

На правах рукописи

ЛОГВИНОВА ОКСАНА ВИКТОРОВНА

**ЭНДОГЕННЫЕ ПЕПТИДНЫЕ БИОРЕГУЛЯТОРЫ ПИЩЕВОГО
ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОМ
ОЖИРЕНИИ**

14.01.02 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

МОСКВА

2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: **Трошина Екатерина Анатольевна**
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Мисникова Инна Владимировна**,
доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Погожева Алла Владимировна,
доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.126.01 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России или на сайте www.endocrincentr.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук

Платонова Надежда Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

За последние 30 лет распространенность ожирения на территории Европы возросла втрое, при этом в ряде европейских стран доля пациентов с ожирением составляет более 20% [Yumuk V. et al., 2015; Hauner H. et al., 2016; Dedov I. et al., 2016]. Подавляющее большинство новых случаев в структуре заболеваемости - это случаи экзогенно-конституционального (первичного, алиментарного) ожирения - хронического заболевания, гетерогенного по своей этиологии и клиническим проявлениям, прогрессирующего при естественном течении и характеризующегося избыточным отложением жировой массы вследствие энергетического дисбаланса между поступлением и расходом энергии в сочетании с определенной генетической предрасположенностью [Дедов И.И. и соавт., 2018].

Экзогенно-конституциональное ожирение сложно классифицировать как истинную эндокринопатию: оно не имеет специфического гормонального маркера, оценка которого требовалась бы для установления диагноза. Исследование уровня некоторых гормонов у пациентов с ожирением должно проводиться с учетом жалоб, анамнеза и клинических проявлений с целью дифференциальной диагностики со вторичными формами, а также в связи с более высокой встречаемостью ряда эндокринных заболеваний как сопутствующей патологии в данной популяции [Романцова Т.И., 2018; Michalaki M. et al., 2006].

В то же время, энергетический обмен, пищевое поведение (ПП) и, в конечном счете, масса тела регулируются большим количеством центральных и периферических модуляторов, основными представителями которых являются нейромедиаторы и гормоны ядер гипоталамуса, выделяемые жировой тканью адипокины, гормоны и пептиды, синтезируемые в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), в том числе инкретины. Особенности секреции и роль данных модуляторов продолжают изучаться в рамках научных работ, в рутинной же практике исследование уровней большинства из этих гормонов не проводится, не установлена рациональность их определения для выбора тактики лечения и/или введения дополнительных критериев его эффективности в динамике с точки зрения оценки регуляции ПП [Heymfield S.B. et al., 2017].

Вопрос поиска эффективных методов лечения ожирения продолжает оставаться открытым. Последним из зарегистрированных для лечения ожирения препаратов на территории Российской Федерации является агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутид в суточной дозе 3,0 мг. Данный препарат имеет доказанную эффективность и безопасность и представляется перспективным подходом к коррекции пищевого поведения при ожирении, в том числе в сочетании с коморбидными состояниями [Pi-Sunyer X. et al., 2015].

Известно, что прогностическим фактором снижения исходного веса на 10% и более к 56 неделе терапии является его снижение на 5% и более через 16 недель применения лираглутида [Blüher M. et al., 2015]. Также имеются данные, что около одной трети пациентов не достигают клинически значимого снижения массы тела, в связи с чем производится отмена препарата [Pi-Sunyer X. et al., 2015]. Предикторы «раннего ответа» через 16 недель лечения лираглутидом на текущий момент не установлены. Таким образом, часть пациентов в течение не менее чем 16 недель получают терапию, которая впоследствии все же будет отменена в связи с отсутствием клинически значимого вес-снижающего эффекта. Учитывая высокую стоимость лечения лираглутидом, с одной стороны, и необходимость минимизации возможных побочных реакций (в том числе без достижения целевого снижения веса), с другой, возникает необходимость поиска предикторов «раннего ответа» на терапию, что позволит усовершенствовать и персонализировать алгоритмы лечения ожирения.

Цель работы

Изучить влияние различных методов снижения массы тела на динамику уровней эндогенных пептидных биорегуляторов пищевого поведения и их значение в прогнозировании эффективности комплексной терапии экзогенно-конституционального ожирения.

Задачи исследования

1. Оценить уровни эндогенных пептидных биорегуляторов и характеристики пищевого поведения у пациентов с ожирением и здоровых лиц.
2. Исследовать и сравнить динамику уровней лептина, грелина, обестатина и ГПП-1 у пациентов с ожирением на фоне базовой и комплексной терапии заболевания.
3. Изучить и сопоставить динамику выраженности нарушений пищевого поведения у пациентов с ожирением на фоне базовой и комплексной терапии.
4. Выявить возможные предикторы и разработать способ прогнозирования эффективности комплексной терапии экзогенно-конституционального ожирения с использованием лираглутида.

Научная новизна

Впервые в России исследованы возможные предикторы клинически значимого снижения массы тела (в том числе уровни эндогенных пептидных биорегуляторов и характеристики пищевого поведения) в рамках комплексного лечения, включающего лираглутид, у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением без сахарного диабета 2 типа.

Впервые разработана математическая модель для прогнозирования вероятности эффективности комплексной терапии ожирения с использованием агониста рецепторов

глюкагоноподобного пептида-1, реализованная в виде калькулятора в MS Excel, доступного онлайн.

В данной научно-исследовательской работе впервые в России была определена отрезная точка для уровня обестатина плазмы, позволяющая интерпретировать показатели пациентов с ожирением и нормальным индексом массы тела (ИМТ).

Практическая значимость

Разработан онлайн-калькулятор, позволяющий рассчитать и оценить вероятность эффективности комплексной терапии ожирения с использованием агониста рецепторов ГПП-1 лираглутида, и, следовательно, персонализировать алгоритмы лечения данного заболевания.

Подтверждена эффективность комбинированной терапии ожирения с использованием агониста рецепторов ГПП-1 лираглутида в реальной клинической практике независимо от исходно выявляемого типа пищевого поведения у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением и здоровых лиц различается базальная секреция лептина, грелина и обестатина и отсутствуют различия в базальной секреции глюкагоноподобного пептида-1.
2. Большинство пациентов с ожирением имеют нарушения пищевого поведения, наиболее выраженным из которых является эмоциогенный тип.
3. Комплексная терапия экзогенно-конституционального ожирения, включающая агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид, способствует снижению уровня лептина, при этом не оказывая существенного влияния на базальные уровни грелина, обестатина и глюкагоноподобного пептида-1.
4. Предложенная математическая модель, реализованная в виде онлайн-калькулятора и включающая исходную массу тела и уровень активного грелина плазмы пациента, прогнозирует вероятность эффективности комплексной терапии ожирения с использованием агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида с прогностической ценностью положительного результата 80% [60%; 95%] и чувствительностью 86% [65%; 97%].

Апробация работы

Официальная апробация диссертационной работы проведена на межкафедральном заседании сотрудников кафедр эндокринологии, диабетологии и диетологии, детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования и научных сотрудников клинических и лабораторных подразделений ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России 8 ноября 2019 года.

Результаты работы представлены на 24-м и 26-м Европейских конгрессах по ожирению в г. Порту (Португалия) в 2017 году и в г. Глазго (Великобритания) в 2019 году, на конференции Европейского общества молодых эндокринологов в г. Порту в 2017 году и на VIII Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием: «Сахарный диабет – пандемия XXI века» в г. Москва в 2018 году.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 98 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 рисунками и 21 таблицей, состоит из введения, 4 основных глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 12 отечественных и 129 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 82 человека: 42 пациента с установленным диагнозом экзогенно-конституционального ожирения и 40 здоровых участников с ИМТ в пределах 18,5 – 24,99 кг/м². Пациенты с ожирением проходили обследование в отделе терапевтической эндокринологии (руководитель - д.м.н., проф., член-корр. РАН Трошина Е.А.) или обращались в консультативно-диагностический центр (руководитель - д.м.н., проф. Волеводз Н.Н.) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 2016 по 2018 гг. Набор здоровых добровольцев также осуществлялся в указанном учреждении. Использовался сплошной способ формирования выборки. Выборка не может считаться репрезентативной в достаточной степени, что связано с довольно жесткими критериями исключения, диктуемыми как противопоказаниями применяемого в исследовании препарата, так и желанием исследователя минимизировать количество факторов, потенциально влияющих на уровень эндогенных пептидных биорегуляторов и/или пищевое поведение.

