

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ

На правах рукописи

Мазурина Наталия Валентиновна

**ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ,
ГОРМОНАЛЬНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ
ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ И МОНИТОРИНГА**

14.01.02 – Эндокринология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
ТРОШИНА Екатерина Анатольевна

Москва

2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность темы	4
Цель исследования	7
Задачи исследования	7
Научная новизна	8
Практическая значимость	9
Внедрение результатов исследования	10
Основные положения, выносимые на защиту	10
Апробация работы и публикации	11
Структура и объем диссертации	11
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Современные подходы к лечению НАЖБП	12
1.2. Метаболизм кальция и витамина D при морбидном ожирении и после бариатрических процедур	30
1.3. Особенности регуляции углеводного обмена после хирургического лечения ожирения	45
1.4. Препараты центрального действия в фармакотерапии ожирения	60
1.5. Генетические факторы, влияющие на метаболизм лекарственных средств, ингибирующих обратный захват серотонина и норадреналина	71

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	89
Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ	109
Глава 4. ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ	145
Глава 5. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ <i>TPH2</i> , <i>SERT</i> , <i>GNB3</i> , <i>NET</i> И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ СИБУТРАМИНОМ	165
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	191
ВЫВОДЫ	216
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	218
АЛГОРИТМ «Профилактика и восполнение дефицита витамина D и вторичного гиперпаратиреоза у бариатрических пациентов»	220
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	221
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	257

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Отдаленные результаты консервативного лечения ожирения остаются неудовлетворительными: только 5-10% больных способны достичь клинически значимого результата и удерживать сниженную массу тела в течение длительного времени [1-5]. Вместе с тем, развитие сопутствующих ожирению заболеваний, приводящих в итоге к инвалидности и преждевременной смерти, диктует необходимость эффективного и устойчивого снижения массы тела [6-10].

В связи с ростом распространенности среди больных ожирением НАЖБП и ассоциированных с ней ССЗ и СД2, вопросы лечения НАЖБП приобрели особую актуальность [11-13]. В настоящее время не разработано общепринятых подходов к диагностике и лечению пациентов с НАЖБП. Терапия НАЖБП направлена в первую очередь на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных с ней метаболических нарушений [14, 15]. Основу лечения пациентов с ожирением и НАЖБП составляют немедикаментозные методы: сбалансированное антиатерогенное питание и увеличение физической активности.

Учитывая, что ключевым механизмом в развитии НАЖБП и кардиометаболических нарушений при висцеральном ожирении является инсулинорезистентность, обосновано применение фармакологических средств, оказывающих положительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину – инсулиносенситайзеров [16, 17]. Наиболее изученным из этих препаратов является метформин. Метформин не только напрямую воздействует на инсулинорезистентность, но и обладает целым рядом благоприятных метаболических эффектов, оказывая выраженные антиатерогенное, антитромбогенное, кардиопротективное и противовоспалительное действия [18-20].

Данные некоторых зарубежных и отечественных экспериментальных исследований свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение НАЖБП [21, 22]. Учитывая такой широкий спектр фармакологических эффектов метформина, большой интерес представляет изучение его эффективности у пациентов с ожирением и НАЖБП.

Изучение НАЖБП поможет персонифицировать подходы к диагностике и лечению больных с абдоминальным ожирением и НАЖБП и разработать комплекс терапевтических мероприятий, направленный на лечение и предупреждение прогрессирования НАЖБП, а также коррекцию ассоциированных с ней метаболических нарушений.

На сегодняшний день при лечении морбидного ожирения методом выбора является бариатрическая хирургия [23-29]. К наиболее часто выполняемым шунтирующим бариатрическим операциям относятся гастрощунтирование (ГШ) и билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) в различных модификациях, при которых помимо резекции желудка выполняется реконструкция тонкой кишки, направленная на создание мальабсорбции, что приводит к потере от 66 до 80% избыточной массы тела [30, 31].

Выключение из пищеварения проксимальных отделов тонкого кишечника и нарушение всасывания после шунтирующих операций ведут к развитию послеоперационного дефицита витаминов и микроэлементов - в первую очередь к гипокальцемии, дефициту витамина D и вторичному гиперпаратиреозу (ВГПТ) и, как следствие, к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ), что может привести к инвалидизации больных [32-35]. Так, ВГПТ встречается у 15-69% больных (в зависимости от типа перенесённой шунтирующей операции) и частота его увеличивается с течением времени [36-39].

