются важными компонентами патогенеза ОИМ [45].

Ранняя и точная диагностика, а также своевременное и соответствующее лечение очень важны для предотвращения осложнений ОИМ, включая летальный исход. В последние годы многие биомаркеры использовались для прогнозирования смертности и заболеваемости в мире. В качестве новых биомаркеров в условиях ОИМ также исследованы и миРНК. Измененная экспрессия миРНК обнаружена в сыворотке/плазме пациентов с ОИМ, и в прошлых исследованиях использовались в качестве новых биомаркеров для прогнозирования серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (миРНК-499, миРНК-636, миРНК-380, миРНК-133а, миРНК-17, миРНК-21, миРНК-29b, миРНК-192, миРНК-194, миРНК-499, миРНК-1915, миРНК-423, миРНК-328, миРНК-134, миРНК-1254, миРНК-1, миРНК-181с, миРНК-208b, миРНК-566, миРНК-7-1, миРНК-92а, миРНК-455-3р, миРНК-126, миРНК-423-5р, миРНК-636, миРНК-486 и миРНК-1291 активированы, тогда как миРНК-197, миРНК-106 и миРНК-223 подавлены) [42].

Более того, потенциальная роль миРНК-21 как нового прогностического биомаркера ремоделирования сердца после ОИМ показана в исследовании X. Liu и соавт. [46]. Как и в более ранних исследованиях, миРНК-21 положительно коррелировал с тропонином и имел высокую диагностическую точность [46]. С. Widera и соавт. [47] сообщили о связи между повышенным уровнем миРНК-208 и серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями через 6 мес, включая смертность или сердечную недостаточность.

Некоторые исследования сфокусировались на выявлении различий в экспрессии миРНК между ОИМ без подъема сегмента ST (NSTEMI) и ОИМ с подъемом сегмента ST (STEMI). Обнаружено, что уровни миРНК-133а, миРНК-208b, миРНК-499, миРНК-451 и миРНК-134 выше при STEMI по сравнению с NSTEMI.

МиРНК могут играть важную роль не только в диагностике, но и в прогнозе ОИМ. Продемонстрировано, что миРНК-133а ассоциирована со смертностью от всех причин после коррективки по возрасту и полу [48]. Однако в отличие от этих исследований другие исследования не подтвердили выводы предыдущих исследований о потенциальной прогностической роли миРНК-133а [48, 49].

G. Wang и соавт. [50] исследовали миРНК (миРНК-1, миРНК-133а, миРНК-499 и миРНК-208а) среди 66 участников и показали, что каждая миРНК повышена в условиях ОИМ. Они также сравнили ROC-кривые с тропонином I и обнаружили, что в лучшем случае миРНК-208а эквивалентна тропонину. Однако миРНК-208а экспрессируется на относительно низких уровнях и может быть трудно обнаруживаема в сыворотке/плазме крови.

В нашем исследовании (Т. Швангирадце и соавт.) изучена экспрессия миРНК, ассоциированных с ССЗ среди пациентов с ожирением и СД типа 2, а также их взаимодействие с цитокинами, участвующими в процессах формирования и дестабилизации атеросклеротической бляшки. На основании данных 80 пациентов с ожирением, СД типа 2 и наличием или отсутствием ИБС обнаружены достоверные различия в экспрессии миРНК-21, миРНК-26а и миРНК-27а. Отмечено достоверное повышение экспрессии миРНК-21 ( $p=0,011$ ), миРНК-27а ( $p=0,021$ ) и снижение миРНК-26а ( $p=0,021$ ) у пациентов с диагностированной ИБС, СД типа 2 и ожирением в сравнении с пациентами с СД типа 2 и ожирением [51].

Учитывая многофакторную и мультигенную этиологию ИБС, требуются дополнительные исследования с участием большего числа пациентов для определения потенциальной роли циркулирующих миРНК в развитии и диагностике стенотического поражения коронарных артерий у пациентов с ожирением и СД.



## Заключение

Область исследований миРНК за последнее десятилетие значительно расширилась; тем не менее разработка терапии на основе миРНК остается сложной задачей. Имеющиеся данные указывают на то, что миРНК представляют собой хорошую мишень для воздействия в профилактике развития ЭД, ассоциированного с ожирением. Сложности с регуляцией экспрессии миРНК сводятся к возможным побочным эффектам, не связанным с влиянием на целевую мишень, поскольку миРНК неизбежно воздействуют на гены. Это происходит главным образом потому, что каждая миРНК может иметь разные мишени в зависимости от типа клетки или ткани, или потому, что другие миРНК действуют на одну и ту же мРНК.

Циркулирующие миРНК являются многообещающими новыми биомаркерами как для диагностики, так и для прогноза ССЗ. Клеточная или тканевая специфичность, стабильность в сыворотке или плазме, устойчивость к факторам деградации, таким как циклы замораживания-оттаивания, или ферментам в крови, а также кинетика быстрого высвобождения позволяют рассматривать миРНК в качестве маркеров как для ранней, так и для точной диагностики болезни.

Более того, сочетание миРНК с традиционными биомаркерами позволит улучшить стратификацию риска и долгосрочного прогноза. Терапевтические средства на основе миРНК могут быть более эффективными для лечения ССЗ с использованием новых платформ и вычислительных инструментов в сочетании с традиционными методами анализа.

Дальнейшее изучение роли миРНК в патогенезе ССЗ позволит персонализировать стратегию по выделению группы пациентов с более тяжелым прогнозом ИБС, что позволит более активно проводить первичную и вторичную профилактику в отношении коронарного атеросклероза и хронической сердечной недостаточности среди пациентов высокого риска – ожирением и СД типа 2.

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

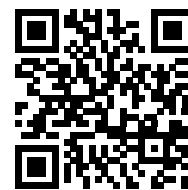
- Khan LK, Bowman BA. Obesity: A major global public health problem. *Annu Rev Nutr.* 1999;19. DOI:10.1146/annurev.nutr.19.1.0
- Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med.* 2009;121. DOI:10.3810/pgm.2009.11.2074
- Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, et al. MiRNAs in cardiovascular diseases: Potential biomarkers, therapeutic targets and challenges review-article. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39. DOI:10.1038/aps.2018.30
- Jonk AM, Houben AJHM, De Jongh RT, et al. Microvascular dysfunction in obesity: A potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Physiology.* 2007;22. DOI:10.1152/physiol.00012.2007
- Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, et al. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2007;116. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681304
- Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction – The first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J.* 2009;73. DOI:10.1253/circj.CJ-08-1169
- Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A road to diabetes and heart disease. *Obes Res.* 2003;11. DOI:10.1038/oby.2003.174
- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34. DOI:10.1016/j.cjca.2017.12.005
- Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet.* 2011;12. DOI:10.1038/nrg3074
- Tüfekci KU, Öner MG, Meuwissen RLJ, Genç Ş. The role of microRNAs in human diseases. *Methods Mol Biol.* 2014;1107. DOI:10.1007/978-1-62703-748-8\_3

- Pordzik J, Jakubik D, Jarosz-Popek J, et al. Significance of circulating microRNAs in diabetes mellitus type 2 and platelet reactivity: Bioinformatic analysis and review. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18. DOI:10.1186/s12933-019-0918-x
- Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., Шестакова М.В. МикроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. *Терапевтический архив.* 2016;88(10):87-92 [Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, Shestakova MV. MiRNAs in the diagnosis of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2016;88(10):87-92 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688687-92
- Iacomino G, Siani A. Role of microRNAs in obesity and obesity-related diseases. *Genes Nutr.* 2017;12. DOI:10.1186/s12263-017-0577-z
- Kozomara A, Birgaonu M, Griffiths-Jones S. MiRBase: From microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019;47. DOI:10.1093/nar/gky1141
- Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW, et al. Prediction of Mammalian MicroRNA Targets. *Cell.* 2003;115. DOI:10.1016/S0092-8674(03)01018-3
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23. DOI:10.1161/01.ATV.0000051384.43104.FC
- Lerman A, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation.* 1992;86.
- Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: Cardiac events. *Circulation.* 2005;111. DOI:10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14
- Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J.* 1989;3. DOI:10.1096/fasebj.3.1.2642868
- Epstein FH, Vane JR, Ånggård EE, Botting RM. Regulatory Functions of the Vascular Endothelium. *N Engl J Med.* 1990;323. DOI:10.1056/nejm199007053230106
- Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15. DOI:10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA
- Stapleton PA, James ME, Goodwill AG, Frisbee JC. Obesity and vascular dysfunction. *Pathophysiology.* 2008;15. DOI:10.1016/j.pathophys.2008.04.007
- Avogaro A, De Kreutzenberg SV. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. *Clin Chim Acta.* 2005;360. DOI:10.1016/j.cccn.2005.04.020
- Gamez-Mendez AM, Vargas-Robles H, Ríos A, Escalante B. Oxidative stress-dependent coronary endothelial dysfunction in obese mice. *PLoS One.* 2015;10. DOI:10.1371/journal.pone.0138609
- Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ.* 2004;11. DOI:10.1038/sj.cdd.4401451
- Kaplan RE, Chung E, Reese L, et al. Activation of the unfolded protein response in vascular endothelial cells of Nondiabetic obese adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98. DOI:10.1210/jc.2013-1841
- Bharath LP, Cho JM, Park SK, et al. Endothelial Cell Autophagy Maintains Shear Stress-Induced Nitric Oxide Generation via Glycolysis-Dependent Purinergic Signaling to Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37. DOI:10.1161/ATVBAHA.117.309510
- Iantorno M, Campia U, Di Daniele N, et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014;28.
- Zhang W, Yan L, Li Y, et al. Roles of miRNA-24 in regulating endothelial nitric oxide synthase expression and vascular endothelial cell proliferation. *Mol Cell Biochem.* 2015;405. DOI:10.1007/s11010-015-2418-y
- Li HT, Wang J, Li SF, et al. Upregulation of microRNA-24 causes vasospasm following subarachnoid hemorrhage by suppressing the expression of endothelial nitric oxide synthase. *Mol Med Rep.* 2018;18. DOI:10.3892/mmr.2018.9050
- Zheng Y, Li Y, Liu G, et al. MicroRNA-24 inhibits the proliferation and migration of endothelial cells in patients with atherosclerosis by targeting importin-α3 and regulating inflammatory responses. *Exp Ther Med.* 2018;15. DOI:10.3892/etm.2017.5355
- Chen W, Ou HS. Regulation of miR-24 on vascular endothelial cell function and its role in the development of cardiovascular disease. *Sheng Li Xue Bao.* 2016;68.
- Ren K, Zhu X, Zheng Z, et al. MicroRNA-24 aggravates atherosclerosis by inhibiting selective lipid uptake from HDL cholesterol via the post-transcriptional repression of scavenger receptor class B type I. *Atherosclerosis.* 2018;270. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.045
- Sun HX, Zeng DY, Li RT, et al. Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension.* 2012;60. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197301
- Muniyappa R, Sowers JR. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14. DOI:10.1007/s11154-012-9229-1
- Sayed D, Abdellatif M. AKT-ing via microRNA. *Cell Cycle.* 2010;9. DOI:10.4161/cc.9.16.12634
- Sun X, Lin J, Zhang Y, et al. MicroRNA-181b improves glucose homeostasis and insulin sensitivity by regulating endothelial function in white adipose tissue. *Circ Res.* 2016;118. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.308166
- Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet.* 2006;38. DOI:10.1038/ng1725
- Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev.* 2011;91. DOI:10.1152/physrev.00006.2010

40. Thum T, Catalucci D, Bauersachs J. MicroRNAs: Novel regulators in cardiac development and disease. *Cardiovasc Res.* 2008;79. DOI:10.1093/cvr/cvn137
41. Maegdefessel L. The emerging role of microRNAs in cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2014;276. DOI:10.1111/joim.12298
42. Arunachalam G, Upadhyay R, Ding H, Triggle CR. MicroRNA signature and cardiovascular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65. DOI:10.1097/FJC.0000000000000178
43. da Silva DCP, Carneiro FD, Almeida KC de, Bottino CFDS. Role of miRNAs on the pathophysiology of cardiovascular diseases. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111. DOI:10.5935/abc.20180215
44. Halushka PV, Goodwin AJ, MKH. Opportunities for microRNAs in the Crowded Field of Cardiovascular Biomarkers. *Annu Rev Pathol.* 2019;24:211-38. DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012827
45. Çakmak HA, Demir M. Microma and cardiovascular diseases. *Balkan Med J.* 2020;37:60-71. DOI:10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94
46. Liu X, Dong Y, Chen S, et al. Circulating MicroRNA-146a and MicroRNA-21 Predict Left Ventricular Remodeling after ST-Elevation Myocardial Infarction. *Cardiol.* 2015;132. DOI:10.1159/000437090
47. Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51. DOI:10.1016/j.jmcc.2011.07.011
48. Devaux Y, Mueller M, Haaf P, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain. *J Intern Med.* 2015;277. DOI:10.1111/joim.12183
49. Goretti E, Vausort M, Wagner DR, Devaux Y. Association between circulating microRNAs, cardiovascular risk factors and outcome in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013;168. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.06.092
50. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: A novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J.* 2010;31:659-66. DOI:10.1093/eurheartj/ehq013
51. Shvangiradze T, Bondarenko I, Troshina E, et al. Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Obe Metab.* 2016;13:34. DOI:10.14341/omet2016434-38

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 13.04.2021

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 17.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Анонс научно-практических школ «Ожирение. Коморбидность и принципы эффективного лечения» на 2021 год

Программа 21 сентября 2021 г.		
Время	Докладчик	Название доклада
15:00–15:30	Чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. Трошина Екатерина Анатольевна	Современные принципы лечения ожирения
15:30–16:15	Канд. мед. наук Ершова Екатерина Владимировна	Ожирение – главный фактор риска нарушений углеводного обмена
16:15–16:45	Канд. мед. наук Комшилова Ксения Андреевна	Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: персонализированные подходы к коррекции инсулинорезистентности и метаболических рисков
16:45–17:15	Канд. мед. наук Боголюбов Сергей Владимирович	Ожирение и репродуктивное здоровье у мужчин
17:15–17:45	Д-р мед. наук, проф. Григорян Ольга Рафаэлевна	Ожирение и репродуктивное здоровье у женщин
	Канд. мед. наук Дзгоева Фатима Хаджимуратовна	Возможности терапии ожирения: фитохимическая коррекция сопряженных с ожирением факторов риска
17:45–18:15	Д-р мед. наук Мазурина Наталия Валентиновна, канд. мед. наук Кармадонов Андрей Владимирович	Бариатрический пациент: подготовка к операции и реабилитация после хирургического лечения
18:15–18:45	Канд. мед. наук Логвинова Оксана Викторовна	Вторичное ожирение
Программа 7 декабря 2021 г.		
Время	Докладчик	Название доклада
15:00–15:30	Чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. Трошина Екатерина Анатольевна	Современные принципы лечения ожирения
15:30–16:15	Канд. мед. наук Ершова Екатерина Владимировна	Ожирение – главный фактор риска нарушений углеводного обмена
16:15–16:45	Канд. мед. наук Комшилова Ксения Андреевна	Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: персонализированные подходы к коррекции инсулинорезистентности и метаболических рисков
16:45–17:15	Канд. мед. наук Дзгоева Фатима Хаджимуратовна	Возможности терапии ожирения: фитохимическая коррекция сопряженных с ожирением факторов риска
17:15–17:45	Канд. мед. наук Боголюбов Сергей Владимирович	Ожирение и репродуктивное здоровье у мужчин
17:45–18:15	Д-р мед. наук, проф. Григорян Ольга Рафаэлевна	Ожирение и репродуктивное здоровье у женщин
18:15–18:45	Д-р мед. наук Мазурина Наталия Валентиновна, канд. мед. наук Кармадонов Андрей Владимирович	Бариатрический пациент: подготовка к операции и реабилитация после хирургического лечения
18:45–19:15	Фадеева Мария Игоревна	Ожирение и синдром обструктивного апноэ сна

## Описание лекций

- Лекция «**Современные принципы лечения ожирения**» ставит своей целью освещение вопросов современного лечения ожирения: немедикаментозного, медикаментозного и хирургического с представлением данных крупномасштабных клинических исследований – как российских, так и зарубежных.
- Лекция «**Возможности терапии ожирения: фитохимическая коррекция сопряженных с ожирением факторов риска**» ставит своей целью рассмотрение вопросов коррекции избыточной массы тела и сопряженных с этим состоянием заболеваний с помощью диетотерапии, охватывающей создание не только энергетического дефицита, но и молекулярного воздействия на липидный спектр крови, нарушения углеводного обмена, провоспалительный и гормональный статус пациента. В лекции представлены данные крупномасштабных доказательных исследований, изучающих влияние внешних и внутренних факторов на продолжительность жизни людей.
- Лекция «**Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении: персонализированные подходы к коррекции инсулинорезистентности и метаболических рисков**» ставит целью познакомить участников конференции с

актуальной для эндокринологов, терапевтов, гастроэнтерологов проблемой неалкогольной жировой болезни печени, ее взаимосвязи с ожирением, инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, что связано с повышением риска развития кардиометаболических заболеваний. В рамках темы будут осуждаться современные принципы диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных с ней инсулинорезистентности и метаболических осложнений.

- Лекция «**Ожирение и репродуктивное здоровье у мужчин и женщин**» ставит целью познакомить участников конференции с актуальной для эндокринологов, акушеров-гинекологов и врачей смежных специальностей проблемой нарушения репродуктивной функции при ожирении и возможными путями коррекции и реабилитации.
- Лекция «**Бариатрический пациент: подготовка к операции и реабилитация после хирургического лечения**» ставит целью познакомить участников конференции с актуальными вопросами, связанными с хирургическим лечением пациентов, страдающих ожирением и сопутствующими ему заболеваниями: показаниями, различными вариантами хирургических подходов, а также подготовкой к операциям и вопросами послеоперационного сопровождения оперированных пациентов.
- Лекция «**Ожирение – главный фактор риска нарушений углеводного обмена**» ставит целью осветить ведущую роль ожирения, особенно абдоминального, в генезе нарушений углеводного обмена и кардиоваскулярных рисков и возможные пути коррекции.
- Лекция «**Синдромальное ожирение**» ставит целью осветить вопросы патогенеза развития ожирения при гиперкортицизме, гипотиреозе, генетических нарушениях и возможные пути коррекции.
- Лекция «**Ожирение и синдром обструктивного апноэ сна**» ставит целью осветить вопросы развития обструктивного апноэ сна при ожирении, его диагностики и лечения.