Критерии включения в исследование для пациентов с ожирением: возраст: 18 - 65 лет включительно, экзогенно-конституциональное ожирение с ИМТ от 30,0 кг/м² и более длительностью более 1 года, отсутствие клинически значимого снижения массы тела (5% и более) за последние 3 месяца до даты включения в исследование, подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании, проведение обследования и лечения.

Критерии исключения для пациентов с ожирением: период беременности и лактации, фармакотерапия ожирения (в т.ч. в течение предшествующих 3 месяцев), употребление менее 800 ккал в сутки на момент включения в исследование, использование на момент включения препаратов, которые могут привести к изменению массы тела или влиять на пищевое поведение, сахарный диабет и выявленные до включения в исследование нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе, прием сахароснижающих, гиполипидемических средств, психические заболевания, суицидальные мысли, лекарственная, алкогольная и наркотическая зависимость, нарушения функции почек и печени средней и тяжелой степеней, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, онкологические заболевания у пациента, в том числе медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), МРЩЖ в семейном анамнезе, синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа, воспалительные заболевания кишечника и парез желудка, декомпенсация хронических заболеваний на момент включения, отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии включения для группы здоровых лиц: возраст: 18 - 44 года включительно, ИМТ в пределах 18,5 – 24,99 кг/м², окружность талии (ОТ) менее 80 см у женщин и менее 94 см у мужчин, подписание информированного согласия на участие в исследовании и проведение обследования.

Критерии исключения для группы здоровых лиц: период беременности и лактации, употребление менее 800 ккал в сутки на момент включения в исследование, психические заболевания, суицидальные мысли, лекарственная, алкогольная и наркотическая зависимость, наличие любых острых либо декомпенсация хронических заболеваний на момент включения в исследование, использование препаратов, которые могут привести к изменению массы тела или влиять на пищевое поведение, отказ пациента от участия в исследовании.

Первая часть исследования являлась одномоментной и включала в себя здоровых добровольцев и лиц с ожирением. Проводилась оценка антропометрических параметров, клинико-лабораторное обследование, анкетирование, набор и заморозка образцов крови для определения уровней эндогенных пептидных биорегуляторов пищевого поведения. Вторая часть исследования являлась проспективной и включала только пациентов с ожирением. Они были разделены на 2 когорты сопоставимые по полу, возрасту и ИМТ: 1 группа - пациенты, которым в качестве терапии ожирения были даны стандартные рекомендации по коррекции рациона питания и физической активности (модификация образа жизни) [Дедов И.И. и соавт., 2018; Delhanty P.J. et al., 2013], что было обозначено нами как «базовая терапия» (БТ); 2 группа - пациенты, которым в дополнение к вышеуказанным рекомендациям, была назначена терапия лираглутидом (БТ + лираглутид).

Инъекции лираглутида проводились согласно официальной инструкции 1 раз в сутки, стартовая доза составляла 0,6 мг. Всем пациентам было рекомендовано осуществлять инъекции подкожно в область живота в первой половине дня. Далее проводилась эскалация дозы на 0,6 мг еженедельно до достижения 3,0 мг в сутки. В среднем на эскалацию уходило 4 недели. Затем участники осуществляли инъекции в дозе 3,0 мг в течение 3 месяцев.

Таким образом, общий срок наблюдения составил 3 месяца в группе модификации образа жизни и 4 месяца в группе БТ+лираглутид. Согласно клиническим рекомендациям по лечению ожирения и инструкции препарата, первичная оценка эффекта должна проводиться спустя 12 недель терапии в дозе 3,0 мг. Если снижение массы тела составит 5% и более, оно признается клинически значимым и применение препарата может быть продолжено [Yumuk V. et al., 2015]. Хотя терапевтическая доза для лечения ожирения составляет 3,0 мг в сутки, пациенты могут снижать вес в период эскалации дозы. В связи с различиями по общему сроку наблюдения в группах и предположением, а также данными наиболее крупного исследования по лираглутиду 3,0 мг [Pi-Sunyer X. et al., 2015] о линейной динамике изменения массы тела, нами был смоделирован предполагаемый результат в группе базовой терапии, если бы срок лечения в ней составлял 4 месяца.

В рамках заключительного визита производилась повторная оценка антропометрических параметров, клинико-лабораторное обследование, анкетирование, заморозка образцов крови для определения грелина, обестатина, ГПП-1 и лептина. Определение уровней эндогенных пептидных биорегуляторов ПП было ретроспективным, что связано с особенностями использования наборов реагентов (большинство не определяются в рутинной практике, в связи с чем имелаась необходимость одномоментной постановки большого количества проб).

На этапе разработки дизайна проспективной части планировалась рандомизация пациентов, но при практической реализации она оказалась сложной к выполнению. Это связано с тем, что лираглутид обладает довольно высокой стоимостью, и, при попадании пациента в группу комплексной терапии, некоторые лица отказывались от участия по финансовым причинам. Кроме того, часть пациентов не готова была получать терапию из-за инъекционного способа введения. В этой связи исследование было открытым.

Клиническое обследование

Масса тела определялась в утреннее время в состоянии натощак на электронных весах (HL120, Avere-Berkel, Великобритания) с точностью до 0,1 кг. Рост определялся с помощью ростомера. ИМТ рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела(кг)}/\text{рост(м}^2\text{)}$. Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения ИМТ интерпретировался как: 16,0 - 18,5 кг/м² - недостаточная масса тела; 18,5 - 24,99 кг/м² - норма; 25,0 - 29,99 кг/м² - избыточная масса тела; 30,0 - 34,99 кг/м² - ожирение I степени; 35,0 - 39,99 кг/м² - ожирение II степени; $\geq 40,0$ кг/м² -

ожирение III степени. Измерение ОТ осуществлялось на уровне средней точки между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней части гребня подвздошной кости. $ОТ \geq 80$ см у женщин и ≥ 94 см у мужчин расценивалась как висцеральное ожирение.

Лабораторные методы обследования

Лабораторные исследования проводились в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лабораторией – к.м.н. Никанкина Л.В.). Забор крови производился в вакуумные пробирки с инертным гелем и этилендиаминтетрауксусной кислотой из кубитальной вены утром в период с 08:00 до 10:00 в состоянии натощак. Полученные пробы центрифугировались не позднее чем через 15 минут после забора при температуре 4°C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут и затем поступали в работу. Биохимические показатели и уровень инсулина определялись в день взятия крови. Образцы сыворотки и плазмы для определения уровней лептина, грелина, обестатина и ГПП-1 подлежали временной заморозке в микропробирках при температуре -80°C . В микропробирки, содержащие плазму для определения уровня грелина, сразу после центрифугирования добавлялся консервант – 1 ммоль/л соляной кислоты в количестве 1/10 от общего объема плазмы.

Из биохимических показателей крови оценивались: глюкоза, общий холестерин сыворотки (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (хЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (хЛПВП), триглицериды (ТГ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), мочева кислота, креатинин, калий, натрий, общий кальций на автоматическом анализаторе «Architect c8000» («Abbott Laboratories», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Определение гликированного гемоглобина (у лиц с ожирением) осуществлялось в капиллярной крови с использованием автоматического анализатора D10 (Bio-Rad Laboratories, США) и набора того же производителя по стандартной методике. Определение уровня инсулина проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария). Для косвенной оценки инсулинорезистентности использовался индекс Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА-IR), который рассчитывался по формуле: глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) \times инсулин (мкЕ/мл) / 22,5. Значение индекса НОМА-IR $< 2,7$ расценивалось как норма.

Уровни эндогенных пептидных биорегуляторов пищевого поведения в крови оценивались методом иммуноферментного анализа (ИФА), в том числе активного (ацилированного) грелина плазмы - с использованием наборов «Active Ghrelin ELISA Kit» (Sceti, Япония), обестатина плазмы – с наборами «Human Obestatin EIA» (Sceti), уровня ГПП-1 плазмы – с «GLP-1 EIA Kit» (Sceti), лептина сыворотки – с «Leptin ELISA» (Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада). Алгоритм определения эндогенных пептидных биорегуляторов ПП осуществлялся по инструкциям к наборам. Для грелина, обестатина и ГПП-1 в сопровождающих документах не были указаны

разработанные референсные диапазоны. Согласно инструкциям к наборам для определения лептина, лабораториям рекомендуется сбор данных и разработка собственных референсных интервалов, но приведены ожидаемые значения, которые составляют 3,7 – 11,1 нг/мл для худых женщин и 2,0 – 5,6 нг/мл для худых мужчин.