В то же время, было отмечено, что бариатрические операции, выполняемые при МО, способствуют существенному улучшению показателей углеводного обмена. Улучшение или нормализация показателей углеводного обмена отмечаются у 80-100 % больных, нередко уже спустя несколько суток после ГШ или БПШ, то есть задолго до значимого снижения массы тела [40, 41]. Напротив,

после рестриктивных вмешательств, таких как бандажирование желудка (БЖ), снижение уровня гликемии является прямым следствием потери массы тела [42].

Механизмом, во многом определяющим нормализацию гликемии после шунтирующих операций, является изменение продукции инкретинов, прежде всего глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП), модулирующих инсулиновый ответ и обладающих множественными внепанкреатическими эффектами [43-45].

Вместе с тем, в последнее десятилетие появились сообщения о возникновении тяжелых гипогликемических состояний, вплоть до развития незидиобласто́за, у пациентов, подвергшихся шунтирующим вмешательствам, что вызывает серьёзное опасение и требует пристального изучения [46-48].

До настоящего времени в Российской Федерации не было проведено ни одного исследования по изучению кальциевого обмена, состояния МПКТ и продукции инкретинов при морбидном ожирении, в том числе после бариатрических вмешательств. Поэтому необходима комплексная оценка отдаленных метаболических осложнений, развивающихся после бариатрических операций, что позволит предотвратить развитие серьезных осложнений в отдаленном периоде и улучшить качество жизни пациентов.

В настоящее время все более актуально встает вопрос безопасной фармакотерапии при ожирении. Ожирение напрямую связано с изменением функциональной организации гипоталамуса или ряда нервных центров, отвечающих за пищевое поведение, а также с нарушением метаболизма некоторых нейромедиаторов, что определяет обоснованность назначения препаратов центрального действия подобным пациентам [49, 50]. Центральная регуляция аппетита и пищевого поведения во многом опосредуется серотонинергической системой [51, 52]. При этом отношение к назначению препаратов центрального действия, блокирующих обратный захват серотонина и норадреналина, крайне неоднозначно.

Эффективность сибутрамина, ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина, при лечении ожирения может существенно варьировать. Показано

влияние полиморфизмов ряда генов, участвующих в метаболизме и транспорте серотонина (*TPH2*, *SERT*, *GNB3*, *NET*), на результаты лечения сибутрамином [53-55]. При этом различия медианы снижения массы тела при различных комбинациях генотипов составляет 4,5 до 6 килограммов [56].

Таким образом, персонификация показаний и противопоказаний к назначению препаратов центрального действия при лечении ожирения с учетом генетически индивидуализированных рисков, позволит избежать значимых нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также достичь максимального эффекта терапии.

Цель работы:

Изучить изменения клинических, гормональных и биохимических показателей, инициированные различными методами модификации массы тела при ожирении, и разработать эффективные методы профилактики, диагностики и лечения коморбидных заболеваний, ассоциированных с ожирением.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ эффективности немедикаментозного и комбинированного лечения больных ожирением и НАЖБП
2. Разработать комплекс терапевтических мероприятий, направленный на лечение и предупреждение прогрессирования НАЖБП и ассоциированных с ней метаболических нарушений
3. Изучить продукцию ИРИ, ГПП-1, ГИП, глюкагона и уровень глюкозы крови в ходе ОГТТ у больных морбидным ожирением, пациентов, перенесших БПШ и здоровых лиц
4. Изучить и сравнить обеспеченность витамином D, уровень ПТГ и состояние обмена кальция у больных морбидным ожирением, и у пациентов, перенесших БПШ

5. Разработать практические рекомендации по предоперационному мониторингу и реабилитации бариатрических пациентов.
6. Изучить полиморфизм генов *TPH2*, *SERT*, *GNB3* и *NET* у пациентов, получающих терапию сибутрамином по поводу ожирения.
7. Оценить связь полиморфизма генов *TPH2*, *SERT*, *GNB3* и *NET* с результатами лечения сибутрамином, наличием нежелательных явлений и особенностями пищевого поведения.