OMNIDOCTOR.RU



## Справочно

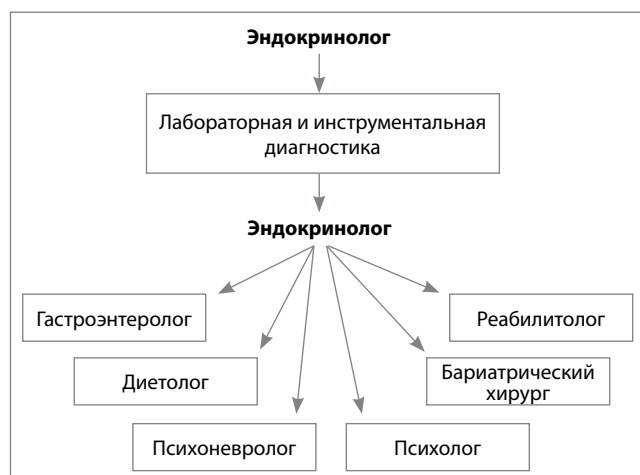
# Вниманию коллег и пациентов!

На базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» на функциональной основе действует высокотехнологичное междисциплинарное научно-практическое подразделение по лечению ожирения и метаболических нарушений.

Актуальность его создания обусловлена:

- отсутствием в России высокоспециализированных центров по лечению ожирения и метаболических нарушений;
- с мультидисциплинарными командами;
- комплексным обследованием на современном уровне;
- разработкой индивидуальных программ снижения массы тела;
- подготовкой при необходимости к бариатрическим операциям;
- периоперационным сопровождением эндокринолога и диетолога с последующей реабилитацией и динамическим наблюдением;
- необходимостью повышения доступности бариатрической помощи;
- существенным потенциалом для развития медицинского туризма и образовательной деятельности.

В рамках работы указанного подразделения продумана **маршрутизация пациента** для повышения качества оказываемой помощи:



На базе дневного стационара возможно проведение обследования по программе **СНЕК UP «Ожирение: индивидуальное обучение и ключевые анализы»**. В течение 2 дней проводится диагностика связанных с ожирением метаболических нарушений и заболеваний (исследование липидного и углеводного обмена; исключение эндокринных причин ожирения – патологии щитовидной железы, надпочечников, гипофиза; диагностика сопутствующих ожирению заболеваний – сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний) и индивидуальное обучение принципам и навыкам рационального питания. Программа включает:

- консультацию эндокринолога и диетолога с проведением анализа рациона питания и индивидуальным обучением принципам и навыкам рационального питания;

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- биохимический анализ крови;
- гормональный анализ крови;
- ЭКГ.

На амбулаторном и стационарном этапах возможно проведение **биоимпедансометрии**, что позволяет определять процент жира в организме, проводить анализ частей тела или сегментный анализ, измерять массу скелетных мышц, висцерального жира, минеральный состав костной ткани и др. Проведение этого исследования особенно актуально среди пациентов на этапе интенсивного похудения, в том числе после проведенной бариатрической операции.

Диетологом при помощи **компьютерной программы NUTRILOGIC**, основанной на принципе персонализированной диетологии, проводится расчет индивидуальных диет на основе метаболического статуса, наличия коморбидной патологии, пищевых привычек, вкусовых предпочтений и образа жизни пациента.

Для проведения школы для пациентов с избыточной массой тела разработан **«Универсальный пакет амбулаторных комплексных услуг "ОЖИРЕНИЕ: групповое обучение"»**. В течение 2 дней проводится групповое обучение принципам и навыкам рационального питания с разработкой индивидуального рациона с учетом выявленных обменных нарушений, а также сопровождение эндокринолога.

В отделении реабилитации пациентам предлагается выявление тех осложнений ожирения, в том числе морбидного, которые нарушают физическое и социальное функционирование пациентов, но могут быть устранены или уменьшены в результате **реабилитационных процедур**.

На базе консультативно-диагностического отделения лечебно-реабилитационного отдела (ул. Москворечье, д. 1) функционирует **Кабинет диагностики и лечения нарушений сна**, где проводится полисомнография в ночное время, подбор PAP-терапии в автоматическом режиме на арендных аппаратах либо на аппарате пациента в течение нескольких ночей, ночное респираторное мониторирование.

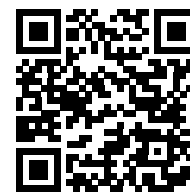
Развита служба **психологической и психотерапевтической помощи** пациентам с ожирением.

В стационаре проводятся диагностика и лечение различных форм ожирения, в том числе бариатрические операции как на договорной основе, так и в рамках высокотехнологичной медицинской помощи.

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» имеет аккредитацию Центра по борьбе с ожирением под эгидой Европейской ассоциации по изучению ожирения. Это означает, что Центр:

- обладает современной базой для помощи больным с ожирением;
- содействует распространению знаний, касающихся вопроса ожирения, среди населения и медицинских работников;
- проводит международные исследования;
- сотрудничает с ведущими мировыми центрами, обмениваясь опытом по борьбе с ожирением.

*Е.В. Еришова*



OMNIDOCTOR.RU

# Пиоглитазон – забытый сахароснижающий препарат с доказанными кардиопротективными и нефропротективными свойствами

Е.Д. Пешева, В.В. Фадеев✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Учитывая многокомпонентность сахарного диабета 2-го типа, а также его ассоциацию с крайне высоким риском макрососудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний), в настоящее время большое внимание уделяется выбору сахароснижающих препаратов с учетом индивидуальных особенностей пациента. В первую очередь предпочтение отдается представителям классов, положительно влияющих на сердечно-сосудистые исходы. Помимо относительно новых молекул (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1) из поля зрения исследователей не уходит давно известный препарат пиоглитазон, входящий в группу тиазолидинионов. Важно отметить, что кардиопротективный эффект пиоглитазона подтвержден в нескольких крупных рандомизированных исследованиях, в которых выявлены замедление атеросклеротического процесса и сокращение рисков сердечно-сосудистых заболеваний (PERISCOPE, CHICAGO, IRIS и PROactive). Являясь сенситайзером инсулина, пиоглитазон уменьшает инсулинорезистентность, оказывает протективный эффект на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, а также позитивно влияет на компоненты синдрома инсулинорезистентности (снижает уровень артериального давления, показателей липидного спектра) и улучшает течение неалкогольной жировой болезни печени. Наряду с указанным имеются данные о возможных побочных эффектах (увеличение массы тела, задержка жидкости, переломы), но их выраженность уменьшается при снижении дозы.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, пиоглитазон, тиазолидинионы, инсулинорезистентность, гипергликемия, сердечно-сосудистые заболевания

**Для цитирования:** Пешева Е.Д., Фадеев В.В. Пиоглитазон – забытый сахароснижающий препарат с доказанными кардиопротективными и нефропротективными свойствами. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 366–371. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200892

## REVIEW

# Pioglitazone is a forgotten hypoglycemic drug with proven cardioprotective and nephroprotective properties

Ekaterina D. Pesheva, Valentin V. Fadeev✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

Considering that type 2 diabetes mellitus is a multicomponent disease and is associated with an extremely high risk of macrovascular complications (myocardial infarction, stroke and death from cardiovascular diseases), at present, much attention is paid to the choice of hypoglycemic drugs, given the individual characteristics of the patient. Preference is given to drugs of those classes that have a positive effect on cardiovascular outcomes. Along with relatively new molecules (inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 and agonists of glucagon-like peptide-1 receptors), the well-known drug pioglitazone, which belongs to the thiazolidinediones group, has not left the field of attention of researchers. Importantly, the cardioprotective effect of pioglitazone has been confirmed in several large randomized trials that showed a delay in atherosclerosis and a reduced risk of cardiovascular disease (PERISCOPE, CHICAGO, IRIS and PROactive). As an insulin sensitizer, pioglitazone reduces insulin resistance, has a protective effect on pancreatic  $\beta$ -cells, and also has a beneficial effect on components of insulin resistance syndrome (lowers blood pressure, lipid spectrum parameters) and improves the course of non-alcoholic fatty liver disease. There is evidence of possible side effects (weight gain, fluid retention, fractures), but their severity decreases with decreasing dose of the drug.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, pioglitazone, thiazolidinediones, insulin resistance, hyperglycemia, cardiovascular diseases

**For citation:** Pesheva ED, Fadeev VV. Pioglitazone is a forgotten hypoglycemic drug with proven cardioprotective and nephroprotective properties. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 366–371. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200892

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является одним из наиболее распространенных хронических кардиометаболических заболеваний, распространенность которого стремительно увеличивается во всем мире. Как известно,

в его основе лежит несколько патогенетических механизмов, включая нарушение секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и инсулинорезистентность (ИР). При этом ИР, вероятно, является наиболее ранним метабо-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фадеев Валентин Викторович** – д-р мед. наук, проф., врач-эндокринолог, зав. каф. эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: walfad@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2504-7468

✉ **Valentin V. Fadeev** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: walfad@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2504-7468

**Пешева Екатерина Дмитриевна** – врач-эндокринолог эндокринологического терапевтического отделения №1 клиники эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1809-7977

**Ekaterina D. Pesheva** – endocrinologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1809-7977

лическим нарушением в ходе развития СД 2-го типа. Работа компенсаторных механизмов (усиление секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы) на протяжении определенного времени позволяет поддержать нормальный уровень гликемии, однако в дальнейшем наблюдается постепенное истощение собственных резервов инсулина с развитием стойкой хронической гипергликемии. Таким образом, постепенно нарастающая глюкозотоксичность оказывает негативное влияние на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, а также на чувствительность к инсулину мышц и печени.

СД является сильным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), к которым относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, а также острое нарушение мозгового кровообращения [1, 2]. При этом важно отметить, что интенсивный гликемический контроль при СД 2-го типа в первую очередь положительно влияет на развитие микроангиопатий, в то время как гипергликемия является относительно слабым фактором риска макрососудистых осложнений, т.е. атеросклероза. В крупномасштабных исследованиях по сердечно-сосудистым исходам при СД 2-го типа продемонстрировано незначительное снижение риска развития сердечно-сосудистых событий на фоне интенсивной сахароснижающей терапии, в отличие от воздействия на традиционные факторы риска (артериальная гипертензия – АГ, дислипидемия) [3, 4].

Таким образом, в настоящее время становится ясно, что при выборе сахароснижающих препаратов важно обращать внимание не только на их сахароснижающий эффект, но и на возможность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

**Снижение ИР** при СД 2-го типа является основой патогенетической терапии. Тиазолидиндионы (глитазоны) улучшают чувствительность к инсулину непосредственно за счет **активации рецепторов PPAR $\gamma$** , которые способствуют липогенезу в периферических адипоцитах, уменьшают уровень триглицеридов (ТГ), снижают активность висцеральных адипоцитов и повышают уровень адипонектина.

В настоящее время в большинстве стран зарегистрировано два представителя этого класса сахароснижающих препаратов – росиглитазон и пиоглитазон. Данные мета-анализа, продемонстрировавшие увеличение риска развития инфаркта миокарда на фоне терапии росиглитазоном в дальнейшем были опровергнуты, тем не менее «негативный осадок» остался и существенно ограничил его использование в клинической практике. На сегодняшний день в России применяют пиоглитазон как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

### Механизм действия

Основные эффекты тиазолидиндионов осуществляются за счет избирательного связывания препаратов с **ядерными PPAR $\gamma$ -рецепторами** (*peroxisome proliferator-activated receptor*), которые экспрессируются в адипоцитах, печени, скелетных мышцах. Их активация приводит к повышенной экспрессии на мембранах клеток печени и скелетной мускулатуры транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4, увеличению поглощения свободных жирных кислот и отложению их в подкожной жировой ткани, уменьшению выраженности ИР. Также глитазоны благоприятно влияют на ИР за счет уменьшения экспрессии фактора некроза опухоли  $\alpha$  в жировой ткани, снижения уровня интерлейкина-6 и резистина [5]. Кроме того, снижение концентрации свободных жирных кислот в крови приводит к уменьшению концентрации ТГ в печени. Важно отметить, что происходит нормализация секреции адипоцитокинов, особенно адипонектина, тем самым улучшается эндотелиальная дисфункция, снижается концентрация в крови прокоагу-

лянтного ингибитора активатора плазминогена-1 и провоспалительного медиатора С-реактивного белка. Помимо прочего тиазолидиндионы способствуют поддержанию функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Улучшение их функции связано со стимуляцией рецепторов PPAR $\gamma$  на  $\beta$ -клетках, повышенной чувствительностью  $\beta$ -клеток к глюкозе и уменьшением липотоксичности [6].

Важно обратить внимание на положительное влияние пиоглитазона на **липидный профиль**. Оно включает снижение свободных жирных кислот и ТГ, а также увеличение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и преобразование небольших плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в более крупные и подвижные, но при этом менее атерогенные (это является ключевым компонентом в прогрессировании атеросклеротического процесса) [7, 8].

Значимым преимуществом применения пиоглитазона считается его влияние на развитие **кардиоваскулярных осложнений**. Это происходит за счет уменьшения уровня ингибитора активатора плазминогена-1 и, соответственно, снижения риска разрыва атеросклеротических бляшек. Также наблюдается уменьшение толщины комплекса интима-медиа каротидных сосудов [9]. Таким образом, пиоглитазон оказывает **положительное влияние на метаболические процессы, сердечно-сосудистую систему, включая атеросклеротический процесс, а также протективное действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы**.

### Влияние на сердечно-сосудистые факторы риска

Многочисленные работы, описывающие связь ИР и ИБС, вызвали большой интерес и заложили основу для дальнейшего исследования эффектов пиоглитазона. Предполагалось, что применение препаратов из группы тиазолидиндионов у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском может иметь положительный эффект в **уменьшении риска развития сердечно-сосудистых событий**. Крупные исследования, изучавшие этот вопрос, продемонстрировали регресс атеросклеротического процесса и снижение связанных с ним рисков сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт) на фоне применения пиоглитазона [10–13].

Например, в **проспективном исследовании PROactive** продемонстрированы достижения значимого результата, включающего достоверное снижение общего количества фатальных случаев инфарктов и инсультов, и общее число смертных случаев, хотя и не выявлено статистически достоверного снижения риска коронарных осложнений [14]. Существует как минимум 8 ретроспективных или проспективных наблюдательных когортных исследований, показывающих, что пиоглитазон значительно снижает неблагоприятные исходы ССЗ и/или общую смертность у пациентов с СД 2-го типа [15, 16].

Таким образом, имеются убедительные сердечно-сосудистые преимущества при использовании пиоглитазона: тиазолидиндионы соответствуют требованиям к современным сахароснижающим препаратам, воздействуя на основные патогенетические компоненты СД.

### Метаболические эффекты

Синдром ИР включает в себя группу кардиометаболических нарушений, каждое из которых представляет собой независимый фактор риска ССЗ. При этом пиоглитазон оказывает положительный эффект на каждый из компонентов данного синдрома [17]. Он уменьшает ИР, снижает уровень гликемии и гликированного гемоглобина, также снижает артериальное давление (АД) и оказывает благоприятное влияние на липидный профиль (снижение уровня ТГ и свободных жирных кислот, увеличение ЛПВП). Кроме того, пиоглитазон сокращает атерогенность ЛПНП,

Рис. 1. Последовательное прогрессирующее поражение печени.



Таблица 1. Влияние пиоглиитазона на факторы риска возникновения ССЗ [18]

Сердечно-сосудистые факторы риска	Эффекты пиоглиитазона
Ожирение (висцеральное)	Улучшается перераспределение жировой ткани*
АГ	Снижение АД
Гипертриглицеридемия	Уменьшение ТГ
Низкий уровень холестерина ЛПВП	Увеличение уровня ЛПВП
Маленькие плотные частицы ЛПНП	Превращаются в более крупные и подвижные ЛПНП
Эндотелиальная дисфункция	Улучшается
Гипергликемия	Устойчивое снижение уровня гликированного гемоглобина
Воспаление (высококочувствительный С-реактивный белок)	Снижается
Липотоксичность	Происходит обратный процесс
НАСГ/НАЖБП	Улучшается
Ингибитор активатора плазминогена-1	Снижается
Гиперинсулинемия	Снижается
ИР	Снижается

\*Несмотря на то что у пациентов, принимающих пиоглиитазон, может увеличиваться объем висцеральной жировой ткани, при этом снижается содержание печеночного и мышечного жира.

меняя их структуру. Препарат также приводит к перераспределению жировой ткани из висцерального депо брюшной полости, печени и скелетных мышц в подкожные депо.

### Влияние пиоглиитазона на стеатогепатит/неалкогольную жировую болезнь печени

Ожирение и СД 2-го типа являются основными факторами риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП): примерно у 70% этих людей развивается НАЖБП, которая характеризуется накоплением более 5% жира в печени. Среди данной группы пациентов у 40% из них происходит прогрессирование до неалкогольного стеатогепатита, а в дальнейшем у 20% прогрессирует до фиброза с последующим развитием цирроза печени (рис. 1). Эти состояния ассоциированы с повышенной смертностью, необходимостью трансплантации печени и повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы.

У пациентов с НАЖБП/НАСГ (неалкогольный стеатогепатит) наблюдаются большинство компонентов метаболического синдрома, в том числе выраженная ИР, а также повышенный риск ССЗ. При сравнении влияния пиоглиитазона на структурное состояние печени с другими сахароснижающими препаратами (агонисты глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4) выявлено его положительное влияние на пациентов с НАЖБП. Поскольку пиоглиитазон снижает ИР, липотоксичность и положительно влияет на атеросклеротические ССЗ, он обладает значительными преимуществами в отношении НАЖБП и НАСГ, в том числе в отношении печеночных трансаминаз [18] (табл. 1).

### Вопросы безопасности

Наряду с перечисленными преимуществами препарата стоит затронуть возможные неблагоприятные эффекты пиоглиитазона: влияние на массу тела, задержка жидкости в организме с развитием отеков, снижение минеральной плотности костной ткани (табл. 2).