Специальные методы обследования

Исследование включало анкетирование с использованием голландского опросника пищевого поведения the Dutch Eating Behavior Questionnaire. В рамках опросника проводился скрининг на наличие нарушений ПП. Опросник включает 33 вопроса: 1-10 вопрос представляет шкалу ограничительного, 11-23 – эмоциогенного и 24-33 – экстернального ПП. Каждый вопрос имеет 5 вариантов ответа, которые оцениваются баллами по шкале от 1 до 5. Вопрос № 31 оценивается по шкале с обратными значениями. Для подсчета результата по каждой шкале ПП вычислялась сумма баллов, получившееся значение делили на количество вопросов. Для лиц без признаков нарушений ПП средние показатели ограничительного, эмоциогенного и экстернального типов должны составлять 2,4, 1,8 и 2,7 балла соответственно. Если у испытуемого получено большее значение по шкале, это может свидетельствовать о наличии у него нарушения ПП по указанному типу.

Статистический анализ результатов исследования

Статистическую обработку данных выполняли в программах Excel 2016 (Microsoft, USA), Statistica v. 13 (StatSoft, USA), IBM SPSS Statistics v25 (IBM, USA), GraphPad Prism v.8.0.1 (GraphPad Software, USA). Распределения количественных признаков представлены медианами и интерквартильными интервалами Me [Q1; Q3]. Для описания качественных переменных рассчитывали абсолютные и относительные частоты - n (%). Для сравнения групп использовались тесты Манна-Уитни (М-У), Вилкоксона, точный критерий Фишера (ТКФ). Анализ корреляционной связи между количественными переменными осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (КСп). Оптимальные пороговые значения для количественных параметров оценивали с помощью расчета операционной кривой теста (ROC). Влияние количественных предикторов на эффективность лечения оценивали с помощью метода логистической регрессии. Для оценки качества математической модели применялся критерий Хосмера-Лемешова, ее работоспособности – расчет операционных характеристик: чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов (ПЦПР и ПЦОР) и их 95% доверительных интервалов (ДИ) по методу Клоппера-Пирсона [Генов П.Г. и соавт., 2018; Реброва О.Ю., 2003].

Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$). Для коррекции проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. После применения поправки значения p в диапазоне между рассчитанными и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 82 лиц, включенных в исследование, 42 пациента имели экзогенно-конституциональное ожирение, из них 40,5% - первой, 35,7% - второй и 23,8% - третьей степени. Медиана возраста всех лиц, включенных в исследование, составила 30,00 [25,00; 39,00] лет. Группы были сопоставимы по полу ($p=0,459$, ТКФ) и статистически значимо отличались по массе тела и ИМТ ($p<0,001$, М-У), а также по возрасту ($p<0,001$, М-У), что было обусловлено критериями включения/исключения: в группу здоровых лиц включались таковые без острых и серьезных хронических заболеваний, желательно, не получающие никакой фармакотерапии, и, с другой стороны, особенностями места набора участников: в «НМИЦ эндокринологии», как правило, обращаются пациенты с наличием острых/декомпенсацией хронических заболеваний, в этой связи группа сравнения набиралась из штата сотрудников, в основном, молодого возраста. Общая характеристика групп с медианами лабораторных показателей представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ожирением и здоровых лиц

Признаки	Пациенты с ожирением (n = 42)	Здоровые добровольцы (n = 40)	p^{**} , тест Манна-Уитни***
Возраст, годы	39,00 [36,00; 48,00]*	25,00 [24,00; 26,50]	<0,001
Пол, ж, n (%)	29 (69%)	31 (78%)	0,459, ТКФ
Масса тела, кг	103,85 [91,50; 121,00]	56,75 [53,25; 59,50]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	36,35 [33,26; 39,89]	20,61 [19,63; 22,47]	<0,001
ОТ, см	109,00 [101,00; 119,00]	67,50 [64,50; 73,50]	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,35 [4,92; 5,60]	4,99 [4,73; 5,32]	0,002
Инсулин, мкЕ/мл	16,51 [11,38; 21,00]	8,71 [5,85; 11,42]	<0,001
НОМА-IR	3,91 [2,68; 5,37]	1,78 [1,28; 2,67]	<0,001
HbA _{1c} , %	5,50 [5,30; 5,80]	не определялся согласно дизайну	-
ОХС, ммоль/л	5,14 [4,58; 6,23]	4,67 [4,14; 5,22]	0,0028
хЛПНП, ммоль/л	3,34 [2,82; 4,14]	2,50 [2,15; 3,09]	<0,001
хЛПВП, ммоль/л	1,23 [1,00; 1,43]	1,78 [1,61; 2,04]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,31 [0,82; 1,88]	0,67 [0,59; 0,83]	<0,001
АЛТ, Ед/л	29,00 [21,00; 42,00]	13,00 [11,00; 19,00]	<0,001
АСТ, Ед/л	21,00 [19,00; 27,00]	17,5 [15,00; 20,00]	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	346,61 [297,33; 425,00]	235,67 [206,13; 285,08]	<0,001

ж – женщины;

*Для количественных признаков приводится медиана и интерквартильные интервалы - Me [Q1; Q3],

** Пороговый $P_0=0,0031$ (после применения поправки Бонферрони),

***В случаях использования других статистических тестов они дополнительно указаны.

Уровень глюкозы крови имел прямую корреляцию с величиной массы тела, ИМТ и ОТ ($p=0,005$, $r=0,689$; $p=0,008$, $r=0,654$ и $p=0,006$, $r=0,672$ соответственно, КСп). Выраженность и частота таких метаболических нарушений, как дислипидемия, гиперурикемия, а также число лиц с повышенным значением косвенного маркера инсулинорезистентности индекса НОМА-IR были статистически значимо выше в группе пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми лицами (см. табл. 1; табл. 2), что еще раз подтверждает взаимосвязь данных состояний с величиной ИМТ и ожирением, в частности.

Таблица 2. Частота метаболических нарушений в исследуемых группах

Показатели	Пациенты с ожирением (n = 42)	Здоровые добровольцы (n = 40)	p**, ТКФ
Висцеральное ожирение	42 (100%)*	0 (0%)	<0,001
Нарушенная гликемия натощак	3 (7%)	0 (0%)	0,241
Повышенный уровень инсулина натощак	4 (10%)	0 (0%)	0,303
НОМА-IR $\geq 2,7$	24 (57%)	2 (5%)	<0,001
Повышение HbA _{1c} $\geq 6,0$ %	7 (17%)	не определялся	-
Повышенный ОХС	19 (45%)	10 (25%)	0,067
Повышенный хЛПНП	29 (69%)	12 (30%)	<0,001
Снижение хЛПВП	11 (26%)	1 (3%)	0,003
Гипертриглицеридемия	13 (31%)	1 (3%)	<0,001
Повышение АЛТ	5 (12%)	0 (0%)	0,055
Повышение АСТ	6 (14%)	2 (5%)	0,265
Гиперурикемия	18 (43%)	0 (0%)	<0,001

* n (%)

** Пороговый $P_0=0,005$ (после применения поправки Бонферрони)

Уровни эндогенных пептидных биорегуляторов пищевого поведения у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением и здоровых лиц

Уровни всех эндогенных пептидных биорегуляторов пищевого поведения, определяемых в исследовании, оценивались в состоянии натощак (табл. 3).

Таблица 3. Секретция эндогенных пептидных биорегуляторов у пациентов с ожирением и здоровых лиц

Уровень пептидного биорегулятора	Пациенты с ожирением (n = 42)	Здоровые добровольцы (n = 40)	p**, тест Манна-Уитни
Грелин, фмоль/мл	6,21 [3,72; 8,67]*	13,79 [9,80; 18,47]	<0,001
Обестатин, нг/мл	2,26 [1,74; 3,08]	3,47 [3,20; 3,91]	<0,001
ГПП-1, нг/мл	3,71 [2,74; 5,40]	3,38 [2,89; 4,34]	0,313
Лептин, нг/мл	56,12 [29,83; 89,76]	10,34 [5,29; 27,35]	<0,001

* Ме [Q1; Q3];

** Пороговый $P_0=0,013$ (после применения поправки Бонферрони)

Пациенты с ожирением имели более высокие значения лептина сыворотки и более низкие - грелина плазмы крови при сравнении со здоровыми лицами (в обоих случаях $p < 0,001$, М-У). В группе здоровых добровольцев имелась тенденция к положительной корреляции уровня лептина с возрастом ($p = 0,049$, $r = 0,877$, КСп), при этом в обеих группах не было отмечено влияния возраста на уровень грелина, обестатина и ГПП-1 ($p > 0,05$, КСп).