Научная новизна

Проведен сравнительный анализ эффективности немедикаментозного и комбинированного лечения больных ожирением и НАЖБП и обоснован комплекс терапевтических мероприятий, направленный на лечение и предупреждение прогрессирования НАЖБП и коррекцию ассоциированных с ней кардиометаболических нарушений.

Впервые продемонстрированы эффекты воздействия метформина на уровень маркеров дисфункции эндотелия, хронического сосудистого воспаления, фибринолиза и адипонектина у больных абдоминальным ожирением на разных клиничко-морфологических стадиях НАЖБП. Продемонстрирована эффективность комбинированной терапии (диетотерапии, физических нагрузок, терапии метформином) для уменьшения выраженности метаболических нарушений и их коррекции у больных с абдоминальным ожирением и НАЖБП.

Впервые в РФ была проведена оценка состояния обмена кальция и продукция инкретинов у пациентов, страдающих морбидным ожирением и у пациентов, перенесших БПШ. Впервые в РФ были изучены отдаленные гормональные и биохимические последствия БПШ.

Впервые в РФ продемонстрировано увеличение постпрандиальной секреции ГПП-1 и ИРИ в отдаленном периоде после БПШ. Был выявлен повышенный риск развития постпрандиальной гипогликемии у этой категории пациентов и обоснованы меры по профилактике данного состояния.

Впервые в РФ была показана высокая распространенность дефицита витамина D и ВГПТ как среди лиц, страдающих морбидным ожирением, так и среди пациентов, перенесших шунтирующие бариатрические операции, обоснованы меры профилактики и лечения нарушений метаболизма кальция.

Впервые в РФ было проведено исследование, по изучению полиморфизма генов *TPH2*, *SERT*, *GNB3* и *NET* у лиц с ожирением, проведена оценка взаимосвязи полиморфизмов генов *TPH2*, *SERT*, *GNB3* и *NET* с результатами лечения ожирения сибутрамином, показано, что наличие и тип нарушений пищевого поведения у лиц с ожирением не связаны с полиморфизмами генов *TPH2*, *SERT*, *GNB3* и *NET*.

Практическая значимость

Показана эффективность применения метформина в комплексе с мероприятиями по модификации образа жизни для лечения НАЖБП у пациентов с абдоминальным ожирением и коррекции ассоциированных с ними кардиометаболических нарушений, что позволяет персонафицировать подходы к лечению НАЖБП у больных с абдоминальным ожирением и обосновать комплекс терапевтических мероприятий, направленный на лечение и предупреждение прогрессирования НАЖБП и коррекцию метаболических факторов риска развития ССЗ и СД2.

Данные, подтверждающие, что больные МО относятся к группе высокого риска по развитию дефицита витамина D и ВГПТ, являются обоснованием для внедрения диагностики и медикаментозной коррекции данных состояний в клинической практике.

На основании результатов работы сформулированы практические рекомендации, вошедшие в алгоритм реабилитации, динамического наблюдения и восполнения нутриентной недостаточности у пациентов, перенесших БПШ по поводу МО.

Результаты изучения полиморфизма генов *TPH2*, *SERT*, *GNB3*, *NET* и их влияния на результаты лечения ожирения позволят индивидуализировать

показания и противопоказания к назначению сибутрамина с учетом выявленных генетических маркеров.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты были использованы при составлении Клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов и Общества бариатрических хирургов России «Лечение морбидного ожирения у взрослых» (2018 г) и проекта Клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов «Лечение ожирения у взрослых» (2019 г).

Разработана и внедрена в практику программа комплексного обследования больных ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени, а также рекомендации по лечению ассоциированных с ней метаболических нарушений.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Снижение массы тела, достигнутое как на фоне немедикаментозного лечения, так и на фоне комбинированного лечения, влияет на ключевые патофизиологические основы НАЖБП. Терапия метформином при НАЖБП и абдоминальном ожирении более эффективна по сравнению с немедикаментозным лечением в отношении метаболических, провоспалительных и протромбогенных нарушений.
2. Нарушение регуляции углеводного обмена при МО характеризуется гиперглюкагонемией, повышением уровня ГИП, снижением секреции ГПП-1 и инсулинорезистентностью, что обуславливает высокую распространенность НГН и НТГ.
3. После БПШ отмечается повышенная секреция ГПП-1 и ИРИ в ответ на пероральный прием глюкозы, что определяет существенное улучшение показателей углеводного обмена у оперированных пациентов.