### Увеличение массы тела

Увеличение массы тела является широко известным эффектом применения пиоглиитазона. Как правило, прибавка составляет 2–3 кг и во многом связана с накоплением подкожного жира, а также с некоторой задержкой жидкости, и это имеет дозозависимый эффект [19]. В некоторых случаях увеличение массы тела может быть признаком нарастающей сердечной недостаточности, поэтому следует внимательно следить за динамикой массы тела. Увеличение массы тела может быть минимизировано путем ограничения дозы пиоглиитазона 15–30 мг/сут [22]. Также существуют данные, что соблюдение правильной диеты ослабляет этот нежелательный эффект пиоглиитазона [23]. При этом важно отметить, что наблюдается уменьшение объема висцерального жира за счет его перераспределения, что **приводит к улучшению сердечно-сосудистого прогноза.**

### Отечный синдром и сердечная недостаточность

Возможная задержка жидкости с развитием отечного синдрома, как и увеличение массы тела, имеет дозозависимый характер и наблюдается у 3–5% пациентов, принимающих пиоглиитазон в монотерапии, в комбинации с препаратом сульфонилмочевин или инсулином – может повышаться до 7,5% и 10% соответственно [19, 24]. Это обусловлено наличием рецепторов PPAR $\gamma$  в дистальном отделе нефрона, который стимулирует реабсорбцию натрия, при активации, действуя в том же месте, что и альдостерон. Таким образом, происходит снижение экскреции натрия в дистальных отделах почек с последующим увеличением объема циркулирующей крови и периферической вазодилатацией артерий. Потенциальное развитие отеков может привести к усугублению сердечной недостаточности. При лечении пациентов, у которых есть хотя бы один фактор риска развития застойной сердечной недостаточности (например, перенесенный инфаркт миокарда, ИБС, АГ, гипертрофия левого желудочка), необходимо начинать **с самой низкой доступной дозировки и постепенно увеличивать ее.** Пациентов следует наблюдать на предмет признаков и симптомов сердечной недостаточности, увеличения массы



Таблица 2. Преимущества и риски, связанные с терапией пиоглитазоном [22]

Преимущества	Риски
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выраженное и стойкое снижение уровня гликированного гемоглобина</li> <li>• Низкий риск гипогликемии</li> <li>• Улучшает ИР</li> <li>• Улучшает функцию <math>\beta</math>-клеток</li> <li>• Предотвращает прогрессирование нарушения толерантности к глюкозе в СД 2-го типа</li> <li>• Нивелирует факторы риска ССЗ (повышает ЛПВП, снижает ТГ, АД, воспаление)</li> <li>• Уменьшает микроальбуминурию</li> <li>• Уменьшает ССЗ в группе пациентов высокого риска с СД (метаанализы PROactive, IRIS)</li> <li>• Уменьшает ССЗ у пациентов с СД и хроническим заболеванием почек</li> <li>• Улучшает эндотелиальную дисфункцию</li> <li>• Улучшает течение НАСГ/НАЖБП</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение массы тела, но при этом уменьшается висцеральный, печеночный и мышечный жир</li> <li>• Задержка жидкости/сердечная недостаточность</li> <li>• Переломы костей (дистальные кости, ассоциированные с травмами)</li> <li>• Рак мочевого пузыря (не установлено)</li> </ul>

тела или отеков. При изучении сердечно-сосудистых исходов у лиц, применявших пиоглитазон, отмечено увеличение числа сообщений о развитии сердечной недостаточности, однако это не привело к увеличению смертности, более того, по данным исследования PROactive положительный эффект снижения риска трехкомпонентной точки MACE сохранился в группе пациентов, у которых наблюдалось развитие тяжелой сердечной недостаточности – ОР 0,64 (95% ДИ 0,436–0,946);  $p=0,025$ . Это может быть связано с **кардиопротективным эффектом пиоглитазона** [20].

#### Влияние на минеральную плотность костной ткани

Существуют неоднозначные данные относительно возможного увеличения риска переломов на фоне применения пиоглитазона. Предположительно, данный эффект может быть связан со снижением синтеза эстрогенов и увеличением резорбции костной ткани. Повышенный риск переломов зафиксирован у пациентов с СД 2-го типа, и это преимущественно касалось женщин в постменопаузе либо одновременно принимающих препараты глюкокортикоидов или ингибиторы протонной помпы. Они ассоциированы с травмой преимущественно в дистальных отделах конечностей (предплечье, запястье, голеностоп, стопа, большеберцовая кость). В связи с отсутствием достоверных данных нельзя с уверенностью сказать об истинном увеличении риска переломов. Однако рекомендуется обратить на это внимание при назначении пиоглитазона пациентам с высоким риском низкотравматичных переломов (женщины в постменопаузе более старшего возраста), провести оценку минеральной плотности костной ткани и своевременное начало патогенетической терапии в случае необходимости.

#### Рак мочевого пузыря

Пиоглитазон проявляет сахароснижающий эффект за счет активации PPAR $\gamma$  [1], которые экспрессируются не только в адипоцитах, но и в других тканях (например, мочевом пузыре). Различные метаанализы, посвященные этому вопросу, выявили дозозависимый эффект, а также взаимосвязь между продолжительностью применения [21]. В исследовании PROactive пиоглитазон показал некую взаимосвязь с повышенным риском рака мочевого пузыря [14]. Однако при дальнейшем 10-летнем наблюдении заболеваемость раком мочевого пузыря была схожа у пациентов, получавших плацебо и пиоглитазон (26 против 28 соответственно). Последующие долгосрочные исследования также не смогли подтвердить увеличение заболеваемости раком мочевого пузыря среди пациентов, получающих пиоглитазон. Однако, основываясь на предшествующих данных, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) предупреждает об этом риске. Таким образом, перед назначением пиоглитазона следует оценить факторы риска рака мочевого пузыря (риски включают возраст, курение, воздействие некоторых профессиональных или химиотерапевтических агентов, например циклофосфамида, или предшествующее лучевое лечение в области малого

таза). Перед началом терапии пиоглитазоном следует исследовать любую макроскопическую гематурию. Также пациентам следует рекомендовать незамедлительно обратиться к врачу, если во время лечения развивается гематурия или другие симптомы, такие как дизурия или частые позывы к мочеиспусканию.

Пиоглитазон не рекомендован к применению при:

- выраженных отеках любого генеза;
- сердечной недостаточности I–IV функционального класса;
- кетоацидозе;
- раке мочевого пузыря или раке мочевого пузыря в анамнезе;
- беременности и лактации.

#### Заключение

Последние алгоритмы медицинской помощи при СД сохраняют свою рекомендацию о том, что терапией 1-й линии остается метформин наряду с изменением образа жизни, включая контроль массы тела и физические нагрузки. У пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ в качестве терапии 2-й линии следует рассматривать агонисты глюкагоноподобного пептида-1 или ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Однако эти новые классы лекарств обладают высокой стоимостью и противопоказаны при развитии почечной недостаточности (наиболее часто требуется отмена препарата при скорости клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup>), в то время как пиоглитазон имеет более широкие возможности в этой связи (отмена при скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup>). Учитывая данные, обобщенные выше, пиоглитазон обладает существенными преимуществами относительно ССЗ. Не стоит забывать о благоприятном действии препарата на компоненты метаболического синдрома, в том числе относительно стеатогепатита и НАЖБП. В случае выбора этой группы сахароснижающих препаратов стоит помнить о необходимости оценки потенциального риска и пользы от применения препарата, а также о возможности оптимизации терапии путем коррекции режима дозирования и сочетания препарата с другими лекарственными средствами.

В России недавно зарегистрирована фиксированная комбинация алоглиптина с пиоглитазоном – препарат Инкресинк®. Применение новой фиксированной комбинации обосновано с точки зрения патогенеза СД 2-го типа, поскольку оба компонента препарата разнонаправленно и в то же время аддитивно воздействуют на большее число патогенетических механизмов диабета, длительно и устойчиво контролируют гликемию, показали наличие ряда плейотропных эффектов и дополнительного профилактического воздействия в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений.

Важно отметить, что фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона имеет низкий риск гипогликемии и простой прием – один раз в день, поэтому переход на Инкресинк® – логичный последовательный шаг в тера-

пии СД 2-го типа у пациентов без надлежащего контроля гликемии на предшествующей терапии метформином или на комбинации метформина с ингибитором дипептидил-пептидазы 4-го типа, а также у пациентов, которые не могут получать метформин в связи с наличием противопоказаний или непереносимости.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

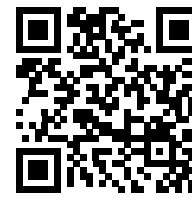
**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001;44:514-521.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2017;376:1407-18.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
- Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes*. 2003;52(3):667-74.
- Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *New Engl J Med*. 2004;351:1106-18.
- Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297-307.
- Choi D, Kim SK, Choi SH, et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2654-60.
- Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2572-81.
- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Med*. 2016;374:1321-31.
- Sinha B, Ghosal S. Assessing the need for pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of its risks and benefits from prospective trials. *Sci Rep*. 2020;10(1):15781.
- De Jong M, Vander Worp HB, Vander Graaf Y, et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:134. DOI:10.1186/s12933-017-0617-4
- Erdmann E, Harding S, Lam H, et al. Ten-year observational follow-up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:266-73.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
- Liao HW, Saver JL, Wu YL, et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e013927.
- Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, et al. Pioglitazone prevents stroke in patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke: a planned secondary analysis of the IRIS trial (insulin resistance intervention after stroke). *Circulation*. 2018;137:455-63. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030458
- DeFronzo RA, Mehta RJ, Schnure JJ. Pleiotropic effects of thiazolidinediones: implications for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp Pract*. 2013;41:132-47.
- Kumar J, Memon RS, Shahid I, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis*. 2021;53(1):44-51.
- Nesto R, Bell D, Bonow R, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2004;27(1):256-63. DOI:10.2337/diacare.27.1.256
- Lago R, Singh P, Nesto R. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;370:1129-36.
- Tang H, Shi W, Fu S, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2018;7(4):1070-80.
- DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: the forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):133-43. DOI:10.1177/1479164118825376
- Aghamohammadzadeh N, Niafar M, Dalir Abdolahinia E, et al. The effect of pioglitazone on weight, lipid profile and liver enzymes in type 2 diabetic patients. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6(2):56-60. DOI:10.1177/2042018815574229
- Scherthamer G, Currie CJ, Scherthamer GH. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36 Suppl. 2(Suppl. 2):S155-61. DOI:10.2337/dcS13-2031

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Современные подходы и возможности оценки минеральной плотности костной ткани методом количественной компьютерной томографии (обзор литературы)

А.А. Мельников, В.В. Дьяченко, И.В. Шубин, А.Э. Никитин, А.В. Созыкин, Е.Е. Аверин✉

ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» РАН, Москва, Россия

## Аннотация

В обзоре освещены данные литературы по фундаментальным вопросам ремоделирования костной ткани и прикладного использования методов медицинской визуализации в профилактике клинически значимых последствий остеопороза. Обсуждаются роль и перспективы использования метода количественной компьютерной томографии и его модификаций в диагностике остеопороза и остеопенического синдрома. В сравнительном аспекте рассматриваются преимущества количественной компьютерной томографии перед широко используемыми медицинскими технологиями оценки минеральной плотности кости (моно- и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией, моно- и двухэнергетической изотопной абсорбциометрией).

**Ключевые слова:** количественная компьютерная томография, остеопороз, остеопения, моно- и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, моно- и двухэнергетическая изотопная абсорбциометрия

**Для цитирования:** Мельников А.А., Дьяченко В.В., Шубин И.В., Никитин А.Э., Созыкин А.В., Аверин Е.Е. Современные подходы и возможности оценки минеральной плотности костной ткани методом количественной компьютерной томографии (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 372–381. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200643

REVIEW

## Modern approaches and possibilities for assessing bone mineral density by quantitative computed tomography (literature review)

Aleksandr A. Melnikov, Viktor V. Diachenko, Igor V. Shubin, Aleksei E. Nikitin, Aleksei V. Sozykin, Evgenii E. Averin✉

Central Clinical Hospital, Moscow, Russia

## Abstract

The review provides the literature data on the basal issues of bone remodeling and the applied use of medical imaging techniques for the prevention of clinically significant consequences of osteoporosis. The article discusses the role and prospects of using the method of quantitative computed tomography and its modifications for the diagnosis of osteoporosis and osteopenic syndrome. It considers the advantages of quantitative computed tomography over widely used medical techniques for assessing bone mineral density (mono- and dual-energy X-ray absorptiometry, mono- and dual-energy isotope absorptiometry).

**Keywords:** quantitative computed tomography, osteoporosis, osteopenia, mono- and dual-energy X-ray absorptiometry, mono- and dual-energy isotope absorptiometry

**For citation:** Melnikov AA, Diachenko VV, Shubin IV, Nikitin AE, Sozykin AV, Averin EE. Modern approaches and possibilities for assessing bone mineral density by quantitative computed tomography (literature review). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 372–381. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200643

## Введение

Остеопороз (ОП) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения развитых стран наряду со злокачественными новообразованиями, сахарным диабетом и сердечно-сосудистой патологией [4, 14]. В Рос-

сийской Федерации число больных ОП составляет порядка 14 млн человек [4, 18, 28]. Кроме того, известно, что ОП является доминирующей патологией скелета у женщин. По данным популяционно-статистического анализа, частота выявления данного заболевания в странах Европы у жен-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Аверин Евгений Евгеньевич** – д-р мед. наук, нач. Научно-образовательного центра ФГБУЗ ЦКБ. E-mail: averin76@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6595-6471

**Мельников Александр Александрович** – канд. мед. наук, врач-рентгенолог ФГБУЗ ЦКБ

**Дьяченко Виктор Владимирович** – зав. отд-нием, врач-рентгенолог ФГБУЗ ЦКБ

**Шубин Игорь Владимирович** – канд. мед. наук, зам. глав. врача ФГБУЗ ЦКБ. ORCID: 0000-0003-2393-4685

**Никитин Алексей Эдуардович** — д-р мед. наук, проф., глав. врач ФГБУЗ ЦКБ

**Созыкин Алексей Викторович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУЗ ЦКБ. ORCID: 0000-0002-2570-5758

✉ **Evgenii E. Averin** – D. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital. E-mail: averin76@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6595-6471

**Aleksandr A. Melnikov** – Cand. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital

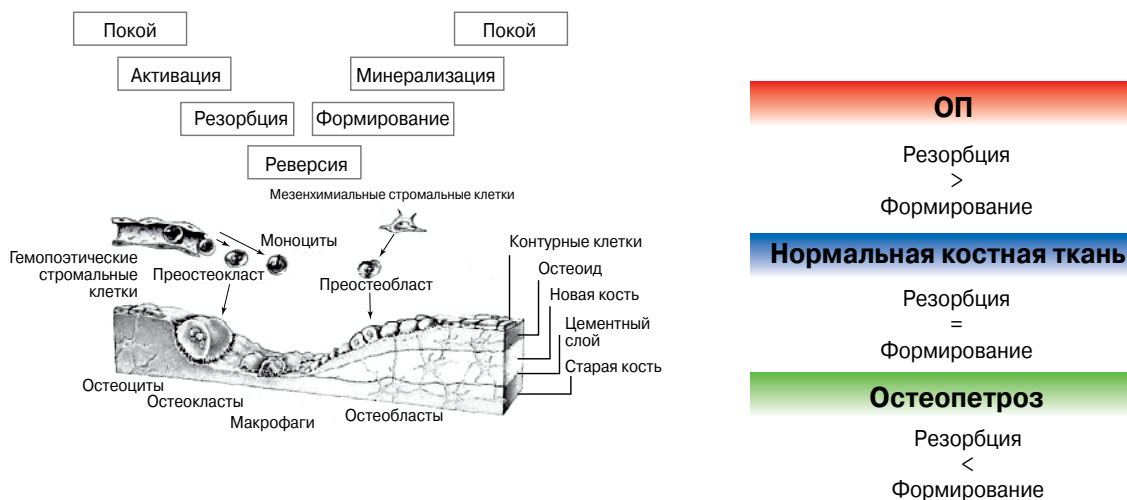
**Viktor V. Diachenko** – radiologist, Central Clinical Hospital

**Igor V. Shubin** – Cand. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital

**Aleksei E. Nikitin** – D. Sci. (Med.), Prof., Central Clinical Hospital

**Aleksei V. Sozykin** – D. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-2570-5758

**Рис. 1. Основные этапы цикла костного ремоделирования, варианты баланса процессов костной резорбции и остеогенеза с развитием соответствующего клинического синдрома.**



щин достигает 36%, а у мужчин – 26,4% [14]. Нельзя оставлять без внимания и проблему остеопенического синдрома, развивающегося на фоне эндокринных, ревматологических, онкологических заболеваний, патологии органов пищеварения, почек, легких, как осложнение при приеме некоторых медикаментозных средств: иммунодепрессантов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов [8]. С возрастом происходит увеличение количества осложнений ОП в виде переломов при незначительной травме.

Значительное распространение ОП и остеопоротических переломов среди населения, тяжесть исходов, быстрая декомпенсация витальных функций у пациентов пожилого и старческого возраста, гипостатические осложнения, малая эффективность консервативного лечения, сложность психологической реабилитации больных, существенные затраты на комплексное лечение отражают высокую медико-социальную значимость заболевания [2, 4, 14].

ОП представляет собой мультифакториальное прогрессирующее заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся снижением массы костной ткани, дезорганизацией ее микроархитектоники и, как следствие, усилением хрупкости кости в целом. В клиническом понимании ОП является крайне сложной патологией, которая не имеет патогномичной семиотики вплоть до появления переломов [5]. Известно, что ОП может выступать основным заболеванием (первичный ОП) либо быть ассоциированным с основным заболеванием и часто являться его осложнением (вторичный ОП). По распространенности условно различают локальный и системный ОП, при этом в силу сложных и неоднозначных механизмов этиопатогенеза заболевания нередко четко проследить границы патологического процесса затруднительно. В настоящее время общепринято, что потеря губчатого вещества происходит синхронизированно и/или десинхронизированно с потерей кортикального вещества, что лежит в основе морфологических вариантов ОП – кортикального и смешанного (с преобладанием потери губчатого либо кортикального вещества) [4, 8].

Вышеперечисленные особенности ОП объективно демонстрируют большую сложность в понимании природы заболевания, трудность оценки течения, ранней диагностики и лечения.

По мнению российских и зарубежных исследователей, центральной проблемой профилактики клинически значимых последствий ОП является ранняя адекватная оценка деминерализации костной ткани, что, в свою очередь, включает комплексный диагностический подход с исполь-

зованием различных методов, ведущими из которых по праву принято считать лучевые денситометрические технологии для оценки минеральной плотности кости (МПК). Данный подход связан с доказательством того, что низкий уровень минеральной плотности костной ткани (МПКТ) является значимым предиктором возникновения переломов [4]. При этом за последнее время появились многочисленные данные о недостатках наиболее распространенных методик диагностики ОП. В частности, рентгеновская абсорбционная денситометрия, признанная «золотым стандартом», не во всех случаях позволяет с высокой точностью диагностировать остеопоротические изменения, что ставит необходимость дальнейшего поиска информативных количественных методов оценки МПКТ [12, 26].

**Фундаментальные аспекты ремоделирования костной ткани при ОП**

Клинико-молекулярные механизмы модуляции костной ткани в настоящее время привлекают пристальное внимание научной общественности ввиду возможности разработки новых фармакотерапевтических препаратов, действие которых направлено на восстановление баланса между процессами резорбции и остеогенеза, что имеет прикладной характер в отношении лечения пациентов с ОП. В свете данных о молекулярно-биологических механизмах ОП известно, что дисбаланс ремоделирования костной ткани представляет собой сложный многоступенчатый процесс, сопровождающийся нарушением микроархитектоники ткани и ее постепенной дезорганизацией [5].