Учитывая, что определение уровня грелина на текущий момент производится только в научных целях, не существует референсных интервалов для интерпретации выявленных значений. В этой связи был осуществлен дополнительный статистический анализ с целью уточнения отрезной точки (cut-off) для уровня грелина. В рамках анализа рассчитаны площади под ROC-кривыми с двусторонними 95% доверительными интервалами. Площадь под ROC-кривой (95% ДИ) составила 0,846 (0,759-0,933) (рис. 1).

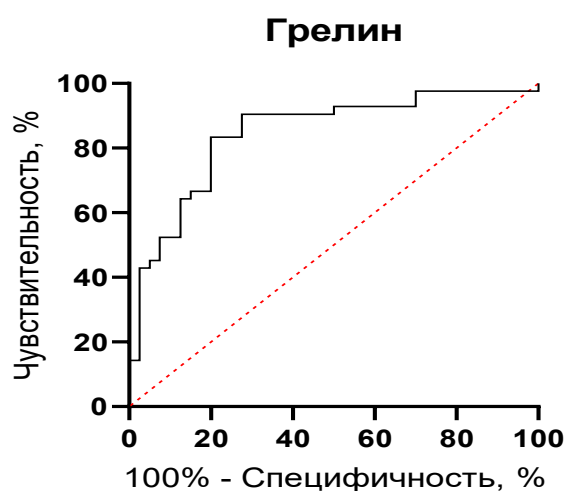


Рис. 1. ROC-кривая для уровня грелина (n=82, пациенты с ожирением и здоровые добровольцы)

Согласно полученным результатам уровень грелина 9,774 фмоль/мл позволяет дифференцировать пациентов с ожирением и без него с чувствительностью 83,3% (95% ДИ: 69,4-91,7) и специфичностью 80,0% (95% ДИ: 65,2-89,5).

Уровень обестатина плазмы был статистически значимо ниже среди пациентов с ожирением ($p < 0,001$, М-У). Площадь под ROC-кривой (95% ДИ) для уровня обестатина составила 0,872 (0,799-0,945) (рис. 2).

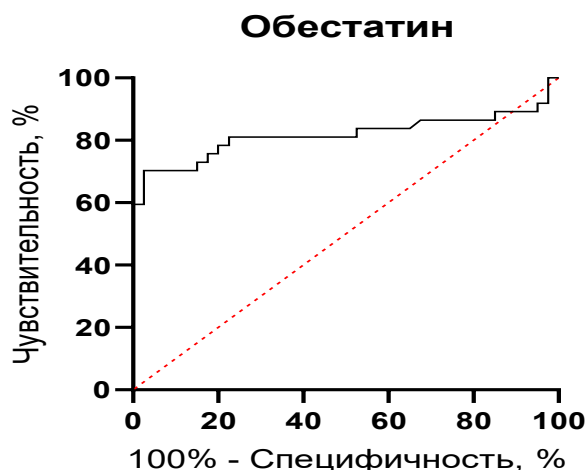


Рис. 2. ROC-кривая для уровня обестатина (n=82, пациенты с ожирением и здоровые добровольцы)

Результаты исследования свидетельствуют, что уровень обестатина 3,157 нг/мл позволяет дифференцировать пациентов с ожирением и без него с 81,1% чувствительностью (95% ДИ: 65,8-90,5) и 77,5% специфичностью (95% ДИ: 62,5-87,7).

Дизайн данной работы включал оценку только базального уровня ГПП-1. Статистически значимых различий в уровне данного пептидного биорегулятора между лицами с ожирением и без него выявлено не было ($p=0,31$, М-У). Стоит отметить, что 92,9% участников с ожирением не имели нарушений углеводного обмена, а оставшиеся 7,1% имели впервые выявленную нарушенную гликемию натощак, что, вероятно, объясняет отсутствие различий между группами, так как известно, что для пациентов с сахарным диабетом 2 типа характерен более низкий уровень ГПП-1 при сравнении со здоровыми лицами [Шестакова Е.А., 2014].

Таким образом, уровень лептина выше, уровни грелина и обестатина ниже, а базальная секреция глюкагоноподобного пептида-1 не различается у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением и здоровых лиц.

Анализ пищевого поведения с использованием голландского опросника the Dutch Eating Behavior Questionnaire

Одним из наиболее применяемых и простых в использовании способов скрининга на наличие признаков нарушений пищевого поведения является голландский опросник the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). Среди лиц с ожирением значения медиан по всем шкалам ПП были выше, чем в группе здоровых добровольцев, однако статистически значимые различия выявлены только по выраженности эмоциогенного ПП ($p=0,015$, М-У; табл. 4).

Таблица 4. Анализ и сравнение характеристик пищевого поведения по данным опросника DEBQ

Тип пищевого поведения	Пациенты с ожирением (n = 42)	Здоровые добровольцы (n = 40)	p**, тест Манна-Уитни
Ограничительный ($\geq 2,4$ балла)	3,15 [2,40; 3,40] * n=38***	2,70 [2,10; 3,20]	0,117
Эмоциогенный ($\geq 1,8$ балла)	2,96 [2,00; 3,85] n=38	2,19 [1,54; 2,96]	0,015
Экстернальный ($\geq 2,7$ балла)	3,19 [2,70; 3,70] n=38	3,10 [2,50; 3,70]	0,826

* Me [Q1; Q3]

** Пороговый $P_0=0,017$ (после применения поправки Бонферрони)

*** Указано число пациентов, если оно было меньше общего числа пациентов в группе

Большинство (100% [92%; 100%]) участников с ожирением имели признаки нарушений ПП, при этом наибольшую частоту в данной группе имел эмоциогенный тип. Статистически значимые различия между лицами с ожирением и здоровыми добровольцами были выявлены по доле таковых без нарушений ПП и по частоте эмоциогенного ПП (табл. 5). Таким образом, участники с ожирением более подвержены потреблению пищи вследствие эмоционального дискомфорта и заеданию негативных эмоций.

Таблица 5. Частота различных типов ПП у пациентов с ожирением и здоровых лиц по данным опросника DEBQ

Тип нарушения ПП	Пациенты с ожирением (n = 42)	Здоровые добровольцы (n = 40)	p**, ТКФ
Ограничительный	27 (71%)* n=38***	23 (58%)	0,244
Эмоциогенный	30 (79%) n=38	20 (50%)	0,009
Экстернальный	26 (68%) n=38	26 (65%)	0,813
Отсутствовали нарушения ПП	0 (0%)	10 (25%)	0,001

*n (%)

** Пороговый $P_0=0,013$ (после применения поправки Бонферрони)

*** Указано число пациентов, если оно было меньше общего числа пациентов в группе

Установлено, что в группе здорового контроля больше половины респондентов отмечали у себя признаки ограничительного и экстернального ПП: 58% и 65% соответственно. Ряд исследований указывает, что среди лиц молодого возраста с ИМТ в пределах нормы часто определяются завышенные показатели, особенно по шкале ограничительного и эмоциогенного ПП, что, наиболее вероятно, обусловлено влиянием современных медиа и социума [Ohara K. et al, 2014]. В обеих группах возраст не влиял на выраженность нарушений ПП ($p>0,05$, КСп).

Перспективное исследование: динамика уровней эндогенных пептидных биорегуляторов, выраженности нарушений пищевого поведения и метаболических показателей у пациентов с ожирением на фоне лечения

Во второй части исследования участвовали только пациенты с ожирением, которые были разделены на две группы: первая (20 человек) получила рекомендации по коррекции рациона питания и физической активности (базовая терапия (БТ)), во второй (22 человека) – в дополнение к указанным рекомендациям была инициирована медикаментозная терапия лираглутидом (комплексная терапия: БТ+лираглутид). Исходно группы были сопоставимы между собой по всем оцениваемым параметрам ($p > 0,002$, М-У; табл. 6).