4. Для больных МО характерны неадекватная обеспеченность витамином D. Пациенты, перенесшие БПШ имеют высокую распространенность ВГПТ и дефицита витамина D, что требует медикаментозной коррекции.
5. Результат терапии ожирения сибутрамином ассоциирован с генетическими факторами: носители ТТ генотипа полиморфного маркера С825Т гена *GNB3* достигли большего снижения массы тела в сравнении с носителями генотипов СС+СТ.
6. Эффективность терапии ожирения сибутрамином не зависит от типа пищевого поведения. При этом экстернальный тип пищевого поведения ассоциируется с генотипом ТТ полиморфизма 3081(А/Т) гена *NET*.

Апробация работы и публикации

Материалы работы были представлены и обсуждены на Европейских конгрессах по ожирению (Ливерпуль 2013 г; София 2014 г; Гетеборг 2016 г, Вена 2018 г), на II Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» в 2014 г, на VI и VII Всероссийских конгрессах эндокринологов в 2012 г и 2016 г, на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе в 2015 г

Всего по теме диссертации опубликовано 19 статей, из них в отечественных журналах, рекомендованных для опубликования основных результатов диссертационной работы – 10 статей, в зарубежных журналах - 3 статьи.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 259 страницах, состоит из 6 глав, содержит 54 таблицы, 48 рисунков. Библиографический указатель включает 399 источников (15 отечественных и 384 зарубежных).

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные подходы к лечению неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) - хроническое заболевание, объединяющее различные морфологические изменения ткани печени вследствие метаболических нарушений, и характеризующееся накоплением жира в гепатоцитах, не связанным со злоупотреблением алкоголем [11, 57-60]. Клинико-морфологическими формами НАЖБП являются стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени.

1.1.2. Эпидемиология и прогноз

Распространенность НАЖБП в общей популяции жителей экономически развитых стран мира по данным УЗИ составляет примерно 25 % [61]. Частота встречаемости неалкогольного стеатоза варьирует от 20 до 35% [57-60], неалкогольного стеатогепатита – от 1,5 до 6,45 % [61].

В 2007 г было проведено эпидемиологическое исследование DIREG_L_01903 целью которого являлось изучить распространенность НАЖБП и ее клинических форм Российской Федерации. Исследование было проведено среди пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник. По данным скрининговой программы были проспективно обследованы 30754 пациента (56% женщин и 44% мужчин). По данным УЗИ печени и лабораторно-инструментального обследования, НАЖБП была диагностирована у 27% обследованных, причем 80,3% из них имели стеатоз, 16,8 % - НАСГ и 2,9% - цирроз печени [62].

Группами риска по развитию НАЖБП являются пациенты с ожирением, СД 2 типа и дислипидемией. Наиболее частым и наиболее доказанным этиологическим фактором НАЖБП среди вышеперечисленных является именно ожирение [63, 64].

ИМТ является независимым предиктором развития жировой инфильтрации печени. У больных ожирением распространенность всех клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет 37-93% [65, 66]. По данным аутопсийных исследований, распространенность стеатоза и стеатогепатита у лиц, не страдающих ожирением, составляет примерно 15% и 3%, соответственно, 65% и 20% – у пациентов с ожирением 1 и 2 степени, 85% и 40% – у пациентов с морбидным ожирением [67]. На связь между ИМТ и НАЖБП могут влиять расовая и этническая принадлежность, а также полиморфизмы специфических генов [68-71].

При морбидном ожирении частота встречаемости НАЖБП возрастает до 95-100%. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), являющийся более тяжелой и клинически значимой формой НАЖБП при ожирении диагностируется существенно чаще, чем в общей популяции: по данным биопсии печени у пациентов с морбидным ожирением доля НАСГ в структуре НАЖБП достигает 59,1 % [61].

Среди больных СД 2 НАЖБП выявляется в 50-75% случаев [72-74]. Очевидно, что эти два заболевания тесно связаны, их ассоциация является двусторонней: наличие НАЖБП увеличивает риск развития СД 2, в то же время наличие СД 2 увеличивает вероятность наличия НАЖБП. В настоящее время патогенетическое лечение НАЖБП рассматривается как метод профилактики и лечения СД 2 [75].