Любая костная структура в морфологическом плане является производным соединительной ткани с минерализованной внеклеточной фазой, выполняющей базовые опорные (передвижение, дыхание и защита внутренних органов) и метаболические (депонирование кальция, фосфора и карбоната, связывание тяжелых металлов и токсических веществ) функции. В процессе жизнедеятельности кость постоянно обновляется, при этом в ней происходят два противоположно направленных процесса – резорбция и восстановление, что в общем называется ремоделированием и отражает процесс физиологической регенерации костной ткани. Активация процессов моделирования осуществляется под влиянием метаболических и механических факторов и сводится к пространственной координации процессов резорбции и формирования кости, происходящих одновременно в различных участках ткани (рис. 1) [1, 30, 34].

В физиологических условиях процессы костного ремоделирования ткани сбалансированы, что позволяет сохранять



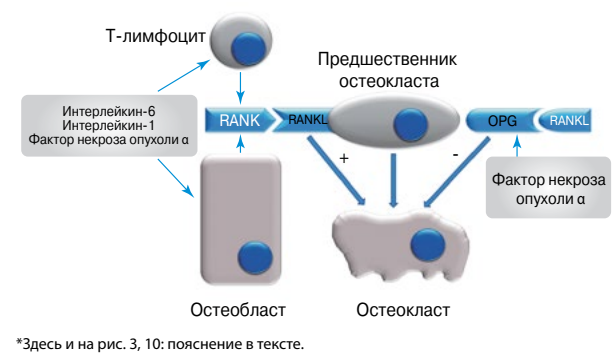
постоянство массы кости. В основе развития ОП лежит десинхронизация процессов восстановления и резорбции кости со смещением равновесия в пользу катаболизма, что в конечном итоге приводит к снижению костной массы, уменьшению числа трабекул и истончению кортикального слоя. Несмотря на это, этиопатогенез ОП не имеет единого механизма в силу индивидуальных особенностей течения заболевания в зависимости от предрасполагающего фактора. ОП является полиэтиологическим заболеванием, и на сегодняшний день Международным фондом остеопороза приняты группы предрасполагающих факторов, из которых можно выделить основные: генетические, эндокринологические, факторы, обусловленные образом жизни (алкоголизм, табакокурение, гиподинамия) и сопутствующей патологией (онкологические заболевания, системные заболевания крови). В отдельной группе рассматривается ОП, ассоциированный с приемом лекарственных препаратов. Несмотря на многочисленные исследования, роль каждого из названных предрасполагающих факторов в нарушении костного метаболизма остается до конца не изученной и является предметом дальнейших дискуссий [2, 4, 14].

Известно, что масса кости достигает максимума до 30 лет, после чего к 40–45 годам в физиологических условиях инициируется процесс физиологической потери массы кости. В постклимактерическом периоде у женщин процесс потери костной массы достигает 2–5% в год [14, 28]. На фоне лечения высокими дозами глюкокортикоидов потеря костной массы в среднем составляет 5–15% в год [10]. По данным литературных источников, после 50 лет у 1 из 3 женщин и у 1 из 8 мужчин в среднем происходит один перелом [2].

Десинхронизация костного ремоделирования при ОП является результатом нарушения клеточного взаимодействия остеобластов и остеокластов. В последние годы успехами биохимии, молекулярной биологии и иммунологии обоснована ключевая роль цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG в формировании, дифференцировке и активности остеокластов и, следовательно, в процессах костной резорбции [1, 24, 39]. В локусе нарушения структуры кости, в дальнейшем подлежащей резорбции, происходит инициация ремоделирования за счет выброса остеопонтина и остеокальцина матрикса кости эндотелиальной мембраны, действие которых направлено на созревание остеокластов из макрофагально-моноцитарных клеток костного мозга [24]. Регуляция остеокластогенеза осуществляется с помощью лиганда рецептора – активатора ядерного фактора κB (RANKL) и остеопротегерина OPG. RANKL представляет собой гликопротеин, который продуцируется клетками остеобластного ряда и Т-лимфоцитами, по функциональному потенциалу является основным стимулом созревания остеокластов за счет того, что связывается с RANK-рецептором, расположенным на мембранах клеток-предшественников клеток остеокластов. Антагонистом созревания остеокластов выступает OPG, который также синтезируется остеобластами, препятствуя взаимодействию RANKL с собственным рецептором (RANK) и понижая активность резорбции костной ткани. Таким образом, повышение экспрессии RANKL повышает резорбцию кости, в противовес ему повышение экспрессии OPG приводит к обратному эффекту, при этом баланс внутри антагонистической пары сохраняет МПК. Инактивация гена OPG у лабораторных животных посредством «нокаута» гена приводит к развитию ОП [1] (рис. 2).

Таким образом, ведущим молекулярным механизмом развития ОП является дисбаланс системы RANKL-RANK-OPG, который приводит к серьезным нарушениям ремоделирования и лежит в основе остеопоротического разрушения. На сегодняшний день актуальной проблемой является поиск связи между факторами, способствующими развитию ОП, и их участием в десинхронизации работы RANKL-RANK-OPG-системы. В перспективе будет

**Рис. 2. Связь регуляции цитокинзависимой (RANK-RANKL-OPG) системы и процессов резорбции кости\*.**



обоснована роль наследственной компоненты (пониженной либо повышенной экспрессии генов цитокинов, их генотипические варианты), роль эндогенных (гормональная активность, продукты жизнедеятельности анапластических клеток) и экзогенных (лекарственные препараты, химические соединения, алкоголь) факторов в регуляции работы цитокинзависимой RANKL-RANK-OPG-системы как молекулярно-биологического фундамента нормальных и патологических процессов костного моделирования.

### Прикладные аспекты медицинской визуализации остеопоротических и остеопенических изменений костных структур

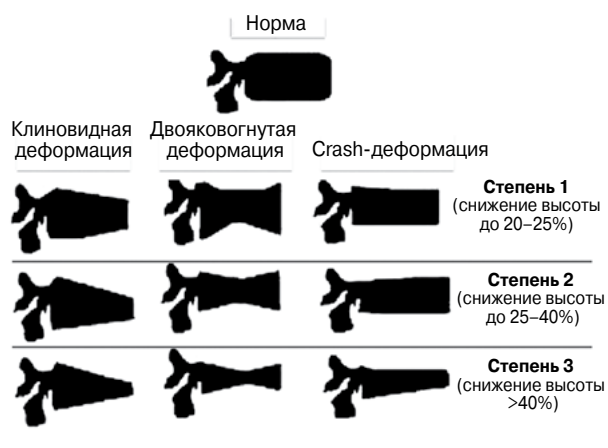
Медицинский термин «остеопороз» ассоциирован с именем французского морфолога Jean Lobstein, описавшего в начале 1820-х годов дезорганизацию кости за счет потери минеральной плотности на макро- и микроскопическом уровне. Первые данные о вторичном ОП получены в 1891 г. немецким патологоанатомом Frederic von Recklinghausen, который описал типичный морфологический паттерн ОП у лиц с повышенной функцией околощитовидных желез [16]. За XX в. накоплен значительный массив морфологических, биохимических, иммунологических, патофизиологических данных относительно ОП, который на сегодняшний день является фундаментом понимания заболевания в целом. Несомненно, детальная картина остеопоротической дезорганизации костной ткани в полной мере представлена только на морфологическом уровне, что делает метод гистологического анализа наиболее информативным. При этом очевидным недостатком является трудоемкость и в большинстве случаев невозможность прижизненной морфологической верификации ОП, что, в свою очередь, ставит важную задачу поиска неинвазивных диагностических методов [2, 28]. В этой связи в последнее время отмечено стремительное развитие специальных технологий исследования МПК, ведущими из которых по праву принято считать методы лучевой диагностики.

Исторически первым методом визуальной оценки ОП является классический рентгенологический метод [6, 12]. Рентгенологическое исследование при ОП демонстрирует снижение плотности рентгенологической тени, или снижение числа костных трабекул на единицу площади, истончение кортикального слоя, подчёркнутость замыкательных пластинок позвонков, рассасывание вертикально расположенных трабекул, а затем и кортикальной кости, что приводит к появлению рентгенологического рисунка «рамочной структуры тела позвонка», уменьшение или исчезновение поперечной и усиление вертикальной исчерченности тел позвонков, характерные деформации позвонка – передняя клиновидная, задняя клиновидная, а также деформация позвонков по типу «рыбьих» (рис. 3) [12]. Крайне редко наблюдается равномерная остеопоротическая компрессия позвонка.

**Рис. 3. Патогномичный лучевой паттерн ОП по данным классической рентгенографии\*.**



**Рис. 4. Варианты и степень деформации позвонков (адаптировано по Н. Genant и соавт., 1993).**



На основе классического рентгенологического метода разработан ряд визуальных и количественных рентгеноморфометрических характеристик, позволяющих с определенной точностью говорить об остеопоротических изменениях. Практическим примером служит классификация степени выраженности остеопоротических изменений по R. Smith и соавт. (1966 г.), а также аналогичная классификация по P. Saville (1967 г.), основанная на визуальной оценке рентгенопрозрачности костной ткани, изображения трабекул, деформационных изменений тел позвонков [36, 37]. Компрессионные изменения тел позвонков объективно и точно интерпретируются при рентгеноморфометрическом исследовании на боковых спондилограммах, для количественной оценки используют ряд критериев, основанных на выраженности анатомических изменений и их пространственном расположении (рис. 4). На сегодняшний день наиболее информативным способом оценки степени деформационных изменений позвонков является метод Н. Genant и соавт. (1993 г.) [19].

В начале второй половины XX в. предложен кортикоморфологический индекс, в основе которого лежит рентгенометрическое отношение толщины бедренной кости к сумме толщины кортикальных слоев на 10 см ниже от границы малого вертела. Для количественной интерпретации применя-

**Рис. 5. Фрагмент сагиттальной реконструкции методом мультиспиральной КТ, компрессионный перелом тела L<sub>1</sub> позвонка на фоне ОП, определяется вертикальная исчерченность тел всех позвонков зоны исследования, без убедительных признаков костной деструкции и остеолита, на уровне перелома и в пространстве межпозвонкового диска отмечены мелкофракционные порции газа – «вакуум-феномен».**

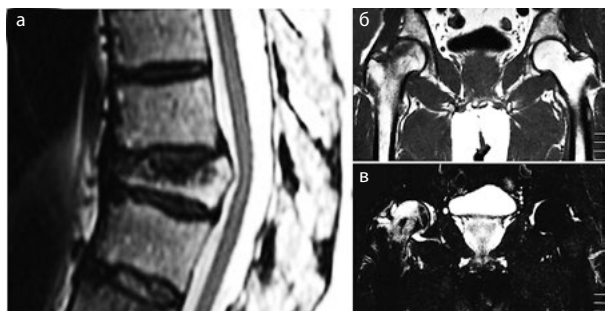


ют индексацию M. Singh и соавт. [38], в которой учитывается трабекулярная структура костной ткани. M. Singh и другие авторы отмечали постепенное исчезновение 5 групп трабекул при ОП на примере проксимальных участков бедренных костей. На основании выявленного порядка исчезновения трабекул радиограммы этого отдела скелета проградированы и обозначены уровнями от 1 до 6 (уменьшение уровня пропорционально потере костной плотности).

Метод компьютерной томографии (КТ) в оценке качественных изменений кости при ОП демонстрирует идентичную рентгеновому методу лучевую картину нарушений. При этом в силу больших возможностей оценка остеопоротически измененной костной ткани методом КТ представляется более информативной. Построение объемных изображений, полипроекционность и реформация во взаимоперпендикулярных плоскостях позволяют с высокой точностью дать оценку остеопоротическому перелому. В дополнение к вышесказанному можно выделить особое преимущество метода КТ – возможность дифференциальной диагностики остеопоротического и метастатического перелома. При остеопоротическом костном дефекте отмечено снижение рентгеновской плотности губчатой части компримированного позвонка; в соседнем межпозвонковом диске, а также в субхондральных отделах замыкательной площадки очень часто выявляется «вакуум-феномен», что в подавляющем большинстве случаев не характерно для изменений вторичной (неопластической) природы (рис. 5). При сагиттальных и фронтальных реконструкциях в случае метастатического поражения позвонков отмечается обширный остеодеструктивный процесс, который распространяется на дуги, паравертебральные мягкие ткани, кроме того, при КТ-сканировании возможна визуализация пораженных паравертебральных лимфатических узлов.

Метод магнитно-резонансной (МР) томографии (МРТ) нашел крайне широкое применение в медицинской практике. Возможности МРТ демонстрируют решающую диагностическую роль в нейрорадиологических исследова-

**Рис. 6. Регистрация компрессионных изменений тел позвонков, вызванных ОП:** а – данные МР-сканирования в сагиттальной проекции, взвешенных по T2 ВИ, демонстрирующие компрессионную деформацию грудного позвонка у пациентки 62 лет с постменопаузальным ОП. Компрессия дурального мешка задним краем компримированного позвонка; б, в – данные МР-сканирования во фронтальной проекции в режиме T1 ВИ и STIR, демонстрирующие неспецифические изменения сигнальной картины в области шейки правой бедренной кости на уровне треугольника Варда и формирование перелома при ОП (пояснение в тексте).

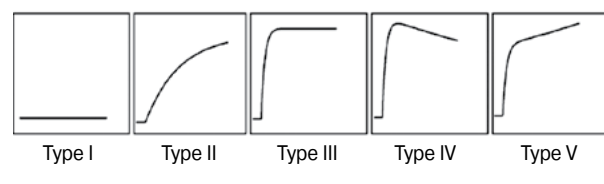


ниях. За счет высокой разрешающей способности МРТ объективно используется в качестве высокоинформативного метода исследования органов брюшной полости, сердца, мягких тканей, позвоночника, костно-мышечного аппарата. В диагностике ОП метод МРТ демонстрирует свои возможности в меньшей степени. При сравнении классического рентгенологического метода и КТ преимуществом последнего является оценка состояния окружающих мягкотканых структур при уже установленном переломе позвонка либо иной костной структуры, определение этиологии и давности анатомического дефекта. Кроме того, использование импульсной последовательности в режиме жироподавления (STIR/SPIR/PD) позволяет с высокой точностью дифференцировать свежие переломы от застарелых за счет визуализации отека костной ткани. При этом предшествующие изменения костной ткани в виде остеопении типичной сигнальной картины по данным МРТ не имеют. Регистрация компрессионных изменений тел позвонков, вызванных ОП, при МР-исследовании будет иметь картину дегенеративного перелома без уточнения состояния костной плотности, что в большинстве своем лишь подтверждает данные рентгенографии с поправкой на давность анатомического дефекта и состояние окружающих мягкотканых структур (рис. 6).

Дополнительно следует отметить возможности МРТ в дифференциальной диагностике патологических переломов, вызванных метастатическим поражением, ОП или травматизацией. Таким образом, определяется возможность использования МРТ как метода для поиска этиологического фактора анатомического дефекта.

В 1989 г. W. Yuh и соавт. получили первые результаты, демонстрирующие информативность МРТ для дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков. Показано, что при «остеопорозном» переломе патогномичным является неполное замещение нормального МР-сигнала тела позвонка пониженным сигналом с четкими, ровными контурами, а во многих случаях отсутствие изменения сигнальной картины, что больше характерно для «застарелых» переломов [40]. При переломах, вызванных ОП, частым, но далеко не специфичным является наличие линии перелома. На сегодняшний день с целью детальной дифференциальной диагностики остеопоротических и метастатических переломов все шире используется МРТ с внутривенным динамическим контрастным усилением. Данным методом охарактеризованы кривые накопления контрастного препарата в измененной

**Рис. 7. Схематическое изображение кривых накопления Gd-содержащего контрастного препарата, характерных для неизмененного (Type I, II) и метастатически пораженных (Type III–V) позвонков, по данным K. Verstraete и соавт. (2000 г.) [41].**



ткани позвонков. Как правило, преследуя цель оценить причину возникновения патологического перелома, в исследованиях подобного рода используют для сравнения несколько зон интереса (ROI – region of interest): аорта (ROI1), участок гиперфиксации парамагнетика позвонка с патологическим переломом (ROI2), вся площадь позвонка с патологическим переломом (ROI3), а также смежный неизмененный позвонок (ROI4). Регистрация изменений кривой накопления гадолинийсодержащего (Gd-содержащего) контрастного препарата имеет важное значение, при его построении процесс васкуляризации для метастатически измененной ткани отображается быстрым прогрессивным подъемом, скачком кривой, достижением пика, где наклон, или крутизна, кривой отражает скорость накопления контрастного вещества (рис. 7) [41]. В случаях остеопоротически измененного позвонка на постконтрастных томограммах особенности аккумуляции парамагнетика идентичны таковым в смежном неизмененном позвонке или характеризуются плавным накоплением контрастного препарата, что в случае метастатически пораженных позвонков будет характеризоваться быстрым «пиковым» значением фиксации контрастного препарата начиная с артериальной фазы.

Поиск маркеров изменения МПК, основанных на изменении сигнальных характеристик при МР-сканировании, не привел к определенным успехам. Как правило, регистрация остеопоротических изменений и предшествующего костно-травматического дефекта имеет картину снижения сигнала в режиме T1, эквивалентное повышение сигнала в режиме жироподавления, что не может быть рассмотрено в качестве достоверных характеристик и будет дифференцировано с иными патологическими процессами костной ткани (в частности, с инфильтрацией или реконверсией костного мозга) [27].

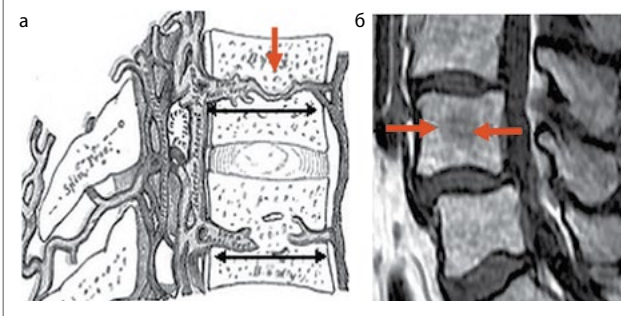
По мнению ряда авторов, одним из потенциальных диагностических критериев остеопорозических изменений является визуализация вен Бреше (v. basivertebralis) в телах остеопоротически измененных позвонков на постконтрастных МР-томограммах (рис. 8), что в перспективе, возможно, будет принято в качестве дополнительного признака в составе лучевого паттерна ОП [7].

Видимые перспективы использования метода МРТ для диагностики ОП определяются использованием сверхвысокопольных томографов (3 Тл), обеспечивающих пространственное разрешение в диапазоне 0,15–0,20 мм и толщину слоя 0,5–1,0 мм. Данные полученных изображений обладают высокой информативностью в отношении гистоморфометрии трабекулярной структуры кости.