Таблица 6. Сравнение исходных параметров пациентов с ожирением (группы базовой и комплексной терапии) до начала лечения

Показатели	БТ (n = 20)	БТ+лираглутид (n = 22)	p**, тест Манна-Уитни***
Возраст, лет	40,00 [33,00; 48,50]*	39,00 [37,00; 48,00]	0,696
Пол, ж, н, %	14, 70 %	15, 68 %	1,000***, ТКФ
Масса тела, кг	102,00 [89,00; 111,00]	104,35 [98,00; 124,50]	0,392
ИМТ, кг/м ²	35,09 [33,32; 38,33]	37,19 [33,18; 42,79]	0,358
ОТ, см	107,00 [99,75; 118,00]	110,00 [103,00; 121,50]	0,840
Глюкоза, ммоль/л	5,25 [4,84; 5,48]	5,44 [5,20; 5,67]	0,096
Инсулин, мкЕ/мл	14,79 [10,51; 18,34]	17,51 [12,00; 23,34]	0,209
НОМА-IR	3,41 [2,42; 4,56]	4,17 [2,78; 5,73]	0,245
HbA _{1c} , %	5,50 [5,30; 5,80]	5,45 [5,20; 5,70]	0,562
ОХС, ммоль/л	5,17 [4,91; 5,97]	5,11 [4,40; 6,23]	0,632
хЛПНП, ммоль/л	3,24 [3,00; 4,05]	3,44 [2,77; 4,14]	0,929
хЛПВП, ммоль/л	1,23 [1,07; 1,60]	1,23 [0,95; 1,39]	0,632
ТГ, ммоль/л	1,14 [0,81; 1,74]	1,38 [0,83; 2,14]	0,358
АЛТ, Ед/л	26,00 [21,50; 41,00]	32,00 [20,00; 42,00]	0,821
АСТ, Ед/л	23,00 [19,00; 36,50]	21,00 [18,10; 24,00]	0,151
Мочевая кислота, мкмоль/л	356,81 [320,08; 411,62]	335,28 [290,00; 425,00]	0,488
Грелин, фмоль/мл	6,42 [3,93; 8,23]	6,07 [3,41; 9,22]	0,497
Обестатин, нг/мл	2,93 [1,90; 3,64]	1,85 [1,73; 2,26]	0,017

Продолжение табл. 6

ГПП-1, нг/мл	3,41 [2,64; 7,07]	3,98 [2,91; 4,89]	0,796
Лептин, нг/мл	41,95 [31,09; 75,17]	66,49 [29,83; 108,12]	0,162
Ограничительный тип ПП, баллы	3,10 [2,40; 3,40] n=19****	3,30 [2,30; 3,70] n=19****	0,640
Эмоциогенный тип ПП, баллы	2,54 [2,00; 3,77] n=19	3,77 [1,77; 4,23] n=19	0,115
Экстернальный тип ПП, баллы	3,00 [2,70; 3,70] n=19	3,10 [2,60; 3,90] n=19	0,693

* Ме [Q1; Q3]

** Пороговый $P_0=0,002$ (после применения поправки Бонферрони)

***В случаях использования других статистических тестов они дополнительно указаны

**** Указано число пациентов, если оно было меньше общего числа пациентов в группе

Наиболее частыми побочными эффектами применения лираглутида являлись таковые со стороны ЖКТ: 36% пациентов отмечали тошноту, 27% - снижение частоты стула, 14% - метеоризм, по 10% - диарею и периодическую отрыжку. У подавляющего большинства указанные явления были транзиторными. Серьезных нежелательных побочных явлений в группе комплексной терапии за период наблюдения не выявлено. Все пациенты завершили протокол исследования.

Через 3 месяца было проведено повторное клинико-лабораторное обследование. В обеих группах было отмечено статистически значимое снижение массы тела, ИМТ и ОТ (во всех случаях $p<0,007$, тест Вилкоксона; рис. 3, 4, 5).

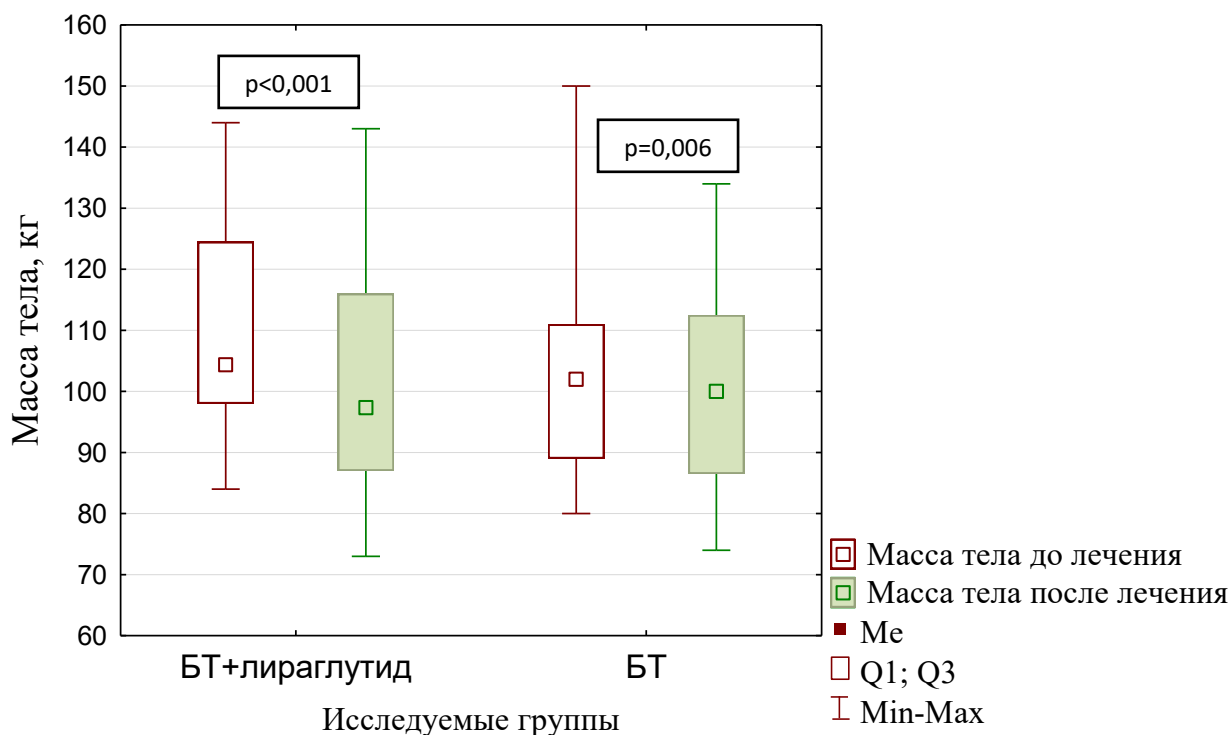


Рис. 3. Изменение массы тела в исследуемых группах (БТ + лираглутид, n=22 и БТ, n=20), тест Вилкоксона

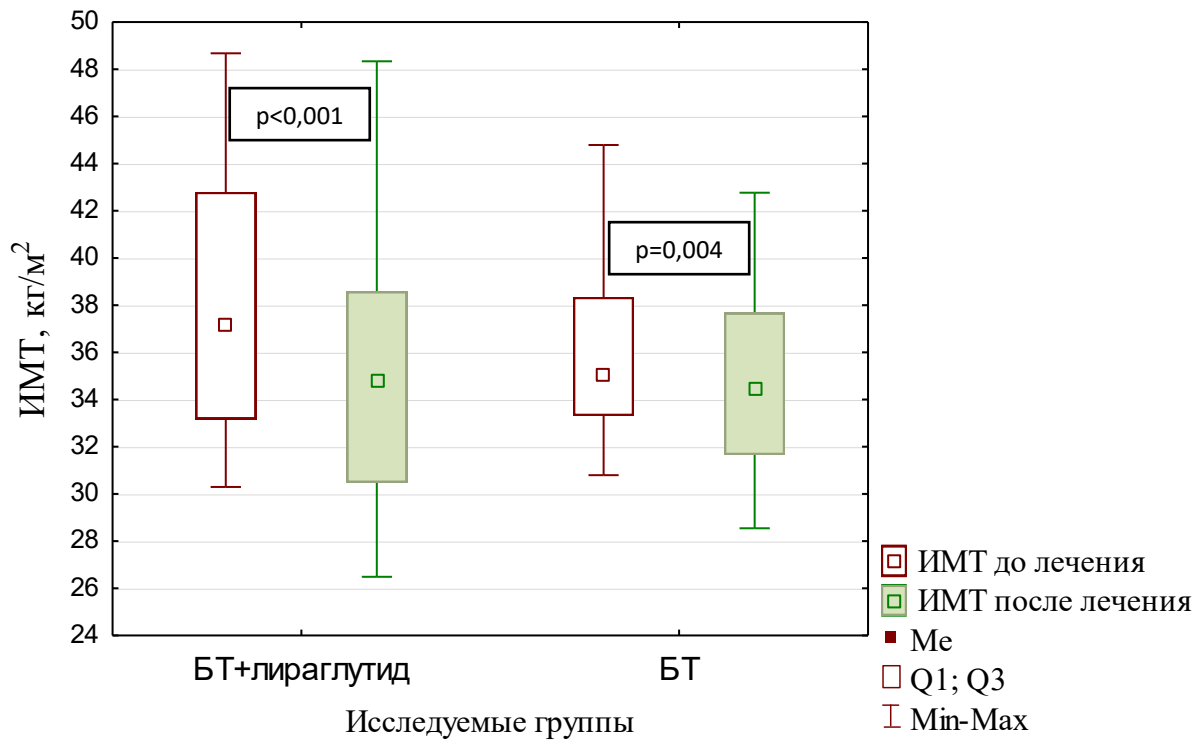


Рис. 4. Изменение ИМТ в исследуемых группах (БТ + лираглутид, n=22 и БТ, n=20), тест Вилкоксона