Среди пациентов с НАЖБП часто встречаются высокий уровень триглицеридов и низкий уровень ЛПВП. При обследовании лиц с дислипидемией, наблюдающихся в специализированных кардиологических и терапевтических клиниках, установлено, что частота НАЖБП у них достигает 50 % [76-77]. При обследовании когорты из 44767 пациентов в Тайване, стратифицированных на 4 группы по уровню ЛПНП и ТГ крови, было установлено, что у лиц с самым низким уровнем липидов частота НАЖБП составляет 33,41%, а у лиц из группы с наиболее высокими значениями ТГ и ЛПНП – 78,04% [78].

Неалкогольная жировая болезнь печени, особенно на стадии стеатоза, характеризуется относительно доброкачественным, медленно прогрессирующим течением. Однако стеатогепатит часто распознается несвоевременно и в отсутствие адекватного лечения в 50% случаев прогрессирует вплоть до развития цирроза печени с фатальными последствиями [78-85]. Как показывают наблюдательные исследования, в общей популяции у каждого третьего пациента с НАСГ отмечается его прогрессирование до стадии цирроза [79, 80, 84]. Многие исследователи рассматривают стеатогепатит в качестве вероятной причины развития криптогенных циррозов печени неясной этиологии: в 60-80% случаев криптогенный цирроз формируется в исходе НАСГ [85]. При циррозе печени, развившемся на фоне НАСГ, в 3% случаев возможно развитие гепатоцеллюлярной карциномы [82, 83].

Результаты наблюдения за пациентами с НАСГ в течение 10 лет, показывают, что за этот промежуток времени у 20-40% происходит прогрессирование фиброза печени и развитие цирроза [86]. Таким образом, прогрессирование заболевания зависит от стадии НАЖБП: при стеатозе – прогноз наиболее благоприятный, при циррозе - наихудший.

Анализ популяционных и когортных исследований показывает, что заболевания печени являются третьей по частоте причиной смерти среди пациентов с НАЖБП [78-85]. При НАЖБП показатели общей смертности выше, чем в общей популяции, не столько из-за цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, сколько из-за сердечно-сосудистых осложнений [12, 13]. По данным Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), в общей популяции смертность от заболеваний печени составляет – 0,2%, от ССЗ – 7,5%; при стеатозе печени – 0% и 8,6%, а при НАСГ – 1,6-6,8% и 12,6-35%, соответственно [87].

В исследовании, проведенном в Швеции, было показано, что за 15 лет наблюдения из 129 пациентов с ожирением и морфологически доказанной НАЖБП, 12,7% умерли от ССЗ и только 1,6% от печеночной патологии [88]. Таким образом, у пациентов с НАЖБП и ожирением показатели смертности выше, чем в

общей популяции, преимущественно из-за сердечно-сосудистых заболеваний, а также цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

1.1.3. Метаболические и гормональные нарушения, ассоциированные с НАЖБП

Результаты многих клинических исследований подтверждают ассоциацию НАЖБП с ожирением и метаболическим синдромом [12, 13, 89]. Более чем у 90% пациентов с НАЖБП и ожирением выявляется хотя бы один из компонентов МС (критерии IDF, 2005). Marchesini G. et al, изучая распространенность МС, показали, что среди 304 пациентов с НАЖБП 60% женщин и 30% мужчин имели метаболический синдром (по критериям АТР III) [90]. И наоборот: вероятность наличия НАЖБП возрастает по мере увеличения числа и выраженности метаболических факторов риска [12, 91]. Распространенность НАЖБП увеличивается при наличии предиабета и СД 2: 27% - у лиц без нарушений углеводного обмена, 43% - у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и 62% - среди пациентов с СД2. Кроме того, выявлена независимая корреляция между уровнями триглицеридов, общего холестерина, гликемии натощак и НАЖБП.

Результаты множества исследований подтверждают взаимосвязь НАЖБП и инсулинорезистентности [14, 90, 92-94]. Как уже упоминалось выше, НАЖБП встречается у 34-75% пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, а при наличии НАЖБП инсулинорезистентность выявляется в 70-100% случаев. У пациентов с СД2 отмечена более высокая распространенность НАЖБП по сравнению с пациентами с СД1, что также свидетельствует о значении инсулинорезистентности в развитии НАЖБП.