Вышеперечисленные критерии оценки ОП на основе классического рентгенологического метода, а также современных технологий томографического исследования (КТ и МРТ) демонстрируют качественные визуальные характеристики в виде исхода нарушения минерализации костной ткани, в меньшей степени имеет место количественный эквивалент потери МПК, основанный больше на рентгеноморфометрии. Однако стандартная рентгенография и полуколичественные методы диагностики ОП имеют ряд



**Рис. 8. Схематическое и анатомическое изображение вен Бреши (*v. basivertebralis*) в телах позвонков (а). Сагиттальное постконтрастное T1 ВМ (б) этой же вены: красными стрелками показана тонкая горизонтальная полоса гиперинтенсивного сигнала в срединных отделах тела позвонка L<sub>IV</sub> [7].**



существенных ограничений в оценке состояния костной плотности и неэффективны для выявления ранних стадий заболевания (остеопении). В этой связи на сегодняшний день приняты методы денситометрического анализа МПК, которые в полной мере восполняют недостаток информации о количественных изменениях костной плотности до наступления клинически значимых последствий ОП.

Денситометрические методы исследования насчитывают больше полувека своего использования в клинической практике и на сегодняшний день являются высокоинформативными количественными технологиями оценки МПКТ. В практике используются радиоизотопные, рентгеновские, ультразвуковые денситометры, а также количественная КТ (табл. 1). Методы ультразвуковой денситометрии на сегодняшний день в силу низких показателей воспроизводимости менее востребованы в клинической практике.

Впервые метод моноэнергетической (или однофотонной) радиоизотопной абсорбциометрии (Single Photon Absorptiometry – SPA) предложен в середине XX в. J. Cameron и соавт. использовали источники ионизирующего излучения с фиксированным уровнем мощности излучения – I-125 (28 кэВ) или Am-241 (60 кэВ) [13]. SPA позволяет количественно исследовать костную плотность в периферических отделах скелета (дистальные отделы лучевой кости, пяточная кость). Для градуировки флюенса рентгеновских фотонов после их ослабления в костной и мягких тканях использовался сцинтилляционный детектор. Область исследования должна была быть строго ограничена по площади, выполнялась коллимация источника фотонов и детектора, расположенных напротив друг друга, в этой связи объект исследования должен был быть постоянных размеров, и во избежание погрешностей возникала

необходимость присутствия постоянной толщины костного и мягкотканого компонента области исследования. В противном случае объект исследования необходимо было окружать материалом – эквивалентом ткани либо погружать в воду.

Дальнейший поиск методов оценки костной плотности ознаменован разработкой двухэнергетической (или двухфотонной) радиоизотопной абсорбциометрии (Dual Photon Absorptiometry – DPA), в которой используется два радионуклида, которые излучают фотоны с энергией в разных, отличных друг от друга диапазонах. Применение метода основано на различии в поглощении излучения костной тканью и окружающими мягкими тканями [35]. При этом наиболее часто используют в качестве источника постоянного ионизирующего излучения один радионуклид, как правило, Gd-153, который выделяет фотоны двух энергетических уровней (44 и 100 кэВ). Ослабленные потоки фотонов регистрируются с помощью сцинтилляционного детектора и оцениваются количественно с помощью многоканального амплитудного анализатора. Радиоизотопный источник осуществляет движение во время процедуры сканирования вместе с детектором прямолинейно над интересующим участком скелета, что позволяет последовательно вычислять плотность кости. Метод DPA позволяет исследовать минеральную плотность любой интересующей области, при этом поясничный отдел позвоночника и проксимальные части бедренных костей остаются наилучшим объектом для проведения исследования [12, 31, 35]. Исследование позвоночника и проксимальных участков бедренных костей методом DPA занимает порядка 60–70 мин. Метод DPA позволяет измерять суммарную МПКТ компактной и трабекулярной костной массы, при этом отсутствует возможность оценки метаболических изменений, которые прежде всего сказываются на трабекулярной костной ткани.

Методы фотонной абсорбциометрии имеют ряд ограничений, в частности это связано с использованием радионуклида. В случае SPA период полураспада йода-125 составляет 60 дней, что требует регулярной замены источника через каждые 4–6 мес использования. Период полураспада Cd-153 составляет 242 дня, поэтому радиоизотопную трубку при DPA необходимо обновлять каждый год эксплуатации. Помимо высокой стоимости источника излучения необходимо отметить тот факт, что после замены радионуклида имеется относительно высокая погрешность измерения, что не позволяет использовать методы фотонной абсорбциометрии в целях мониторинга [12].

Способы применения рентгеновского излучения с целью определения минерального состава кости на экспериментальном уровне предложены в конце 1960-х годов. При этом для клинических целей методы рентгеновской абсорбцио-

**Таблица 1. Основные характеристики, возможности и область назначения методов фотонной и рентгеновской абсорбциометрии**

Характеристики	Метод оценки костной плотности			
	радиоизотопная абсорбциометрия		рентгеновская абсорбциометрия	
	SPA	DPA	SXA	DXA
Область исследования	Дистальная 1/3 костей предплечья, пяточная кость	Поясничный отдел позвоночника в прямой проекции, шейка бедренной кости	Дистальная 1/3 костей предплечья, пяточная кость	Поясничный отдел позвоночника, шейка бедренной кости, все тело
Тип кости	Суммарно (трабекулярная и кортикальная кость)			
Воспроизводимость (CV, %)	1–3	2–4	0,5–1	0,8–3,0
Время исследования, мин	15	20–40	3–5	1–6
Источник ионизирующего излучения	Постоянный (I-125, 28 кэВ; Am-241, 60 кэВ)	Постоянный (Gd-153, 44 и 100 кэВ)	R-трубка (40 кэВ)	R-трубка (70 и 140 кэВ)
Лучевая нагрузка (мЗв/1 скан)	0,05–0,1		0,02	0,02–0,04

Примечание. CV – коэффициент вариации.



метрии разработаны только в конце 1980-х годов. Вначале разработана система одноэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Single energy X-ray Absorptiometry – SXA), которая базировалась на применении источника рентгеновского излучения с энергией 40 кэВ и использовалась для суммарной оценки трабекулярной и кортикальной костной массы дистальных участков лучевой, плечевой и пяточной костей. Метод не нашел широкого применения в практике, что связано со стремительным развитием, усовершенствованием рентгеновской абсорбциометрии и разработкой двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual energy X-ray Absorptiometry – DXA), которая на сегодняшний день признана «золотым стандартом» диагностики ОП и рекомендована Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Методы рентгеновской абсорбциометрии не связаны с использованием радионуклидов, что позволяет уменьшить стоимость обслуживания и обеспечить долговременную эксплуатацию [12]. Большая интенсивность источника энергии, генерируемая рентгеновской трубкой, позволяет улучшить коллимацию потока и повысить разрешение получаемого изображения. В системах DXA достигается двухуровневый спектр излучения за счет создания мощного постоянного потока рентгеновского излучения, который в дальнейшем подвергается фильтрации на низкие и высокие энергетические уровни и фиксации детектором результатов сканирования. Использование фотонов на двухэнергетическом уровне позволяет точнее измерять показатели плотности кости независимо от степени гомогенности мягких тканей [21]. По мнению ряда авторов, метод DXA представляет ту же информацию, что и DPA в отношении минеральной плотности костной массы [12, 21]. С помощью технологии DXA анализируются практически все отделы скелета, при этом наиболее частой локализацией является поясничный отдел позвоночника (позвонки от L<sub>I</sub> до L<sub>IV</sub>), а также проксимальные отделы бедренной кости, в которых процессы деминерализации происходят особенно интенсивно (уровень шейки, большого вертела и треугольник Варда). Также возможно проведение денситометрической оценки всего скелета. Время сканирования методом DXA на оборудовании последнего поколения в среднем занимает не более 5 мин, при этом поверхностная доза при исследовании позвоночника или проксимального участка бедренной кости составляет порядка 20–50 мкЗв, а эффективная доза – всего 1 мкЗв.

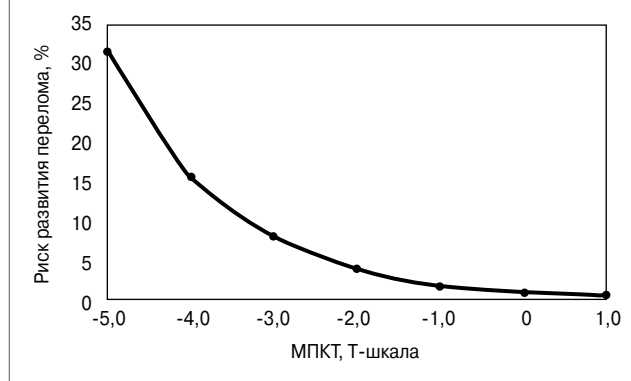
В соответствии с рекомендациями ВОЗ применяют T-шкалу для постановки диагноза ОП. Показатель T-шкалы представляет собой разницу между величиной МПК у обследуемого пациента и ее средним пиком в группе здоровых индивидов с поправкой на стандартное отклонение.

$$T\text{-шкала} = \frac{KMP_{\text{больного}} - \text{среднее } KMP_{\text{контр}}}{\text{Ст. отклонение } KMP_{\text{контр}}},$$

где  $KMP_{\text{больного}}$  – измерение костной плотности обследуемого индивида;  $\text{среднее } KMP_{\text{контр}}$  – средняя МПК в группе здоровых индивидов (нормативный параметр);  $\text{ст. отклонение } KMP_{\text{контр}}$  – стандартное отклонение МПК в группе здоровых индивидов.

Показатель T-шкалы не зависит от возраста и является наиболее информативным при постановке диагноза. Согласно ВОЗ диагностика ОП проводится с опорой на градацию T-шкалы. По рекомендациям ВОЗ, диагностика ОП выполняется на основании T-критерия: в пределах нормы находятся значения, не превышающие +2,5SD (SD – стандартное отклонение) и не ниже -1,0SD, значения <-1,0SD, но >-2,5SD считаются остеопенией, значения <-2,5SD классифицируются как ОП и значения <-2,5SD при наличии хотя бы одного перелома позвонка или шейки бедра, а также

**Рис. 9. Графическая зависимость риска развития остеопоротических переломов от значений МПК (конвертированные значения T-шкалы); адаптировано по A. Gurlek и соавт., 2000 [21].**



других переломов, не соответствующих тяжести травмы, – как тяжелый ОП [12, 21]. На сегодняшний день показана обратная зависимость риска развития остеопоротических переломов от показателей МПКТ (конверсия в T-шкалу); рис. 9.

Как видно из графика, снижение значений МПКТ примерно на 1 T-балл с поправкой на SD увеличивает вероятность развития перелома приблизительно в 2 раза [12, 21].

Наравне с использованием T-шкалы используется Z-шкала, которая отражает разницу между измеренной МПК у обследуемого пациента и среднестатистической нормой того же возраста, выраженной как часть SD. Таким образом, Z-шкала является индикатором относительного снижения МПКТ в возрастной группе пациента:

$$Z\text{-шкала} = \frac{KMP_{\text{больного}} - \text{среднее } KMP_{\text{возрастной группы}}}{\text{ст. отклонение } KMP_{\text{возрастной группы}}},$$

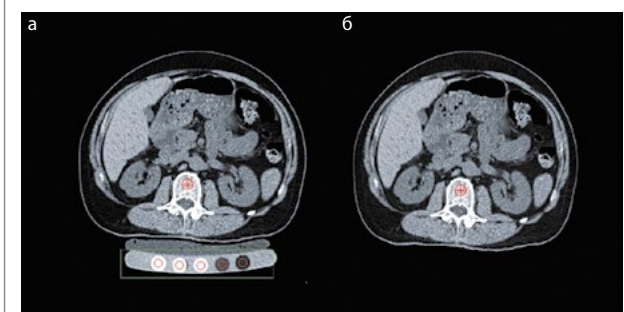
где  $\text{среднее } KMP_{\text{возрастной группы}}$  – средняя костная минеральная плотность в группе здоровых индивидов такого же возраста и пола;  $\text{ст. отклонение } KMP_{\text{возрастной группы}}$  – стандартное отклонение МПК в группе здоровых индивидов такого же возраста и пола.

Z-шкалу применяют для оценки риска переломов: чем ниже значение, тем выше риск развития перелома. Конверсия в T- и Z-шкалу необходима для сравнения с популяцией здоровых людей, сопоставимой по возрасту и полу.

Метод DXA адаптирован к оценке МПКТ в кортикальной и трабекулярной костной массе, что демонстрирует наряду с вышеперечисленными достоинствами особую ценность метода. При этом стоит отметить группу факторов, влияющих на трактовку результатов при DXA. Условно выделяют факторы, завышающие значения МПКТ, к которым относятся в первую очередь выраженные дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, костные остеофиты, массивные дуги позвонков, фиксирующий гиперостоз Форестье, спондилит и спондилоартроз, метастатические очаги, а также гемангиомы и гемангиолипумы, остеомы, атерокальциноз брюшного отдела аорты, участки локального остеосклероза, периостальные наслоения при коксартрозе [6, 16]. К факторам, занижающим денситометрическую оценку при DXA, относят остеодеструкцию различного генеза, остеолитические метастазы, а также газ в кишечнике.

Таким образом, несмотря на ведущую роль DXA в диагностике ОП, определяются существенные трудности, которые связаны с тем, что в проекционную зону могут попадать объекты, которые, имея отличную от трабекулярной костной массы плотность, искажают полученные результаты. Кроме того, важным ограничением в использовании

Рис. 10. Синхронная (а) и асинхронная (б) QCT\*.



DXA является наличие переломов в анамнезе [6]. Следствием данных погрешностей может быть гипер- либо гиподиагностика ОП на аксиальных аппаратах DXA. Дополнительно следует отметить, что на тестируемый уровень МПКТ методом DXA существенно влияет разница в толщине мягких тканей, окружающих кость, а также содержание внутрикостного жира. По мнению Т. Hangartner, ошибка в оценке жира вокруг кости толщиной приблизительно 2 см ведет к сдвигу в определении МПКТ порядка 10% [23]. Опираясь на данные А. Meunier и соавт., у пациентов с ОП с возрастом увеличивается объем внутрикостного жира, при этом закономерно повышаются вероятность и диапазон ошибки [33]. Важными моментами являются операторозависимость, субъективность выбора исследуемой зоны, некорректная укладка пациента во время проведения процедуры DXA, которые в совокупности определяют потенциальную ошибку полученных данных. По мнению G. Guglielmi и соавт., достоверность оценки МПКТ зависит от плоскости сканирования [22].

На сегодняшний день присущие DXA недостатки частично устраняются применением комбинированной технологии – рентгено-лазерных денситометров (DXL), принцип работы которых основан на дополнении двух энергий рентгеновского сканирования устройством лазерного измерения толщины обследуемого участка. DXL-технология используется для исследования пяточной кости и обеспечивает высокую специфичность и чувствительность диагностики, превосходящую результаты аксиальных DXA-сканеров, использующих для постановки диагноза комбинацию результатов оценки МПКТ по шейке бедра и позвоночнику.

### Особенности оценки МПКТ методом количественной КТ

Количественная КТ (Quantitative Computed Tomography – QCT) как метод денситометрической оценки разработана С. Cann и соавт. в 1980 г. на базе рентгеновских компьютерных томографов общего назначения [15]. Трабекулярная костная ткань обладает свойством высокого отношения «поверхность–объем», за счет чего в несколько раз более сжимаема и склонна к деформации относительно кортикальной ткани, кроме того, высокочувствительна к метаболическим воздействиям [30]. В этой связи для оценки потери минеральной плотности трабекулярная костная ткань является основным объектом исследования. QCT позволяет определять плотность и массу как кортикальной, так и трабекулярной кости, что делает ее уникальной среди других денситометрических технологий.

В классическом общепринятом варианте денситометрические параметры при QCT вычисляются как результат общего поглощения рентгеновских лучей в объеме компьютерно-томографического среза. QCT проводится в продольном сечении кости, что позволяет выборочно оценивать МПКТ как в трабекулярной, так и кортикальной ткани. В целях стандартизации используется калибровоч-

ный фантом (синхронная QCT), содержащий известные концентрации костных минералов – гидроксиапатит калия  $K_2HPO_4$  [15]. Для устранения воздушного промежутка между телом исследуемого индивида и корпусом фантома в практике часто используют мешок болюса. Важно заметить, что на сегодняшний день существует технология так называемой асинхронной QCT, которая позволяет проводить сканирование объекта без использования калибровочного фантома (рис. 10).

По данным производителей, корректность и кратковременная точность измерения МПКТ асинхронной QCT сопоставима со стандартной QCT при наличии фантома. Асинхронная QCT упрощает рабочий процесс и обеспечивает внеплановое и ретроспективное измерение МПКТ по результатам КТ-сканирования.

При исследовании МПКТ поясничного отдела, как правило, под колени пациента подкладывают подушку, для того чтобы снизить поясничный лордоз. Топограмма захватывает область от  $T_{XII}$  до  $S_1$  позвонков, при этом внеплановое сканирование методом мультиспиральной КТ с QCT-анализом может включать иные варианты позиционирования срезов. При оценке МПКТ проксимального отдела бедренной кости уровень интереса ориентирован в зоне Варда.

Большим преимуществом метода QCT перед другими денситометрическими технологиями, в частности DXA, является возможность точной локализации области измерения в пространстве. ROI в пределах исследуемой площади анализируется автоматически, плотность костной ткани выражается в  $mg/cm^3$  минерал-эквивалента, поскольку КТ позволяет определять объемную МПКТ, рассчитанную в миллиграммах на  $cm^3$  (масса костной ткани на единицу объема кости) [11, 12].

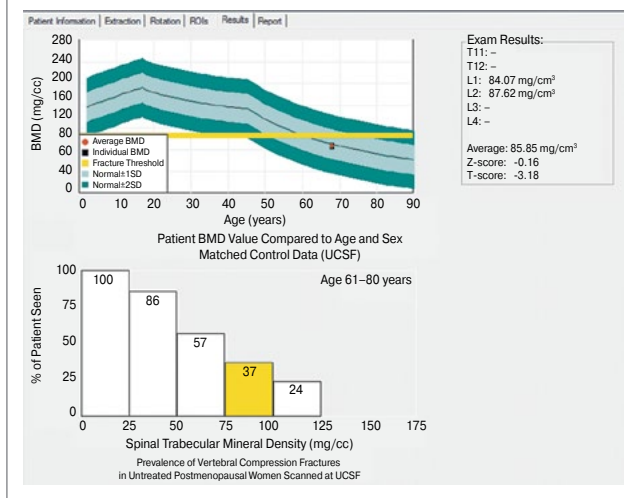
Позиционирование ROI является принципиально важным моментом при проведении QCT в силу того, что томографический скан, в границы которого вовлечен кортикальный слой, будет заранее обречен на ложноположительную интерпретацию полученных данных. При этом на сегодняшний день разработаны программные аналитические комплексы 2D- и 3D-позиционирования ROI. Преимуществом 3D-позиционирования ROI является несколько большая точность выбора площади изучаемого объекта, максимально возможное нивелирование погрешности топографического среза, возможность центровки ROI в 3 взаимоперпендикулярных плоскостях сканирования, а также выбор толщины среза.