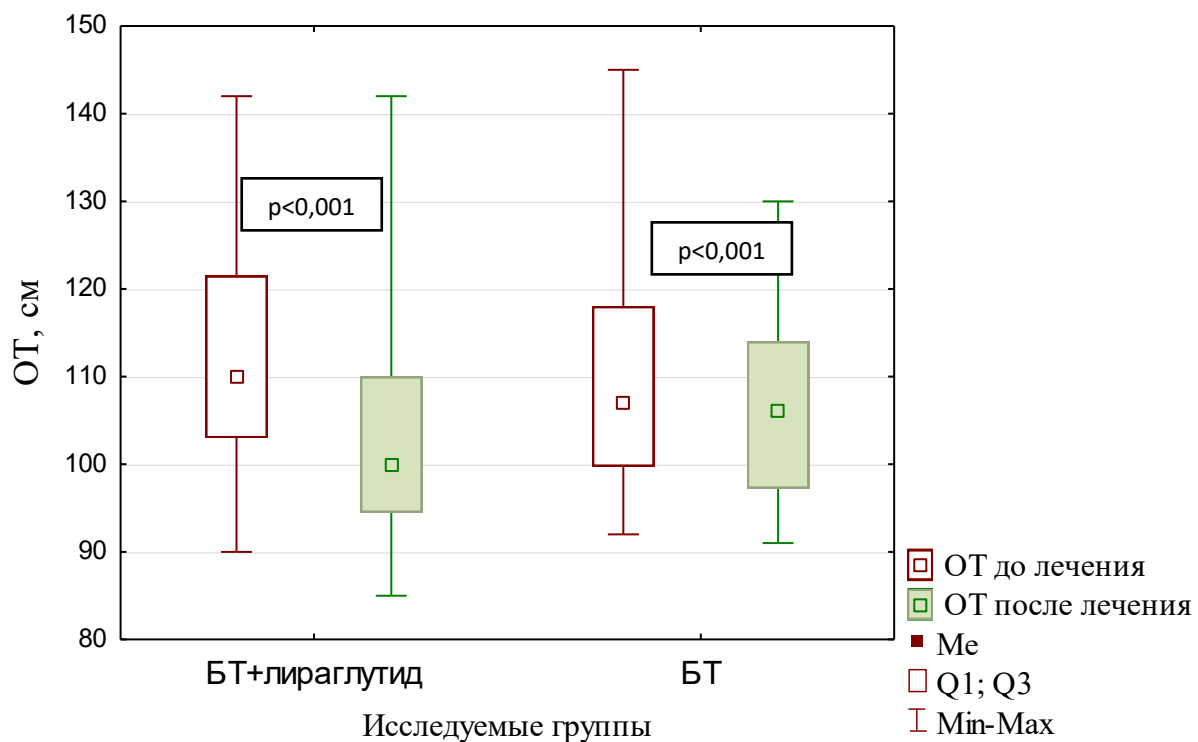


Рис. 5. Изменение окружности талии в исследуемых группах (БТ + лираглутид, n=22 и БТ, n=20), тест Вилкоксона

В группе комплексного лечения спустя 3 месяца терапии лираглутидом в дозировке 3,0 мг в сочетании с модификацией образа жизни помимо статистически значимого снижения всех

оцениваемых антропометрических параметров, также отмечалась статистическая тенденция к снижению уровня глюкозы ($p=0,022$, тест Вилкоксона), инсулина ($p=0,023$, тест Вилкоксона) и индекса НОМА-IR ($p=0,009$, тест Вилкоксона).

Сравнение уровней эндогенных пептидных биорегуляторов исходно и через 3 месяца применения базовой терапии не выявило статистически значимых изменений ($p>0,013$, тест Вилкоксона; табл. 7).

В случае комплексного лечения отмечено статистически значимое снижение уровня лептина ($p=0,006$, тест Вилкоксона), при этом таковых изменений в уровне грелина, обестатина и ГПП-1 не выявлено ($p>0,013$, тест Вилкоксона; табл. 7).

Таблица 7. Сравнение уровней эндогенных пептидных биорегуляторов до и через 3 месяца применения терапии

Показатели	Исходно	Через 3 месяца терапии	p^{**} , тест Вилкоксона
Базовая терапия			
Грелин, фмоль/мл	6,42 [3,93; 8,23]*	6,49 [3,44; 12,26]	0,940
Обестатин, нг/мл	2,93 [1,90; 3,64]	2,96 [2,04; 3,87]	1,000
ГПП-1, нг/мл	3,41 [2,64; 7,07]	3,42 [2,60; 3,99]	0,126
Лептин, нг/мл	41,95 [31,09; 75,17]	42,17 [29,45; 83,08]	0,191
Комплексная терапия (БТ + лираглутид)			
Грелин, фмоль/мл	6,07 [3,41; 9,22]*	6,40 [5,29; 10,59]	0,123
Обестатин, нг/мл	1,85 [1,73; 2,26]	1,95 [1,72; 2,29]	0,605
ГПП-1, нг/мл	3,98 [2,91; 4,89]	2,92 [2,67; 4,05]	0,215
Лептин, нг/мл	66,49 [29,83; 108,12]	53,25 [34,25; 81,84]	0,006

* Ме [Q1; Q3]

** Пороговый $P_0=0,013$ (после применения поправки Бонферрони)

При сравнении динамики уровней грелина, обестатина и ГПП-1 между группами базовой и комплексной терапии статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,013$, М-У) (табл. 8). Отмечены статистически значимые различия в динамике уровня лептина ($p=0,008$, М-У): анализ показал, что в группе базовой терапии Ме Δ лептина имела положительное значение (6,63 нг/мл), что, в целом, говорит о росте показателя, тогда как Ме Δ лептина среди лиц, получавших лираглутид, составила -10,47 нг/мл, что свидетельствует о преимущественном снижении уровня адипокина в данной группе.

Таблица 8. Сравнение динамики уровней эндогенных пептидных биорегуляторов ПП в исследуемых группах на фоне лечения

Показатели	БТ (n=20)	БТ+Лираглутид (n=22)	p**, тест Манна-Уитни
Грелин после-до, фмоль/мл	-0,75 [-2,83; 5,32]*	1,54 [-0,53; 4,22]	0,284
Обестатин после-до, нг/мл	0,13 [-0,55; 0,50]	0,04 [-0,19; 0,23]	0,886
ГПП-1 после-до, нг/мл	-0,28 [-1,81; 0,25]	-0,62 [-1,49; 0,54]	0,962
Лептин после-до, нг/мл	6,63 [-10,32; 24,72]	-10,47 [-32,31; 4,05]	0,008

* Me [Q1; Q3]

** Пороговый $P_0=0,013$ (после применения поправки Бонферрони)

Интересной находкой при проведении корреляционного анализа явилось отсутствие статистически значимой взаимосвязи между динамикой массы тела и динамикой уровня лептина в группе комплексной терапии ($p=0,116$, КСп), что может свидетельствовать о независимом от снижения веса воздействии лираглутида на чувствительность к лептину (то есть коррекцию им лептинорезистентности), с одной стороны, либо о недостаточном размере выборки для доказательства подобной корреляции, с другой. В этой связи, для уточнения механизмов воздействия лираглутида на секрецию лептина, необходимо исследование с большим числом лиц и группой сравнения, где снижение массы тела вследствие модификации образа жизни будет сопоставимым с таковым в группе комплексной терапии. Дополнительные данные также может привести оценка концентрации растворимого рецептора лептина и индекса свободного лептина.

При повторной оценке пищевого поведения по данным опросника DEBQ статистически значимых различий с исходной выраженностью ограничительного, эмоциогенного и экстернального ПП в обеих группах выявлено не было ($p>0,017$, тест Вилкоксона). Сравнение динамики характеристик ПП между группами базовой и комплексной терапии статистически значимых различий ни по одному из типов ПП не установило ($p>0,017$, М-У; табл. 9).