Нарушение способности инсулина подавлять липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к увеличению поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень и развитию стеатоза. Избыток СЖК способствует развитию и прогрессированию инсулинорезистентности гепатоцитов через активацию изоформы протеинкиназы С-дельта и снижение фосфоинозитид-3 киназной активности, связанной с субстратом инсулинового рецептора 1 типа [95].

1.1.3.1. Адипокины и медиаторы воспаления

В развитии метаболических нарушений, ассоциированных с НАЖБП, помимо инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, важную роль играют адипокины, секретируемые жировой тканью [14, 96, 97]. Лептин, фактор некроза опухолей-альфа, адипонектин, интерлейкины-6, и -8 могут способствовать развитию инсулинорезистентности, а также оказывать самостоятельное влияние на процессы ангиогенеза и атерогенеза [98-100].

Лептин

Лептин – гормон, секретируемый преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, участвует в регуляции энергетического обмена и поддержании массы тела, влияет на процессы ангиогенеза, гемопоеза, фиброгенеза, воспаление, иммунные реакции [17, 97, 101]. В норме лептин противодействует эктопическому отложению липидов в периферических тканях. Воздействуя на активность цАМФ-зависимой протеинкиназы А, он способствует увеличению окисления жирных кислот в мышцах, тем самым препятствуя отложению липидов в тканях, и улучшает чувствительность к инсулину.

При ожирении уровень лептина повышен, но в то же время, наблюдается лептинорезистентность, вследствие чего не происходит усиления компенсаторного окисления жирных кислот, в ответ на их избыточное поступление в ткани, увеличивается образование триглицеридов и активируется перекисное окисление липидов. Накопление неокисленных метаболитов СЖК может приводить к развитию липотоксичности и, как следствие, метаболическим нарушениям. При нарушении действия лептина происходит также увеличение синтеза жирных кислот, независимо от их концентрации, *de novo* в печени вследствие гиперэкспрессии ряда протеинов, участвующих в нем [102-104].

В исследованиях продемонстрировано влияние лептина на процессы фиброгенеза в печени. Лептин обладает профиброгенным действием: способствует усилению выработки проколлагена I типа и трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), усиливает фагоцитарную активность и выработку цитокинов

купферовскими клетками и макрофагами, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и продукцию ими активных форм кислорода [103, 104].

В исследованиях на культурах клеток показана роль лептина в процессах ангиогенеза в печени. Активация лептиновых рецепторов в звездчатых клетках печени приводит к усиленной выработке сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), являющегося мощным стимулятором образования новых сосудов в печени, что способствует прогрессированию НАЖБП [105].

Таким образом, при ожирении реализация эффектов лептина может быть одним из факторов развития стеатоза печени и его прогрессирования.

Адипонектин

Адипонектин - белок, синтезируемый жировой тканью, выполняющий, в отличие от других адипокинов, ряд протективных функций. При ожирении и СД2 наблюдается снижение уровня адипонектина в крови, что обусловлено хроническим воспалением, ассоциированным с ожирением. Провоспалительные маркеры, такие как ФНО- α , интерлейкин-6 (ИЛ-6), снижают экспрессию и секрецию адипонектина в жировой ткани [106, 107].

Адипонектин обладает широким спектром действия: увеличивает окисление СЖК в печени путем активации цАМФ-зависимой протеинкиназы и взаимодействия с рецепторами PPAR- α ; повышает поглощение глюкозы в скелетными мышцами; снижает продукцию глюкозы печенью; стимулирует секрецию инсулина; повышает чувствительность к инсулину как за счет прямой стимуляции фосфорилирования тирозина инсулинового рецептора 1 типа, так и опосредованно - через увеличение окисления СЖК в печени [16, 99, 106, 107]. По данным исследований, уровень адипонектина положительно коррелирует с чувствительностью периферических тканей к инсулину и отрицательно - с инсулинорезистентностью [99, 106-108].