Принятым объектом QCT в оценке МПКТ позвоночника считаются позвонки  $T_{XI}-L_{IV}$ . Простота проведения процедуры QCT демонстрируется возможностью относительно быстрого получения желаемого результата, непосредственно следующего после позиционирования ROI, который представлен для каждого исследуемого позвонка. Учитывая популяционные различия в значениях МПКТ для индивидов европеоидной и негроидных рас, программные денситометрические комплексы оснащены возможностью заполнения полей расовой принадлежности, что в достаточной мере позволяет избежать получения ложноположительных результатов [12, 25].

Заключительным этапом QCT-сканирования является получение результатов в абсолютных единицах МПКТ, а также конвертированных в T- и Z-шкалу. Для визуальной оценки автоматизированно производится построение шкалы регрессии, которая отражает линейную зависимость между возрастом исследуемого индивида и количеством кальция в  $mg/cm^3$  в соответствии с заложенной базой данных отдельно для мужчин и женщин. Данные по каждому позвонку определяются соответствующей точкой на кривой регрессии (рис. 11).

Физические характеристики и дозовая нагрузка на организм пациента при проведении QCT представлены в табл. 2.

**Рис. 11. Интерфейс денситометрического комплекса QST PRO™ (3D Spine BMD Application Module), демонстрирующий полученные результаты МПКТ исследуемой области (тела позвонков), мг/см<sup>3</sup>, а также конвертированных в T- и Z-шкалу, график линейной регрессии МПКТ позвонков с фиксацией отклонений плотности от популяционной нормы (мг/см<sup>3</sup>).**



Как видно из табл. 2, сравнительно низкими дозовыми значениями обладают методы периферической QCT (pQCT), используемые для денситометрической оценки дистальных отделов скелета (предплечье, большеберцовая кость). Поверхностная доза излучения QCT с 3D-позиционированием находится в диапазоне 1–3 мЗв, при этом стоит отметить, что при исследовании позвоночника облучаемая площадь костного мозга сравнительно минимальна, а эффективная доза находится в пределах до 3,0 мЗв.

**Сопоставление результатов классической денситометрической оценки методами DXA и QCT**

В качестве «золотого стандарта» диагностики ОП ВОЗ принята технология DXA, которая имеет свои недостатки, что делает необходимыми поиск, разработку и модификацию иных информативных денситометрических технологий. Сравнительная характеристика получаемых значений МПКТ методом QCT как основной альтернативной DXA денситометрической технологией является наиболее актуальным моментом данной проблемы. В литературе накоплены данные, указывающие как на сопоставимость, так и расхождение получаемых методами DXA и QCT результатов.

В экспериментальном исследовании A. Maetani и соавт. продемонстрирована положительная корреляция ( $r=0,70$ ;  $p<0,01$ ) полученных данных МПКТ методами DXA и QCT у голштинских молочных коров [32]. Также в экспериментальных условиях E. Dall’Aga и соавт. показаны высокая информативность и прогностическая значимость данных, полученных QCT; авторы высказывают предположение о значительной диагностической роли метода в клинических условиях [17]. Сопоставимость полученных результатов денситометрического исследования технологиями DXA и QCT в отношении проксимального отдела бедренной кости показана в исследовании N. Li и соавт., проведенного на

женской выборке [29]. При этом в той же работе получены статистически значимые различия в обнаружении ОП методами DXA и QCT [29]. На основе полученных данных авторами сделаны выводы о высокой информативности метода QCT, а также завышенных результатах, полученных DXA, за счет отсутствия возможности нивелировать факторы, влияющие на трактовку конечного результата, – дегенеративные изменения позвоночника, атерокальциноз аорты, локальные склеротические изменения. Кроме того, стоит отметить факт наличия погрешностей при использовании DXA, связанных с особенностями позиционирования площади сканирования у пациентов с выраженным сколиозом. При проведении QCT-сканирования возможность трехмерной реформации с последующим выбором наиболее точной локализации области сканирования позволяет нивелировать данную погрешность. Как уже сказано, внутрикостный жир вносит определенные погрешности в оценку МПКТ. Показано, что присутствие жировой ткани в костном мозге приводит к недооценке МПКТ у пациентов старшего возраста приблизительно на 30 мг/см<sup>3</sup> [33]. По мнению некоторых авторов, ценность QCT для оценки остеопорозных переломов позвоночника превышает таковую при DXA.

Отдельным преимуществом метода QCT является отсутствие фонового воздействия окружающих кость мягких тканей. Применение QCT в полной мере позволяет определить характер и распространенность поражения позвоночника, как остеопоротического, так и дегенеративно-дистрофического (остеохондроз, спондилоз, спондилоартроз) генеза, на любом уровне исследования. При этом важным преимуществом является возможность адекватной оценки МПКТ на фоне дегенеративных изменений позвоночного столба, что ограничивает применение DXA.

В перспективе применение и модификации технологии QCT заметно улучшат раннюю диагностику ОП и остеопенического синдрома на ранних стадиях заболевания, а также в спорных случаях, когда данные клинико-лабораторного обследования не совпадают с результатами рентгенологического и DXA-исследования, что позволит снизить процент инвалидизации больных с ОП.

**Заключение**

Денситометрическая индикация МПК является ключевым моментом профилактики клинически значимых последствий ОП. В прикладном аспекте диагностика остеопоротических изменений на сегодняшний день базируется на применении целого ряда денситометрических технологий, различных по своим физическим принципам, из которых непосредственно для целей клинической практики используются методы DXA и QCT. При этом довольно длительное пребывание DXA в роли «золотого стандарта» диагностики остеопоротических и остеопенических изменений кости позволило подробно изучить его возможности и недостатки. В ряд основных преимуществ метода QCT над абсорбциометрическим рентгеновским исследованием можно вынести следующие:

- 1) возможность точно локализовать область измерения костной плотности в пространстве, выделить отдельно кортикальную и трабекулярную костную массу для исследования;

**Таблица 2. Дозовая нагрузка, физические характеристики метода QCT и его модификаций [12]**

Технология QCT, характеристики	Напряжение, кВ	Экспозиция, мАс	Эффективная эквивалентная доза, мЗв
Односрезовая QCT (L <sub>1</sub> –L <sub>III</sub> , толщина среза 10 мм)	80	120	<0,2
3D-QCT позвоночника (L <sub>1</sub> и L <sub>III</sub> , 10 см диапазон сканирования)	120	100	Порядка 1,5
3D-QCT проксимального отдела бедренной кости (15 см длины сканирования)	120	200	2,5–3,0
pQCT предплечья длиной сканирования порядка 10 см	120	100	<0,01
Односрезовая pQCT предплечья или большеберцовой кости	70	<1	<0,003



- 2) объективная оценка МПК на фоне сопутствующих дегенеративно-дистрофических изменений (атерокальциноз аорты, спондилоз, спондилоартроз, остеофиты, утолщение шейки бедренной кости за счет периостальных наслоений при коксартрозе, образования в телах позвонков);
- 3) отсутствие фонового влияния окружающих костей мягких тканей;
- 4) использование метода QCT в качестве как основного, так и сопутствующего основному КТ-исследованию. Таким образом, достигаются двоякое применение и возможность внепланового измерения МПК без дополнительной дозы облучения.

Важно заметить, что на сегодняшний день большинство работ по изучению МПК методом QCT базируется на исследованиях зарубежных коллег, что делает необходимыми организацию и проведение дальнейших комплексных исследований на выборках российских популяций. Дальнейшее внедрение QCT в клиническую практику в нашей стране позволит выявить все преимущества и достоинства метода, дополнить и адаптировать его в качестве объективной скрининговой технологии диагностики ОП. Невозможно оставить без внимания тот факт, что во многих стационарах до сих пор в качестве основного метода диагностики ОП используется рентгеновская абсорбционная денситометрия, и в подавляющем большинстве из них отсутствует возможность применения специальных денситометрических методов, что требует определенного усилия со стороны органов управления здравоохранением по обновлению парка аппаратуры и обучению персонала более современным технологиям.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## Литература/References

1. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). *Успехи молекулярной онкологии*. 2015;2(3):51-9 [Gershtein ES, Timofeev YS, Zuev AA, Kushlinskiy NE. Ligand-receptor system RANK/RANKL/OPG and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own results). *Uspokhi molekulyarnoy onkologii*. 2015;2(3):51-9 (in Russian)].
2. Добровольская О.В. Осложненный остеопороз: минеральная плотность костной ткани различных отделов скелета, качество жизни, приверженность терапии и затраты на лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016 [Dobrovolskaia OV. Oslozhnennyy osteoporoz: mineral'naya plotnost' kostnoy tkani razlichnykh otdelov skeleta, kachestvo zhizni, priverzhennost' terapii i zatraty na lechenie. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2016 (in Russian)].
3. Дьячкова Г.В., Реутов А.И., Эйдлина Е.М. Возможности и преимущества количественной компьютерной томографии в выявлении остеопороза позвоночника. *Радиология – практика*. 2006;4:32-6 [Dyachkova GV, Reutov AI, Eidlina EM. Vozmozhnosti i preimushchestva kolichestvennoy kompiuternoy tomografii v vyivlenii osteoporozoz pozvonochnika. *Radiologiya – praktika*. 2006;4:32-6 (in Russian)].
4. Евстигнеева Л.П., Солодовников А.Г., Ершова О.Б., и др. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. *Клинические рекомендации*. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2010 [Evstigneeva LP, Solodovnikov AG, Ershova OB, et al. Osteoporosis. Diagnostics, prevention and treatment. *Clinical guidelines*. 2nd Ed. Moscow, 2010 (in Russian)].
5. Корж Н.А., Яковенчук Н.Н., Дедух Н.В. Остеопороз и остеоартроз: патогенетически взаимосвязанные заболевания? (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2013;593(4):102-10 [Korzh NA, Iakovenchuk NN, Dedukh NV. Osteoporoz i osteoartroz: patogeneticheski vzaimosviazannyye zabolevaniya? (obzor literatury). *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 2013;593(4):102-10 (in Russian)].
6. Смолев Д.М. Особенности денситометрической диагностики остеопороза у пациентов пожилого возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005 [Smolev DM. Osobennosti densitometricheskoj diagnostiki osteoporozoz u patsientov pozhillogo vozrasta. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2005 (in Russian)].
7. Шармазанова Е.П., Мягков С.А., Еремеева Н.Д., и др. Магнитно-резонансно томографическая семантика острых остеопоротических компрессионных переломов позвоночника. *Ортопедия, травматология, протезирование*. 2012;4:62-9 [Sharmazanova EP, Miagkov SA, Eremeeva ND, et al. Magnitno-rezonansno tomograficheskaya semiotika ostryykh osteoporoticheskikh kompressionnykh perelomov pozvonochnika. *Ortopediya, travmatologiya, protezirovaniye*. 2012;4:62-9 (in Russian)].
8. Adler R, El-Hajj FG, Bauer D, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):16-35. DOI:10.1002/jbmr.2708
9. Bansal SC, Khandelwal N, Rai DV. Comparison between the QCT and the DEXA scanners in the evaluation of BMD in the lumbar spine. *J Clin Diagnost Res*. 2011;5(4):694-9.
10. Barbosa AP, Mascarenhas MR. Iatrogenic osteoporosis. *Int J Endocrinol*. 2016;11(8.72):61-6.
11. Bauer JS, Virmani S, Mueller DK. Quantitative CT to assess BMD as a diagnostic tool for osteoporosis and related fractures. *Medica Mundi*. 2010;54(2):31-7.
12. Bonnick SL, Lewis LA. Bone densitometry for technologists. New Jersey: Humana press Totowa, 2006.
13. Cameron JR, Sorenson J. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science*. 1963;142:230-2.
14. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke B. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2016. *Endocrine Pract*. 2016;22(Suppl. 4):1-42.
15. Cann CE, Genant HK. Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 1980;4:493-500.
16. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1932;50:137-95.
17. Dall'Ara E, Luisier B, Schmidt R, et al. A nonlinear QCT-based finite element model validation study for the human femur tested in two configurations in vitro. *Bone*. 2013;52(1):27-38.
18. Lesnyak O, Ershova O, Gladkova E, Belova K. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012;7(1-2):67-73. DOI:10.1007/s11657-012-0082-3
19. Hangartner TN. Influence of fat on bone measurements with dual-energy absorptiometry. *Bone Miner*. 1990;9:71-8.
20. Giambini H, Dragomir-Daescu D, Huddlestone PM, et al. The Effect of Quantitative Computed Tomography Acquisition Protocols on Bone Mineral Density Estimation. *Biomech Eng*. 2015;137(11):114502.
21. Quirke A, Bayraktar MA, Auriyrek M. Inappropriate reference range for peak bone mineral density in DEXA: Implications for the interpretation of T-score. *Osteoporos Int*. 2000;11:809-13.
22. Guglielmi G, Grimston SK, Fischer KC, Pacifici R. Osteoporosis: diagnosis with lateral and posteroanterior dual x-ray absorptiometry compared with quantitative CT. *Radiology*. 1994;192:845-50.
23. Hangartner TN. Influence of fat on bone measurements with dual-energy absorptiometry. *Bone Miner*. 1990;9:71-8.
24. Jabbar S, Drury J, Nordham JN, et al. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Pathol*. 2011;64(4):354-7.
25. Kang Y, Engelke K, Fuchs C, Kalender WA. An anatomic coordinate system of the femoral neck for highly reproducible BMD measurements using 3D QCT. *Comput Med Imaging Graph*. 2005;29:533-41.
26. Kanis J, Melton L, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2009;9(8):1137-41.
27. Kazawa N. T2WI MRI and MRI-MDCT correlations of the osteoporotic vertebral compressive fractures. *Eur J Radiol*. 2012;81(7):1630-6.
28. Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. Osteoporosis in Russian Federation: problems and perspectives. *Rheumatol Sci Pract*. 2010;4(1):14-8.
29. Li N, Li XM, Xu L, et al. Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis Detection Rates in Postmenopausal Women. *Int J Endocrinol*. 2013;8:895474.
30. Marie PJ, Kassem M. Osteoblasts in osteoporosis: past, emerging, and future anabolic targets. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(1):1-10.
31. Martin P, Verhas M, Als C, et al. Influence of patient's weight on dual-photon absorptiometry and dual-energy X ray absorptiometry measurements of bone mineral density. *Osteoporosis Int*. 1993;3:198-203.
32. Maetani A, Itoh M, Nishihara K, et al. Experimental assessment of bone mineral density using quantitative computed tomography in holstein dairy cows. *J Vet Med Sci*. 2016;78(7):1209-11.
33. Meunier P, Aaron J, Edouard C, Vignon G. Osteoporosis and the replacement of cell populations of the marrow by adipose tissue. *Clin Orth Rel Res*. 1971;80:147-54.
34. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem*. 2010;285(33):25103-8.
35. Roos B. Dual photon absorptiometry in lumbar vertebrae: Theory and method. *Acta Radiol Ther Phys*. 1974;13:291.
36. Saville PD. A quantitative approach to simple radiographic diagnosis of osteoporosis: its application to the osteoporosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1967;10:416-22.
37. Smith RW, Rizek J. Epidemiologic studies of osteoporosis in women of Puerto Rico and Southeastern Michigan with special reference to age, race, national origin and to related or associated findings. *Clin Orthop*. 1966;45:31-48.
38. Singh M, Nagrath AR, Maini PS. Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. *J Bone Joint Surg*. 1970;52-A:457-67.
39. Sugimoto T. Anti-RANKL monoclonal antibody denosumab (AMG 162). *Clin Calcium*. 2011;21(1):46-51.
40. Yuh WTC, Zachar CK, Barlon TJ, et al. Vertebral compression fractures: distinction between benign and malignant causes with MR imaging. *Radiol*. 1989;172(1):215-18.
41. Verstraete KL, Lang P. Bone and soft tissue tumors: the role of contrast agents for MR imaging. *Eur J Radiol*. 2000;34:229-46.

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.05.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Оценка уровня кальциемии у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль)

А.В. Железнякова<sup>✉</sup>, В.Л. Володичева, О.К. Викулова, А.А. Серков, А.К. Еремкина, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Сахарный диабет (СД) характеризуется сочетанным развитием нарушений фосфорно-кальциевого обмена, обусловленных множественными факторами риска у данной категории пациентов (ожирением и избыточной массой тела, снижением фильтрационной функции почек, вторичным гиперпаратиреозом, дефицитом витамина D, нарушением абсорбции кальция и др.).

**Цель.** Оценить уровень кальция сыворотки крови и его корреляционные связи с параметрами углеводного обмена, индексом массы тела (ИМТ) и функцией почек у пациентов с СД типов 1 и 2 (СД 1 и 2).

**Материалы и методы.** Объект исследования: взрослые пациенты старше 18 лет с СД 1 и 2 (n=294), прошедшие комплекс диабетологического обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в 2019 г. в Воронежской области, у которых дополнительно исследовался кальций сыворотки крови. Параметры выборки: число пациентов с СД 1 – n=154, СД 2 – n=140, медиана длительности СД 1 составила 17,5 года, СД 2 – 13 лет. Обследование в мобильном медицинском центре включало: оценку антропометрических данных (рост, масса тела, ИМТ), биохимическое исследование липидного спектра крови и уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ-EP), альбуминурии и соотношения альбумин/креатинин в разовой порции мочи, уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), артериального давления, электрокардиографию, консультацию кардиолога, офтальмолога, специалиста кабинета «Диабетическая стопа», диабетолога. Исследование всех биохимических показателей выполнялось с помощью коммерческих наборов на биохимическом экспресс-анализаторе Spotchem EZ ArkraySP-4430. Определение HbA<sub>1c</sub>, альбуминурии и соотношения альбумин/креатинин выполнялось иммунохимическим методом на анализаторе DCA Vantage. Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica v.13.3 (TIBCO Software Inc., США). Результаты представлены в виде медиан и квартилей [25; 75], уровень достоверности принят p<0,05.

**Результаты.** Гипокальциемия (уровень общего кальция менее 2,15 ммоль/л) выявлена у 88,3% пациентов с СД 1 и 73,6% пациентов с СД 2. Получены статистически значимые различия в показателях общего кальция сыворотки: при СД 1 – 1,96 [1,83; 2,07], при СД 2 – 2,04 [1,97; 2,16] (p<0,0001) на фоне достоверных различий в уровне СКФ: при СД 1 – 69,6 [57,8; 82,5], при СД 2 – 50,5 [44,1; 59,9] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p<0,0001). Снижение уровня СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечено при СД 1 у 30,5%, при СД 2 – у 75,0% пациентов. Выявлено наличие обратной корреляционной связи между уровнем СКФ и кальция (p<0,05, r=-0,3). Уровень HbA<sub>1c</sub> при СД 1 составил 8,7% [7,7; 9,8], при СД 2 – 8,3% [6,8; 9,4] (p=0,01). Ожирение выявлено при СД 1 у 12,3% пациентов, при СД 2 – у 71,4%; медиана ИМТ составила при СД 1 25,5 [21,9; 28,4], при СД 2 – 33,2 кг/м<sup>2</sup> [29,7; 37,9]. Выявлено наличие прямой корреляционной связи между ИМТ и уровнем кальция (p<0,05, r=0,26).