Вероятно, трех месяцев терапии ожирения (в том числе с использованием лираглутида), не достаточно для модификации пищевых привычек и пристрастий, сформированных на протяжении жизни, и стойкой коррекции пищевого поведения, в связи с чем, перспективным является продолжение исследования для оценки характеристик ПП в отдаленном периоде (6-месячный и/или годичный курс лечения, а также после его прекращения).

Таблица 9. Сравнение динамики выраженности нарушений пищевого поведения по опроснику DEBQ в исследуемых группах на фоне лечения

Характеристики ПП	БТ (n=20)	БТ+Лираглутид (n=22)	p**, тест Манна-Уитни
Ограничительный после-до, баллы	0,00 [-0,20; 0,50]* n=19***	0,00 [-0,30; 0,30] n=19	0,417
Эмоциогенный после-до, баллы	0,08 [-0,23; 0,61] n=19	-0,15 [-0,77; 0,15] n=19	0,089
Экстернальный после-до, баллы	-0,20 [-0,50; 0,20] n=19	-0,10 [-0,70; 0,10] n=19	0,879

* Me [Q1; Q3]

** Пороговый $P_0=0,017$ (после применения поправки Бонферрони)

*** Указано число пациентов, если оно было меньше общего числа пациентов в группе

Особенностью данного исследования явилось различие сроков наблюдения в сравниваемых группах: модификация образа жизни осуществлялась в течение 3 месяцев, а общий период наблюдения в группе комплексной терапии (БТ + лираглутид) составил 4 месяца. В первый месяц лечения лираглутидом происходит постепенная эскалация дозы с минимальной до терапевтической, в связи с чем оценка клинического эффекта производится не ранее, чем через 4 месяца от первой инъекции (т.е. спустя 3 месяца с момента применения 3,0 мг в сутки). С другой стороны, в период увеличения суточной дозы, у части пациентов может отмечаться снижение веса. В этой связи, для пациентов из группы БТ величина динамических изменений массы тела была проанализирована как в исходном виде, так и со смоделированным увеличением срока наблюдения на 1 месяц. Медиана снижения массы тела была статистически значимо выше в группе комплексного лечения как до, так и после поправки на время наблюдения (табл. 10).

Таблица 10. Динамика массы тела в исследуемых группах с поправкой на время наблюдения

Показатели	БТ (n = 20)	БТ + Лираглутид (n = 22)	p, тест Манна-Уитни
Масса тела после-до, кг	-1,75 [-5,00; 0,00]*	-7,30 [-11,50;-4,50]	<0,001
Массы тела после-до, кг	-2,33 [-6,65; 0,00]**	-7,30 [-11,50;-4,50]	0,005

* Me [Q1; Q3]

**Значение параметров после поправки на срок наблюдения

В обеих группах было проанализировано число и доля лиц с клинически значимым снижением массы тела. Количество участников, продемонстрировавших «ранний ответ» на терапию, было статистически значимо бóльшим в группе комплексной терапии ($p=0,016$, ТКФ; табл. 11).

Таблица 11. Количество и доля лиц в группах базовой и комплексной терапии, достигших и не достигших клинически значимого снижения массы тела

Результаты терапии	Группы терапии		p, ТКФ
	БТ (n = 20)	БТ + Лираглутид (n = 22)	
Достигли снижения массы тела на 5% и более, n (%)	5 (25%)	14 (64%)	0,016
Не достигли клинически значимого снижения массы тела, n (%)	15 (75%)	8 (36%)	

После поправки на время наблюдения и увеличения его срока до 4 месяцев в группе базовой терапии число лиц с клинически значимым снижением веса увеличилось с 5 до 6 человек, однако статистически значимые различия с группой комплексной терапии сохранились ($p=0,037$, ТКФ; табл. 12).

Таблица 12. Количество и доля лиц в группах базовой и комплексной терапии, достигших и не достигших клинически значимого снижения массы тела с поправкой на время наблюдения

Результаты терапии	БТ* (n = 20)	БТ + Лираглутид (n = 22)	p, ТКФ
Достигли снижения массы тела на 5% и более, n (%)	6 (30 %)	14 (64%)	0,037
Не достигли клинически значимого снижения массы тела, n (%)	14 (70%)	8 (36%)	

*Значение параметров после поправки на срок наблюдения

С целью прогнозирования эффективности комплексной терапии ожирения в группе 2 (БТ+лираглутид) было выполнено сравнение исходных характеристик пациентов, снизивших массу тела на 5% и более с не достигшими подобного результата (т.е. клинически значимого снижения веса). Для пациентов, у которых был отмечен «ранний» ответ на комплексную терапию, включающую агонист рецепторов ГПП-1, выявлена статистическая тенденция к исходно меньшему значению массы тела до начала лечения ($p=0,019$, М-У). По другим исследуемым параметрам статистически значимых различий между сформированными группами выявлено не было (табл. 13).

Учитывая, что в ряде случаев не изолированный показатель, а комбинация исходных характеристик, может предсказывать вероятность события, был проведен дополнительный статистический анализ. Поскольку исследование имело ограниченное число наблюдений, многофакторный анализ не использовался.

Таблица 13. Сравнение исходных клинико-лабораторных параметров у пациентов, достигших и не достигших клинически значимого снижения массы тела в группе комплексного лечения ожирения (БТ + лираглутид)

Исходные уровни показателей	Эффективность достигнута (n=14)	Эффективность не достигнута (n=8)	p**, тест Манна-Уитни
Возраст, годы	38,50 [35,00; 50,00]*	41,50 [37,5; 47]	0,682
Масса тела, кг	100,50 [86,00; 112,00]	127,25 [103,20; 138,50]	0,019
ИМТ, кг/м ²	35,61 [31,69; 42,79]	39,16 [37,89; 43,58]	0,082
ОТ, см	104,50 [100,00; 113,00]	117,75 [107,50; 130,25]	0,065
Грелин, фмоль/мл	4,89 [2,87; 7,80]	7,37 [4,40; 9,88]	0,133
Обестатин, нг/мл	1,99 [1,69; 2,30]	1,82 [1,74; 2,18]	0,885
ГПП-1, нг/мл	3,98 [3,09; 4,47]	4,32 [2,53; 5,86]	0,962
Лептин, нг/мл	61,04 [21,99; 111,84]	66,49 [54,98; 105,33]	0,707
Глюкоза, ммоль/л	5,36 [5,20; 5,60]	5,54 [5,19; 5,99]	0,394
Инсулин, мкЕ/мл	16,85 [12,00; 20,88]	19,79 [13,48; 29,16]	0,517
НОМА-IR	3,79 [2,78; 5,14]	4,97 [3,19; 7,39]	0,433
HbA1c, %	5,35 [5,20; 5,70]	5,50 [5,25; 5,85]	0,682
Ограничительный тип ПП, баллы	3,30 [2,00; 3,70]	3,15 [2,40; 3,40]	0,965
Эмоциогенный тип ПП, баллы	3,77 [2,15; 4,15]	3,31 [1,31; 4,23]	0,629
Экстернальный тип ПП, баллы	3,10 [2,70; 3,90]	3,25 [2,40; 3,50]	0,539

* Me [Q1; Q3]

** Пороговый $P_0=0,003$ (после применения поправки Бонферрони)

Был применен метод логистической регрессии с построением математической модели для прогнозирования вероятности эффективности комплексной терапии ожирения (БТ + лираглутид) через 16 недель применения (в том числе в суточной дозе 3,0 мг в течение 3 месяцев). В качестве первоначального набора предикторов использовались исходная масса тела, поскольку ранее была отмечена статистическая тенденция к большей эффективности комплексной терапии у пациентов с более низкой массой тела до ее начала, а также исходные уровни эндогенных пептидных биорегуляторов. При расчете площадей под характеристическими кривыми (AUC) наилучший показатель был получен для комбинации исходной массы тела с уровнем активного грелина плазмы натощак (AUC – 0,893, 95% ДИ (0,708-0,989)) (табл. 14).