Протективное действие адипонектина в отношении развития атеросклероза реализуется через подавление сосудистого воспаления, торможение адгезии моноцитов к эндотелию, блокирование трансформации макрофагов в пенистые клетки, снижение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и экспрессии

молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1), E-селектина, а также продукции ФНО- α макрофагами. Эти эффекты в комплексе и обуславливают антиатерогенное действие адипонектина [99, 106].

Низкий уровень адипонектина рассматривается как один из предикторов развития СД2 и ССЗ. Ряд исследований показал ассоциацию уровня адипонектина с компонентами метаболического синдрома [99, 106, 107].

Имеются исследования, свидетельствующие о протективной роли адипонектина при НАЖБП в отношении развития стеатоза, стеатогепатита и их прогрессирования [97, 109]. У пациентов с НАЖБП и ожирением уровень адипонектина в сыворотке крови значительно ниже, чем у обследованных с аналогичным ИМТ без НАЖБП, и отрицательно коррелирует с содержанием жира в печени [109]. Более того, по данным некоторых исследований концентрация адипонектина у больных с НАСГ значимо ниже, чем у пациентов со стеатозом. Экспрессия адипонектина в печени у пациентов с ожирением и НАСГ снижена, по сравнению с пациентами со стеатозом печени [97, 109, 110].

Таким образом, гепатопротекторные эффекты адипонектина реализуются за счет увеличения чувствительности к инсулину, антифибротического и противовоспалительного действий. Кроме того, адипонектин оказывает ингибирующее действие на апоптоз гепатоцитов [97, 109, 110].

По данным исследований, уровень адипонектина может выступать в качестве прогностического фактора НАЖБП [97, 109, 110]. Некоторые авторы предлагают использовать определение уровня адипонектина в сыворотке крови в качестве неинвазивного биомаркера НАСГ [97, 109].

Интересно, что у пациентов с циррозом печени отмечается повышение адипонектина, причем его концентрация увеличивается по мере прогрессировании заболевания. Можно предполагать, что это следствие снижения печеночного клиренса адипонектина на фоне печеночной недостаточности или компенсаторное повышение адипонектина вследствие усиленной продукции цитокинов при циррозе [97, 109].

Фактор некроза опухолей- α (ФНО- α)

ФНО- α является многофункциональным провоспалительным цитокином, секретлируемым в основном макрофагами, преимущественно в жировой ткани, и обладающим ауто- и паракринными эффектами. ФНО- α рассматривается как медиатор инсулинорезистентности при ожирении [99]. У пациентов с НАСГ обнаружена гиперэкспрессия мРНК ФНО- α не только в жировой ткани, но и печени, что проявляется более высокими плазменными концентрациями ФНО- α [99, 102, 103].

ФНО- α активирует ядерный транскрипционный фактор NF- κ B в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к усилению фосфорилирования инсулинового рецептора 1 типа, нарушению связывания инсулина с рецептором, уменьшению активности глюкозного транспортера ГЛЮТ-4 и фосфоинозитол-3 киназы и, таким образом, снижению захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастанию гипергликемии и развитию инсулинорезистентности. Активация NF- κ B также стимулирует продукцию индуцибельной NO-синтазы, способствуя развитию воспалительной реакции в сосудистой стенке, адгезии моноцитов к эндотелию и всего каскада оксидативного стресса. Под воздействием ФНО- α гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов усиливают продукцию моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), играющего важную роль в патогенезе атеросклероза [97, 110, 111]. Также, ФНО- α способствует повышению экспрессии и синтеза белка Bcl-2, активирующего апоптоз гепатоцитов [112].

Таким образом, ФНО- α оказывает многоплановое воздействие на метаболизм, что ведет к развитию целого ряда нарушений, ассоциированных с НАЖБП.