**Заключение.** По результатам проведенного скринингового исследования выявлена высокая распространенность гипокальциемии среди пациентов с СД. Показатели кальция коррелировали с показателями функционального состояния почек (уровнем СКФ) и ИМТ. Большая частота и выраженность гипокальциемии отмечались у пациентов с СД 1, даже при отсутствии значимого снижения СКФ и нормальной массе тела, что может указывать на дополнительные факторы риска при этом типе СД. Поскольку оценка уровня кальциемии не входит в перечень стандартного клинического обследования, рекомендуется ее включение в регулярный скрининг в группах риска, к которым относятся пациенты с СД. Для анализа факторов развития гипокальциемии при СД необходимо проведение дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, кальций, хроническая болезнь почек, мобильный медицинский центр, Диамодуль

**Для цитирования:** Железнякова А.В., Володичева В.Л., Викулова О.К., Серков А.А., Еремкина А.К., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Оценка уровня кальциемии у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль). Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 382–388. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200834

ORIGINAL ARTICLE

## Evaluation of calcium level in patients with diabetes mellitus according to the examination in the mobile medical center (Diamodule)

Anna V. Zheleznyakova<sup>✉</sup>, Victoriya L. Volodicheva, Olga K. Vikulova, Alexey A. Serkov, Anna K. Eremkina, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

### Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **Железнякова Анна Викторовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния эпидемиологии и Государственного регистра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: azhelez@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9524-0124; SPIN-код: 8102-1779; Scopus ID: 55939275900; Researcher ID: J-3455-2017

**Володичева Виктория Леонидовна** – науч. сотр. отд-ния патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: volodicheva.v.l@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3355-2744; SPIN-код: 7175-0736

**Викулова Ольга Константиновна** – канд. мед. наук, доц., зав. отд-нием эпидемиологии и Государственного регистра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: gos.registr@endocrincentr.ru; ORCID: 0000-0003-0571-8882; Scopus ID: 8697054500; SPIN-код: 9790-2665

<sup>✉</sup> **Anna V. Zheleznyakova** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: azhelez@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9524-0124; SPIN code: 8102-1779; Scopus ID: 55939275900; Researcher ID: J-3455-2017

**Victoriya L. Volodicheva** – Res. Officer, Endocrinology Research Centre. E-mail: volodicheva.v.l@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3355-2744; SPIN code: 7175-0736

**Olga K. Vikulova** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: gos.registr@endocrincentr.ru; ORCID: 0000-0003-0571-8882; Scopus ID: 8697054500; SPIN code: 9790-2665

**Abstract**

**Background.** Diabetes mellitus (DM) is characterized by multiple risk factors for the combined development of disorders of phosphorus-calcium metabolism, due to more frequent overweight, decreased renal filtration function and vitamin D deficiency in this category of patients.

**Aim.** To assess the level of calcium in blood serum and its correlations with parameters of carbohydrate metabolism, body mass index (BMI) and renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes.

**Materials and methods.** The object of the study: adult patients with type 1 diabetes (T1DM) and type 2 diabetes (T2DM)  $\geq 18$  years old who underwent examination in Diamodule (n=294) in 2019 in the Voronezh region, who were additionally tested for serum calcium. The examination at the mobile medical center includes: assessment of anthropometric data (height, weight, BMI), biochemical data of blood lipids and creatinine levels with calculation of glomerular filtration rate (GFR-EPI), albuminuria and the albumin/creatinine in a single portion of urine, measurement of glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), blood pressure, electrocardiogram, consultation with a cardiologist, ophthalmologist, specialist of the Diabetic Foot office, diabetologist. All biochemical parameters was carried out using commercial kits on a biochemical express analyzer Spotchem EZ ArkraySP-4430. Determination of HbA<sub>1c</sub>, albuminuria, albumin/creatinine was performed by immunochemical method on a DCA Vantage analyzer. Data analysis was carried out using the Statistica v.13.3 software package (TIBCO Software Inc., USA). The results are presented as medians and quartiles [25; 75], the level of reliability is taken as  $p < 0.05$ .

**Results.** Hypocalcemia (serum calcium level less 2.15 mmol/L) was detected in 88.3% of patients with T1DM and 73.6% of patients with T2DM. The level of serum calcium in T1DM was 1.96 [1.83; 2.07], in T2DM – 2.04 [1.97; 2.16] ( $p < 0.001$ ) with significant differences in GFR: in T1DM 69.6 [57.8; 82.5], with T2DM 50.5 [44.1; 59.9] ( $p < 0.001$ ). We observed correlation between GFR and calcium level  $r = -0.3$  ( $p < 0.05$ ). GFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> was observed in 30.5% of T1DM patients, in 75.0% of T2DM. The HbA<sub>1c</sub> in T1DM was 8.7% [7.7; 9.8], in T2DM – 8.3% [6.8; 9.4] ( $p = 0.01$ ). Obesity was revealed in T1DM in 12.3%, in T2DM in 71.4%; the median BMI in T1DM was 25.5 kg/m<sup>2</sup> [21.9; 28.4], in T2DM – 33.2 kg/m<sup>2</sup> [29.7; 37.9]. There was correlation between BMI and calcium level  $r = 0.26$  ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The results of the study revealed a high prevalence of hypocalcemia among patients with diabetes, the most pronounced in type 1 diabetes. In the presence of a correlation between calcium and GFR, there was a high incidence of hypocalcemia in patients with T1DM, even in the absence of a significant decrease in GFR, which may indicate to additional risk factors. Since the assessment of the level of calcium is not included in the list of standard clinical examination, it is recommended to include this parameter and conduct regular screening in risk groups, which include patients with diabetes. More extensive research is needed to analyze the factors.

**Keywords:** diabetes mellitus, calcium, chronic kidney disease, mobile medical center, Diamodule

**For citation:** Zheleznyakova AV, Volodicheva VL, Vikulova OK, Serkov AA, Eremkina AK, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Evaluation of calcium level in patients with diabetes mellitus according to the examination in the mobile medical center (Diamodule). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 382–388. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200834

**Введение**

Сахарный диабет (СД) – хроническое неинфекционное заболевание с эпидемическими темпами роста в мире и Российской Федерации. Число пациентов с СД в РФ с 2000 г. увеличилось более чем в 2 раза и на 01.01.2019 составило 4,58 млн человек (3,1% населения) [1]. Хроническая болезнь почек (ХБП), которая ассоциирована с СД и с фосфорно-кальциевыми нарушениями, также является патологией с нарастающими темпами распространенности. Так, в период 2013–2017 гг. частота новых случаев ХБП у пациентов с СД в РФ увеличилась в 2,85 раза при СД типа 1 (СД 1) – до 359,2 на 10 тыс. пациентов и в 6,4 раза при СД типа 2 (СД 2) – до 379,1 на 10 тыс. пациентов [2]. Положительным моментом можно считать тот факт, что увеличение распространенности ХБП отмечается за счет улучшения качества диагностики осложнений на более ранних стадиях, в более позднем возрасте и при большей длительности СД [3].

Минеральные и костные нарушения (МКН) при ХБП представляют собой системное нарушение костно-минерального гомеостаза, обусловленное поражением почек, которое проявляется одним из следующих признаков или их комбинацией: нарушением показателей фосфорно-кальциевого обмена, вторичным гиперпаратиреозом; нарушением обмена кости, ее минерализации, объема, линейного роста или прочности; сосудистой или тканевой кальцификацией [4]. Нарушения кальций-фосфорного

гомеостаза приводят к неблагоприятным исходам, в том числе повышению риска смертности [5]. Однако патогенез МКН при СД недостаточно изучен.

Основные звенья патогенеза включают гиперфосфатемию, гипокальциемию, повышение секреции фактора роста фибробластов 23 (FGF23). При развитии ХБП на фоне уменьшения массы действующих нефронов снижается продукция активного метаболита витамина D – кальцитриола (1,25-гидроксивитамина D) вследствие дефицита 1 $\alpha$ -гидроксилазы, а также снижается выведение фосфатов, приводящее к развитию гиперфосфатемии, которая, в свою очередь, стимулирует секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ), компенсирующего на начальных этапах данный процесс [6]. При дальнейшем прогрессировании ХБП (стадии 4–5) гиперфосфатемия приобретает стойкий характер, активируя выработку FGF23 остеобластами, направленную на повышение выведения фосфора почками. Однако в связи с уменьшенным количеством нефронов снижается экспрессия и связывающего белка Klotho, вследствие чего рецептор FGF становится нечувствительным к FGF23, не активируются натрий-фосфорные каналы, таким образом гиперфосфатемия прогрессирует [6].

Повышение уровня FGF23, дефицит инсулина, инсулинорезистентность при СД дополнительно влияют на уровень витамина D: ингибируется 1 $\alpha$ -гидроксилаза, что приводит к недостаточности кальцитриола, снижается всасывание

**Серков Алексей Андреевич** – вед. инженер ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: enc.rd2008@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3398-5603

**Еремкина Анна Константиновна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния патологии околотитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: a.lipatenkova@gmail.ru; ORCID: 0000-0001-6667-062X; SPIN-код: 8848-2660

**Шестакова Марина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: nephro@endocrincentr.ru; ORCID: 0000-0002-5057-127X; SPIN-код: 7584-7015

**Мокрышева Наталья Георгиевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: nm70@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9717-9742; SPIN-код: 5624-3875

**Alexey A. Serkov** – Lead Engineer, Endocrinology Research Centre. E-mail: enc.rd2008@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3398-5603

**Anna K. Eremkina** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: a.lipatenkova@gmail.ru; ORCID: 0000-0001-6667-062X; SPIN code: 8848-2660

**Marina V. Shestakova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: nephro@endocrincentr.ru; ORCID: 0000-0002-5057-127X; SPIN code: 7584-7015

**Natalia G. Mokrysheva** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: nm70@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9717-9742; SPIN code: 5624-3875

Таблица 1. Клиническая характеристика взрослых пациентов с СД 1 и 2, обследованных в Диамодуле в 2019 г.

Параметр/группа	СД 1 (n=154)	СД 2 (n=140)	p
Пол, мужчин/женщин, %	42,2/57,8	29,3/70,7	0,021
Возраст на момент постановки диагноза СД, лет	20,5 [11,0; 33,0]	53,0 [46,0; 59,0]	<0,0001
Возраст на момент исследования, лет	41,0 [28,0; 56,0]	65,0 [60,0; 71,0]	<0,0001
Средняя длительность СД, годы	17,5 [14,0; 25,0]	13,0 [10,0; 17,0]	<0,0001
HbA <sub>1c</sub> , %	8,7 [7,7; 9,8]	8,3 [6,8; 9,4]	0,011
Ca <sub>общ</sub> , ммоль/л	1,96 [1,83; 2,07]	2,04 [1,9; 2,2]	<0,0001
Гипокальциемия (Ca<2,15 ммоль/л), %	88,3	73,6	0,002
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	69,6 [57,8; 82,5]	50,5 [44,1; 59,9]	<0,0001
СКФ<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , %	30,5	75,0	<0,001
СКФ<30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , %	1,9	2,2	0,899
СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , %	28,6	73,4	<0,001
СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , %	51,9	23	<0,001
СКФ>90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , %	17,5	1,4	<0,001
A/Kp	1,0 [0,6; 2,1]	1,05 [0,6; 2,9]	0,399
AУ	6,7 [5,0; 19,9]	6,0 [5,0; 26,3]	0,929
Ожирение, %	12,3	71,4	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,5 [21,9; 28,4]	33,2 [29,7; 37,9]	<0,0001
ИМТ<25 кг/м <sup>2</sup> , %	48,7	8	<0,001
ИМТ 25–30 кг/м <sup>2</sup> , %	39,0	21	0,010
ИМТ 30–35 кг/м <sup>2</sup> , %	11,3	31	<0,001
ИМТ >35 кг/м <sup>2</sup> , %	–	40	0,001
ЛПВП	1,5 [1,3; 2,0]	1,2 [1,0; 1,5]	<0,0001
ЛПНП	2,7 [2,2; 3,3]	3,0 [2,2; 3,6]	0,101
Холестерин общий	4,6 [4,1; 5,3]	4,5 [3,7; 5,2]	0,402
Триглицериды	0,7 [0,5; 1,0]	1,4 [0,9; 2,2]	<0,0001
Мочевая кислота	246,5 [195,0; 301,0]	312,0 [268,0; 385,0]	<0,0001
Диабетическая ретинопатия, %	73,4	52,14	<0,001
Диабетическая нейропатия, %	61	39,29	<0,001
Синдром диабетической стопы, %	3,2	2,1	0,561
Диабетическая нефропатия, %	38,3	65,7	<0,001

Примечание. Медиана Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль].

кальция в кишечнике, что приводит к гипокальциемии, стимуляции секреции ПТГ и гиперплазии окощитовидных желез (ОЩЖ). В условиях гиперплазии ОЩЖ теряется супрессивное действие уже сниженного количества кальция, кальцитриола и FGF23 на ОЩЖ в результате нечувствительности и снижения экспрессии специфических рецепторов (CaSR, VDR, FGFR1c).

Абсолютный или относительный дефицит инсулина, инсулинорезистентность приводят к снижению уровня инсулиноподобных факторов роста и их рецепторов, снижению анаболического эффекта инсулина на остеобласты и синтез коллагена I типа. В то же время гипергликемия способствует накоплению конечных продуктов гликирования, которые инициируют оксидативный стресс, воспаление остеобластов, остеокластов. Кроме того, в связи с глюкозурией возникает гиперкальциурия и гипермагниурия, в результате чего в сыворотке крови уровни кальция и магния снижаются и запускается механизм компенсаторного повышения уровня ПТГ, развивается вторичный гиперпаратиреоз [7].

Таким образом, пациенты с СД являются группой риска развития МКН и их осложнений и нуждаются в регулярном исследовании уровней кальция, фосфора. К сожалению, показатели кальция и фосфора не входят в рутинный биохимический анализ крови, поэтому в целях пилотных программ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проводится скрининговые исследования, в том числе с использованием мобильного диабетического центра.

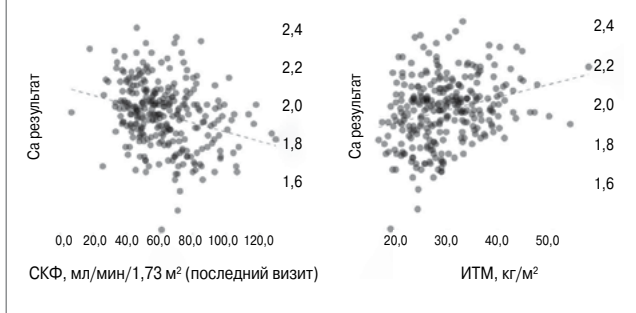
**Цель исследования** – оценить уровень кальция сыворотки крови и его корреляционные связи с параметрами углеводного обмена, индексом массы тела (ИМТ) и функцией почек у пациентов с СД 1 и 2.

#### Материалы и методы

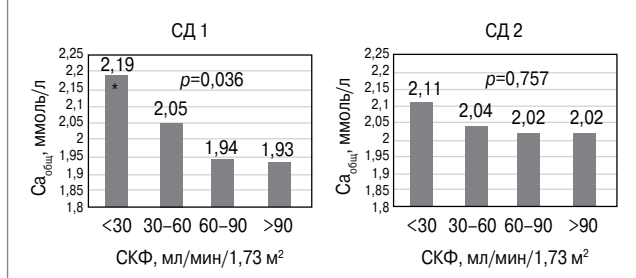
С 2002 г. осуществляется системный клинико-эпидемиологический мониторинг СД в РФ посредством контрольных эпидемиологических выездов мобильного медицинского центра (Диамодуль) в субъекты РФ. Эти выезды имеют важнейшее значение как наиболее эффективный инструмент выявления фактических показателей качества компенсации СД и оценки распространенности диабетических осложнений [8–10]. Общий объем исследований в Диамодуле соответствует стандарту обследования, направленного на оценку контроля углеводного обмена и состояния всех органов-мишеней при СД и раннюю диагностику диабетических осложнений согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [11]. Статья посвящена оценке уровня кальциемии у взрослых пациентов с СД 1 и 2 с учетом стадии поражения почек и ИМТ.

В 2019 г. в Воронежской области в рутинное обследование пациентов в Диамодуле дополнительно было включено исследование общего кальция (Ca<sub>общ</sub>) сыворотки крови. Обследованы 294 пациента с СД 1 (n=154) и СД 2 (n=140), пациенты представлены случайной выборкой из базы данных регионального сегмента регистра СД, меди-

**Рис. 1. Корреляционный анализ уровня кальция крови с показателями СКФ ( $p < 0,05$ ,  $r = -0,3$ , справа), с ИМТ ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,26$ , слева) у пациентов с СД 1 и 2.**



**Рис. 2. Анализ уровня кальциемии в зависимости от уровня СКФ при СД 1 и 2.**



ана длительности СД 1 составила 17,5 года, СД 2 – 13 лет. Обследование в мобильном медицинском центре включало: оценку антропометрических данных (рост, масса тела, ИМТ), биохимическое исследование липидного спектра крови и уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ-ЕП), альбуминурии (АУ) и соотношения альбумин/креатинин (А/Кр) в разовой порции мочи, уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), артериального давления, электрокардиографию, консультацию кардиолога, офтальмолога, специалиста кабинета «Диабетическая стопа», диabetолога. Исследование всех биохимических показателей выполнялось с помощью коммерческих наборов на биохимическом экспресс-анализаторе Spotchem EZ ArkraySP-4430. Гипокальциемия определялась как уровень кальция в сыворотке крови менее 2,15 ммоль/л в соответствии с референсным диапазоном при данном методе измерения 2,15–2,55 ммоль/л. Определение  $HbA_{1c}$ , АУ и А/Кр выполнялось иммунохимическим методом на анализаторе DCA Vantage. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в обследовании в Диамодуле.

Анализ сформированных данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica v.13.3 (TIBCO Software Inc., США) и программы Wizard версии 1.9.42 (267). Результаты представлены в виде медиан и квартилей [25; 75], массовой доли (%),  $n$  – объем анализируемой группы, уровень достоверности рассчитывался с помощью  $U$ -критерия Манна-Уитни, принят как  $p < 0,05$ . Учитывая ненормальное распределение, применялся корреляционный анализ по Спирмену.