Таблица 14. Сравнение площадей под характеристическими кривыми для комбинаций исходной массы тела и уровней эндогенных пептидных биорегуляторов пищевого поведения в группе комплексной терапии (БТ + лираглутид, n=22)

Комбинация параметров	AUC	95% ДИ
Исходные масса тела (кг) и уровень грелина плазмы (фмоль/мл)	0,893	0,708-0,989
Исходные масса тела (кг) и уровень обестатина плазмы (нг/мл)	0,778	0,546-0,922
Исходные масса тела (кг) и уровень ГПП-1 плазмы (нг/мл)	0,764	0,546-0,991
Исходные масса тела и уровень лептина сыворотки (нг/мл)	0,813	0,597-0,948

Таким образом, в итоговую математическую модель были включены такие исходные характеристики пациентов, как уровень грелина плазмы натощак и масса тела. Логит-регрессионная модель вероятности клинически значимого снижения массы тела при использовании модификации образа жизни в сочетании с лираглутидом приведена в табл. 15.

Таблица 15. Параметры логит-регрессионной модели для расчета вероятности эффективности комплексного лечения ожирения (БТ + лираглутид) через 3 месяца применения

Исследуемая переменная	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	Критерий Вальда χ^2	P
Исходный вес, кг	0,1071	0,047915	4,995457	0,025
Уровень грелина, фмоль/мл	0,4391	0,269860	2,647479	0,104
Константа	-15,4537	6,749702	5,242000	0,022

Вероятность эффективности комплексной терапии может быть рассчитана по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-15.4537 + 0.1071 \cdot A + 0.4391 \cdot B)}} ,$$

где: p – вероятность нулевого исхода (нет эффективности),

A – исходный вес в кг,

B – исходный уровень грелина в фмоль/мл.

Вероятность эффективности лечения рассчитана как 1 – p, для удобства представлена в процентах.

Приведенные коэффициенты получены при использовании логит-регрессионной модели (см. табл. 15). Данная модель реализована в виде калькулятора в MS Excel (рис. 6).

A	B	C	D
Введите информацию о пациенте:			
Исходная масса тела (кг)			
Исходный уровень грелина (фмоль/мл)			
Вероятность эффективности* комбинированной терапии**			
* - Точка отсечения 50%			
** - модификация образа жизни + лираглутид 3.0 мг в течение 3 месяцев			

Рис. 6. Калькулятор для расчета вероятности эффективности комплексной терапии ожирения (модификация образа жизни + лираглутид 3,0 мг) через 3 месяца применения

Калькулятор доступен для применения по электронной ссылке https://yadi.sk/i/ycVPIhLK4n_mKQ. Качество модели согласно критерию Хосмера-Лемешова (3,987; $p=0,858$) хорошее. Матрица классификации представлена в табл. 16.

Таблица 16. Матрица классификации логит-регрессионной модели прогнозирования эффективности комплексного лечения ожирения через 3 месяца применения

Показатели		Наблюдаемый исход	
		Эффективен (n=14)	Не эффективен (n=8)
Прогнозируемый исход	Эффективен (n=15)	12	3
	Неэффективен (n=7)	2	5
Корректно классифицированных, %		86	63
Ложноотрицательных предсказаний		2	
Ложноположительных предсказаний		3	

Чувствительность модели, 95% ДИ, рассчитанная по матрице классификации, составила 86% [65%; 97%], специфичность – 63% [41%; 83%], прогностическая ценность положительного результата – 80% [60%; 95%], прогностическая ценность отрицательного результата – 71% [49%; 89%].

Таким образом, разработанная модель имеет статистически значимые чувствительность (т.е. хорошо определяет пациентов, у которых будет отмечаться клинически значимое снижение массы тела спустя 3 месяца комплексной терапии) и прогностическую ценность положительного результата (при прогнозировании эффективности лечения она, с большой вероятностью, будет реализована). Поскольку для практического использования математической модели более важными являются показатели прогностической ценности, основным результатом необходимо считать таковую для положительного результата. Представленная модель может быть применена в практике врача как инструмент для расчета вероятности эффективности комплексной терапии экзогенно-конституционального ожирения с использованием агониста рецепторов ГПП-1 лираглутида.

ВЫВОДЫ

1. Уровень лептина выше, уровень грелина и обестатина ниже, а базальная секреция глюкагоноподобного пептида-1 не различается у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением и здоровых лиц.

2. Большинство пациентов с ожирением имеют признаки нарушений пищевого поведения по ограничительному, эмоциогенному и/или экстернальному типу, при этом 25% здоровых лиц не имеют указанных признаков. Частота эмоциогенного типа нарушения пищевого поведения выше среди лиц с ожирением.

3. Комплексная терапия экзогенно-конституционального ожирения с использованием агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида способствует снижению уровня лептина, при этом не оказывая существенного влияния на базальные уровни грелина, обестатина и глюкагоноподобного пептида-1.

4. Три месяца базовой и/или комплексной терапии ожирения, включающей лираглутид, не приводят к значимому изменению выраженности экстернального, эмоциогенного и/или ограничительного пищевого поведения.

5. Исходные уровни лептина, грелина, обестатина и глюкагоноподобного пептида-1, а также характеристики пищевого поведения пациента по голландскому опроснику не могут использоваться в качестве изолированных предикторов клинически значимого снижения массы тела при комплексной терапии первичного ожирения с использованием лираглутида.

6. Математическая модель, включающая комбинацию исходной массы тела и уровня активного грелина плазмы пациента, прогнозирует вероятность эффективности комплексной терапии ожирения с использованием агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида 3,0 мг с прогностической ценностью положительного результата 80% [60%; 95%] и чувствительностью 86% [65%; 97%].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексная терапия экзогенно-конституционального ожирения (модификация образа жизни + лираглутид) может быть рекомендована независимо от исходно выявляемых по голландскому опроснику характеристик нарушения пищевого поведения.

2. При решении вопроса об инициации терапии ожирения лираглутидом, в лабораторное обследование может быть включено определение уровня активного грелина плазмы натощак, который стоит учитывать как прогностический фактор эффективности лечения в сочетании с исходной массой тела пациента.

3. При планировании добавления к базовой терапии экзогенно-конституционального ожирения агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида, рекомендован расчет

вероятности клинически значимого снижения массы тела с помощью предлагаемой математической модели, реализованной в форме онлайн-калькулятора, с целью оптимизации тактики лечения и достижения его максимального эффекта.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Комшилова К.А., Трошина Е.А., Ершова Е.В., **Логвинова О.В.** Ранний опыт применения аналога ГПП-1 лираглутида 3,0 мг в России и его влияние на метаболические факторы риска у пациентов с ожирением // Медицинский совет. - 2017. - № 3. - с. 58-62. doi: 10.21518/2079-701X-2017-3-58-62.

2. **Логвинова О.В.**, Галиева М.О., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Место препаратов центрального действия в алгоритмах лечения экзогенно-конституционального ожирения // Ожирение и метаболизм. - 2017. - Т. 14. - № 2. - С.18-23. doi: 10.14341/ОМЕТ2017218-23.

3. **Логвинова О.В.**, Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Лагода О.В., Кремнева Е.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Супонева Н.А., Танашян М.М., Дедов И.И., Пирадов М.А. Современные представления о патогенезе ожирения и новых подходах к его коррекции // Ожирение и метаболизм. - 2018. - Т. 15. - № 2. - С. 11-16. doi: 10.14341/ОМЕТ9491

4. Мазурина Н.В., Лескова И.В., Трошина Е.А., **Логвинова О.В.**, Адамская Л.В., Красниковский В.Я. Ожирение и стресс: эндокринные и социальные аспекты проблемы в современном российском обществе // Ожирение и метаболизм. - 2019. - Т. 16. - № 4. - С. 18–24. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9975>.

5. **Логвинова О.В.**, Трошина Е.А. Прогнозирование раннего ответа на терапию агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением // Ожирение и метаболизм. - 2020. - Т. 17. - № 1. - С. 3–12. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12274>

6. **Logvinova O.V.**, Komshilova K.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Ershova E.V. The Experience of Using of Liraglutide 3.0 mg in Russia and its Influence on Metabolic Risk Factors in Obese Patients // 5th EYES Meeting, 2017 Abstract Book. - 2017. – p.56.

7. **Логвинова О.В.**, Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Комшилова К.А., Ершова Е.В. Комплексная терапия ожирения с использованием препарата лираглутид в суточной дозе 3,0 мг (клинический случай). В книге: Сахарный диабет - пандемия XXI сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диabetологического конгресса с международным участием. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов», 2018. = С. 343-344.

8. **Logvinova O.**, Galieva M., Mazurina N., Troshina E. Baseline plasma ghrelin and obestatin levels do not predict the effectiveness of lifestyle modification and liraglutide therapy in obesity. *Obes Facts* 2019; 12(suppl 1): 125-126. doi: 10.1159/000489691.