Протокол исследования №20 от 14.12.2016 был рассмотрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», принято положительное решение.

## Результаты

По результатам скринингового обследования выявлено, что гипокальциемия – уровень  $Ca_{общ}$  менее 2,15 ммоль/л – отмечена у большинства пациентов с СД, обследованных в

Диамодуле: у 136 (88,3%) из 154 пациентов с СД 1 и 104 (73,6%) из 140 пациентов с СД 2. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Выборка пациентов с СД 1 состояла на 42,2% из мужчин, медиана возраста – 41,0 года при длительности СД 17,5 года, уровень  $HbA_{1c}$  у данных пациентов составил 8,7%. Медиана уровня  $Ca_{общ}$  в сыворотке – 1,96 ммоль/л, референсные показатели данного метода исследования 2,15–2,55 ммоль/л. Таким образом, была выявлена высокая распространенность гипокальциемии у пациентов с СД 1 (88,3%) при пилотном скрининговом исследовании. Стоит отметить, что большинство пациентов были с сохранной функцией почек: у 69,5% из них уровень СКФ > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, медиана СКФ составила 69,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, медиана уровня АУ и значения соотношения А/Кр соответствовали нормальным значениям (см. табл. 1).

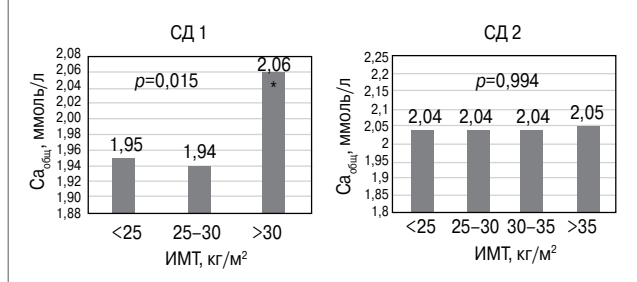
Выборка пациентов с СД 2 состояла преимущественно из лиц женского пола (70,7%), медиана возраста – 65,0 года с длительностью СД 13 лет, медиана  $HbA_{1c}$  – 8,3%. Гипокальциемия выявлена у 73,6% пациентов, при этом медиана уровня  $Ca_{общ}$  у пациентов с СД 2 была статистически значимо выше, чем у пациентов с СД 1, и составила 2,04 ммоль/л. Однако в когорте пациентов с СД 2, напротив, наблюдалась высокая распространенность ХБП: снижение уровня СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлено у 75% пациентов, медиана СКФ составила 50,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при нормальных показателях АУ и соотношения А/Кр, что указывает на преимущественно нормоальбуминурический фенотип развития ХБП при СД 2 в данной выборке пациентов (см. табл. 1).

Для оценки факторов, оказывающих влияние на уровень кальциемии, мы провели корреляционный анализ: выявлено наличие умеренной обратной связи между уровнем кальция и показателями СКФ ( $r = -0,3$ ,  $p < 0,05$ ) и прямой положительной связи с ИМТ ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,05$ ); рис. 1.

Мы также провели субанализ уровня кальциемии в зависимости от степени снижения фильтрационной функции почек, распределив пациентов с СД 1 и 2 на 4 группы по уровню СКФ: менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 60–90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и более 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (рис. 2). Было выявлено, что при СД 1 уровень кальция достоверно различался между 4 группами ( $p = 0,036$ ) при попарном сравнении с подгруппами СКФ 60–90 и более 90. При этом наиболее высокие значения кальция отмечались у пациентов с выраженной ХБП стадий 4–5 (СКФ < 30,  $n = 3$ ), что не является парадоксальным, поскольку они находились на патогенетической терапии по коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена, и, напротив, у пациентов без ХБП и ХБП 3 стадии уровни кальция были низким и достоверно не различались. При СД 2 статистически значимых различий кальция по уровню СКФ не выявлено ( $p = 0,757$ ), во всех подгруппах значения соответствовали гипокальциемии (см. рис. 2). Таким образом, при наличии влияния СКФ на показатели кальция фактор снижения СКФ не является определяющим, поскольку гипокальциемия выражена и у пациентов с нормальными показателями функции почек.

Исходя из поставленных целей был также проведен анализ уровня кальциемии в зависимости от метаболического статуса пациентов с СД, а именно с наличием избыточного веса или ожирения. При оценке взаимосвязи уровня кальция сыворотки крови с ИМТ было выявлено, что у большинства (48,7%) пациентов с СД 1 отмечалась нормальная масса тела, избыточная – у 39,0%, ожирение – у 11,3% пациентов, медиана ИМТ – 25,5 кг/м<sup>2</sup>, при СД 2 ожирение установлено у 71,4% пациентов, медиана ИМТ – 33,2 кг/м<sup>2</sup> (см. табл. 1). При выполнении субанализа уровня кальциемии в зависимости от ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, 25–30 кг/м<sup>2</sup>, 30–35 кг/м<sup>2</sup>, > 35 кг/м<sup>2</sup> (рис. 3) было выявлено, что при СД 1



**Рис. 3. Анализа уровня кальциемии в зависимости от значения ИМТ при СД 1 и 2.**

более высокие показатели кальция (2,06 ммоль/л) отмечались в группе с ожирением (ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>), различия с группой с нормальной массой тела были статистически значимы ( $p=0,015$ ), однако во всех группах уровень кальция соответствовал гипокальциемии. При СД 2 статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p=0,994$ ), и аналогично СД 1 во всех подгруппах значения соответствовали гипокальциемии (см. рис. 3). Показатели липидного обмена (общий холестерин, липопротеины низкой – ЛПНП – и высокой – ЛПВП – плотности, триглицериды) у обследованных пациентов с СД соответствовали типичным атерогенным нарушениям с нецелевым уровнем ЛПНП (см. табл. 1).

### Обсуждение

СД характеризуется множественными факторами риска развития нарушений фосфорно-кальциевого обмена, в том числе снижением фильтрационной функции почек, дефицитом витамина D, нарушением алиментарного поступления кальция и его абсорбцией у данной категории пациентов. При этом ХБП оказывает существенное влияние на гомеостаз фосфора и кальция и способствует развитию МКН, гипокальциемии и гиперфосфатемии. Значимость МКН не ограничивается нарушениями только костного метаболизма. В настоящее время широко обсуждаются внекостные проявления, такие как сосудистая кальцификация, анемия, артериальная гипертензия, повышающие риски смертности пациентов с ХБП и СД [12]. К сожалению, в настоящее время не определено точное значение уровня СКФ, при котором развивается снижение уровня кальция в плазме крови у пациентов с СД, которое бы могло стать ориентиром для начала планового мониторинга.

Известно, что гипокальциемия чаще встречается у пациентов с выраженными стадиями ХБП, где имеются значительные изменения в уровнях 25- и 1,25-гидрокси-витамина D, ПТГ, FGF23 и фосфора, так как снижение сыровоточного кальция стимулирует секрецию ПТГ посредством инактивации кальций-чувствительного рецептора (CASR) на главных клетках ОЩЖ [6]. В нашей работе было показано, что даже при сохранной функции почек у пациентов с СД 1 и 2 отмечается выраженная гипокальциемия. По результатам исследования Е.А. Хантаковой и соавт., включившего 235 мужчин с СД 1, из которых 101 (43%) имели диабетическое поражение почек, снижение Ca<sub>общ</sub> до уровня гипокальциемии было выявлено только на стадии 5 ХБП, у пациентов с ХБП 1–4 стадий уровень кальция соответствовал нормальным значениям и не различался между группами [13].

В другом исследовании на выборке пациентов с СД 1 ( $n=210$ , средний возраст – 33,5 года, длительность заболевания – 14 лет) и контрольной группой без диабета ( $n=77$ ) было показано достоверное снижение уровней Ca<sub>общ</sub> и ионизированного кальция у пациентов с СД 1, гипокальциемия была выявлена у 50,6% пациентов с СД 1 [14]. Одним из основных факторов развития гипокальциемии, независимо от диабетического статуса, авторы считают низкое

потребление кальция с продуктами питания в обеих группах пациентов: только 26,7% человек контрольной группы и 12,6% пациентов с СД употребляли с пищей достаточное количество кальция. Эта гипотеза представляется нам наиболее вероятной. Так, отсутствие различий по уровню кальция между подгруппами СКФ и ИМТ при наличии значимых корреляционных связей может быть обусловлено его низкими показателями во всех группах, что, вероятно, связано с алиментарным дефицитом кальция. Однако в нашем исследовании не оценивался статус питания пациентов, что является лимитирующим фактором.

Одним из самых социально значимых, инвалидизирующих последствий МКН являются переломы. Так, при СД 2 риск переломов конечностей увеличивается на 50–80% [15]. По данным метаанализа, проведенного V. Shah и соавт., включавшего 140 тыс. пациентов с переломами, выявлено, что риск развития любого перелома при СД 1 в 3,16 раза выше, чем у лиц без СД, а у женщин с СД 1 риск перелома бедра выше в 5,19 раза по сравнению с женщинами без СД [16]. Кроме того, у пациентов с СД 1 переломы бедра развиваются на 10–15 лет раньше, чем в популяции без СД [17].

У пациентов с СД 2 в метаанализе при оценке относительного риска (ОР) переломов бедра было выявлено, что у мужчин риск выше в 2,8 раза, у женщин – в 2,1 раза [18]. Таким образом, СД признан одним из наиболее значимых предикторов переломов при СД в трудоспособном возрасте как у мужчин (ОР 2,38), так и у женщин (ОР 1,87) [19]. Эти данные подтверждаются результатами исследования, проведенного в отделении остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», выявившего, что распространенность низкотравматичных переломов среди пациентов с СД 2 составляет 69,6% [20]. Приведенные факты подчеркивают актуальность профилактики МКН у пациентов с СД для предупреждения инвалидизации по причине переломов.

По данным литературы, гипокальциемия прогрессирует по мере снижения СКФ и чаще диагностируется у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП [6, 13]. В проведенном нами исследовании получены данные о наличии обратной корреляции между уровнем СКФ и кальция, что подтверждает взаимосвязь этих показателей. Большинство (51,9%) пациентов с СД 1 имели нормальную функцию почек (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); см. табл. 1; большая часть (73,4%) пациентов с СД 2 имели стадию 3 ХБП (30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Однако при СД 1 более высокие значения кальция отмечались именно у пациентов с выраженной ХБП, этот факт можно объяснить спецификой данной выборки, поскольку все пациенты с СКФ<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $n=3$ ) получали патогенетическую терапию по коррекции МКН (препараты кальция, витамина D и др.). Также можно предположить, что гипокальциемия на начальных стадиях ХБП является сигнальным, пусковым механизмом для компенсаторной работы ОЩЖ, и именно поэтому при снижении СКФ уровень кальция может повышаться.

Ожирение является фактором риска развития гипокальциемии. По данным исследования, проведенного Палестинским центром здравоохранения, включавшего 291 пациента с СД 2, была выявлена значительная связь более низкого уровня кальция с абдоминальным ожирением. Снижение уровня кальция авторы объясняли усугублением дефицита витамина D при ожирении [21]. В нашем исследовании выявлено наличие прямой корреляционной связи между ИМТ и уровнем кальция, при этом установлено, что вне зависимости от массы тела пациентов показатели уровня кальция соответствовали гипокальциемии при обоих типах СД.

Таким образом, при наличии патогенетической связи уровня кальция с СКФ и ИМТ они не являются превалирующими факторами развития гипокальциемии. И это представляет значительный интерес, поскольку ключевым

результатом нашего исследования является высокая распространенность гипокальциемии у подавляющего большинства пациентов с СД (88,3% при СД 1 и 73,6% при СД 2), которая выявляется именно при сплошной оценке уровня кальция у 100% выборки, даже при нормальной массе тела и отсутствии значимого снижения СКФ, что может указывать на дополнительные факторы риска в данной группе и требует более раннего скрининга нарушений.

По результатам проведенного исследования рекомендуется включение оценки уровня кальция крови в перечень стандартного клинического обследования пациентов с СД 1 и 2, которые могут быть отнесены к группе высокого риска гипокальциемии. Мониторинг нарушений показан с целью назначения патогенетической терапии и профилактики осложнений МКН, сопряженных с возможной инвалидизацией вследствие развития переломов. Необходимо проведение дополнительных исследований, включающих более полный спектр маркеров МКН, расширенное лабораторное исследование и денситометрию с расчетом трабекулярного костного индекса, что позволит расширить оценку патогенетических механизмов МКН при СД.

### Ограничения исследования

Уровни ПТГ, 25(ОН)D, фосфора в крови в данном исследовании не оценивались, следовательно, невозможно составить полную картину минерального обмена. Необходимо проведение более широкомасштабных исследований.

### Заключение

По результатам проведенного скринингового исследования выявлена высокая распространенность гипокальциемии среди пациентов с СД, более выраженная при СД 1. При наличии корреляционной связи показателей кальция с СКФ и ИМТ высокая частота гипокальциемии отмечалась у больных СД даже при отсутствии снижения СКФ и нормальной массе тела, что может указывать на дополнительные факторы риска у данной категории пациентов. Поскольку оценка уровня кальциемии не входит в перечень стандартного клинического обследования, рекомендуется ее включение и проведение регулярного скрининга в группах риска, к которым относятся пациенты с СД. Для анализа факторов необходимо проведение более широкомасштабных исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Источник финансирования.** Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации АААА-А19-119060690023-7.

**Вклад авторов.** О.К. Викулова, А.В. Железнякова, А.А. Серков – участие в выездах Диамобили в регионы, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; В.Л. Володичева – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; А.К. Еремкина, О.К. Викулова, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева – финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Author contributions.** O.K. Vikulova, A.V. Zheleznyakova, A.A. Serkov participated in Diamobile's trips to the regions, analyzed and interpreted the research results, took part in writing the text of the article; V.L. Volodicheva analyzed and interpreted the research results, took part in writing the text of the article; A.K. Eremkina, O.K. Vikulova, M.V. Shestakova, N.G. Mokrysheva conducted a final analysis of results and edited the text of manuscript. All authors

made significant contributions to the research and preparation of the article, read and approved the submitted version.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Елене Анатольевне Ждановой – главному диabetологу Воронежской области, Ларисе Петровне Колимбет – заведующей областным диabetологическим центром Воронежской области, Галине Матвеевне Панюшкиной – главному внештатному эндокринологу Воронежской области, Анне Петровне Вольнкиной – главному специалисту – эндокринологу по г. Воронежу, а также всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам, регистраторам данных), принимавшим участие в работе мобильного медицинского центра Диамобиль в субъекте РФ.

**Acknowledgments.** The authors thank Elena Anatolyevna Zhdanova, the chief diabetologist of the Voronezh region; Larisa Petrovna Kolimbet, the head of the regional diabetological center of the Voronezh region; Galina Matveevna Panyushkina, the chief freelance endocrinologist of the Voronezh region; Anna Petrovna Volynkina, the head endocrinologist of Voronezh city, as well as all specialists (doctors, nurses, data loggers) who took part in the work of the Diamobil mobile medical center in the constituent territory of the Russian Federation.

### Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(25):4-61 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(25):4-61 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12208
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4-13 [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(10):4-13 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000364
3. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018;21(3):160-9 [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):160-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM9687
4. Ермоленко В.М., Ветчинникова О.Н., Волгина Г.В., и др. Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек. Национальные рекомендации. 2015 [Ermolenko VM, Vetchinnikova ON, Volgina GV, et al. Mineral'nye i kostnye narusheniia pri khronicheskoi bolezni почек. *Natsional'nye rekomendatsii*. 2015 (in Russian)].
5. Moldovan D, Rusu C, Kacso IM, et al. Mineral and bone disorders, morbidity and mortality in end-stage renal failure patients on chronic dialysis. *Clujul Med*. 2016;89(1):94-103. DOI:10.15386/cjmed-515
6. Seifert ME, Hruska KA. The Kidney-Vascular-Bone Axis in the Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder. *Transplantation*. 2016;100(3):497-505. DOI:10.1097/TP.0000000000000903
7. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia*. 2017;60:1163-9. DOI:10.1007/s00125-017-4269-4
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». *Сахарный диабет*. 2013;16(25):1-48 [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov Yul, et al. Federal targeted programme "Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007–2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(25):1-48 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-3879
9. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., и др. Динамический анализ состояния углеводного обмена в субъектах Российской Федерации по данным мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2020;23(2):104-12 [Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, et al. Dynamic analysis of glycaemic control parameters in the regions of Russia according to the data of the mobile medical centre (Diamodul) and Federal Diabetes Register. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):104-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12327
10. Железнякова А.В., Викулова О.К., Серков А.А., и др. Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в регионах России. *Consilium Medicum*. 2020;22(10): 39-44 [Zheleznyakova AV, Vikulova OK, Serkov AA, et al. Dynamic monitoring of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus according to mobile medical center (Diamodule) in the regions of Russia. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):39-44 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.10.200323

11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 9. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1-144 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1-144 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM221S1
12. Бирагова М.С., Грачева С.А., Мартынов С.А. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. *Сахарный диабет*. 2012;15(4):74-80 [Biragova MS, Gracheva SA, Martynov SA. Compromised calcium and phosphorus metabolism in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Mellitus*. 2012;15(4):74-80 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-5542
13. Хантакова Е.А., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Анализ фосфорно-кальциевого обмена и функции паращитовидных желез у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2013;16(4):33-7 [Khantakova EA, Khamnueva LYu, Orlova GM. Analysis of the calcium-phosphorus metabolism and function of the parathyroid glands in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(4):33-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM2013433-37
14. Шепелькевич А.П. Состояние показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Военная медицина*. 2012;25:93-102 [Shepel'kevich AP. Sostoianie pokazatelei fosforno-kal'tsievogo обмена u patsientov s sakharnym diabetom 1-go tipa. *Voennaia meditsina*. 2012;25:93-102 (in Russian)].
15. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of Fracture in Women with Type 2 Diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocr Metab*. 2006;91(9):3404-10. DOI:10.1210/jc.2006-0614
16. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med*. 2015;32:1134-42.
17. Weber DR, Haynes K, Leonard MB, et al. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care*. 2015;38:1913-20.
18. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166:495-505.
19. Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, et al. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int*. 2006;17:1065-77.
20. Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Переломы костей при сахарном диабете 2 типа: распространенность и факторы риска. *Сахарный диабет*. 2016;19(5):359-65 [Ialochkina TO, Belaia ZheE, Rozhinskaja LJa, et al. Perelomy kostei pri sakharnom diabete 2 tipa: rasprostranennost' i faktory riska. *Sakharnyi diabet*. 2016;19(5):359-65 (in Russian)].
21. Shahwan MJ, Khattab MH, Jairoun AA. Association of Serum Calcium Level with Waist Circumference and Other Biochemical Health-care Predictors among Patients with Type 2 Diabetes. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(3):292-8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