Интерлейкины

Интерлейкины 6 и 8 (ИЛ-6 и ИЛ-8) – провоспалительные цитокины, продуцируемые жировой тканью. ИЛ-6 и ИЛ-8 индуцируют синтез провоспалительных белков, таких как фибриноген и С-реактивный белок (СРБ). ИЛ-6 подавляет чувствительность инсулинового рецептора 1 типа в печени, снижает экспрессию липопротеиновой липазы в жировых клетках, оказывая

локальное влияние на поглощение СЖК адипоцитами, увеличивает продукцию триглицеридов [99, 102]. Уровни ИЛ-6,8 в плазме отрицательно коррелируют с чувствительностью к инсулину [99]. У пациентов с НАСГ, содержание интерлейкинов в плазме крови повышено [97, 102, 103, 110].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1)

ИАП-1 является ингибитором сериновых протеаз и важнейшим регулятором работы фибринолитической системы. ИАП-1 ингибирует тканевой и урокиназный активаторы плазминогена, моделирующих эндогенный фибринолиз. В норме синтез ИАП-1 происходит в основном в гепатоцитах и эндотелиальных клетках, в меньшей степени – в тромбоцитах и мезотелиальных клетках. При ожирении висцеральные адипоциты сальника становятся главным источником повышенного содержания ИАП-1 в организме. Экспериментальные исследования показали, что в условиях повышенного содержания цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1), что имеет место при ожирении, повышается экспрессия гена ИАП-1 в культурах гладкомышечных, жировых и печеночных клеток [99, 113].

Повышение содержания ИАП-1 наблюдается при ожирении, особенно абдоминальном, в сочетании с инсулинорезистентностью, СД2 и НАЖБП [99, 113]. Выявлена положительная корреляция между уровнем ИАП-1, метаболическими и антропометрическими параметрами у больных ожирением: уровнями глюкозы, инсулина, триглицеридов, ХС ЛПНП и ИМТ [99, 113, 114]. По данным исследований, высокий уровень ИАП-1 является независимым предиктором инфаркта миокарда и ССЗ [113, 114].

При неалкогольной жировой болезни печени ИАП-1 участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза [97, 110, 111].

С-реактивный белок (СРБ)

СРБ – белок, синтезируемый, главным образом, в печени, а также в жировой ткани, является маркером хронического сосудистого воспаления. Главным стимулятором печеночной продукции СРБ является ИЛ-6, его экспрессия стимулируется также ФНО-а [98, 99, 102].

При ожирении, особенно висцеральном, уровень СРБ в организме повышен. СРБ является не только маркером воспаления, но и напрямую участвует в процессах воспаления и атерогенеза: стимулирует экспрессию молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина на поверхности эндотелия, вызывая связывание и модификацию ХС ЛПОНП, а также увеличивает экспрессию и активность ИАП-1 в клетках эндотелия [98, 99]. По данным исследований, уровень СРБ в плазме коррелирует с массой жировой ткани в организме, висцеральным ожирением, а также с инсулинорезистентностью и МС [98, 99]. В настоящее время повышение уровня СРБ в плазме крови считается одним из наиболее важных независимых предикторов развития ИБС [98].

1.1.3.2. Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция

В настоящее время показана роль оксидативного стресса и нарушения функции митохондрий в развитии НАСГ [112, 115, 116, 117]. При НАЖБП, в результате повышенной нагрузки СЖК, β -окисление может подавляться и приводить к появлению реактивных форм кислорода, которые индуцируют оксидативный стресс и вызывают повреждения митохондрий [115, 118]. Структурные аномалии митохондрий и снижение активности дыхательной цепи митохондрий были выявлены в ходе исследований при стеатогепатите [117, 119]. Повышенная экспрессия и активность цитохрома P450 (CYP) – фермента микросом печени, окисляющего СЖК, наблюдается при НАСГ и представляет собой мощный источник реактивных форм кислорода [117, 119].

Многие исследования подтверждают важность оксидативного стресса как критического патофизиологического механизма НАЖБП, способствующего развитию патологии эндотелия и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний [115, 117, 118]. Избыток свободных радикалов и активация системы цитохрома P450 играют ведущую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, разрушении липидов клеточных мембран, повреждении ДНК и внутриклеточных белков гепатоцитов, что в последующем приводит к развитию фиброза и цирроза печени. Это подтверждают результаты исследований: в биоптатах печени пациентов с

ожирением и НАЖБП отмечаются более высокие уровни пероксидации липидов, чем в норме [118, 119].

Патология эндотелия сопровождается воспалительными изменениями сосудистой стенки, повышением СРБ, высвобождением вазоконстрикторов (эндотелина-1, тромбксана А2, простагландинов и др.), адгезией моноцитов на эндотелиальных клетках за счет экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E - селектина), поглощением окисленных ЛПОНП макрофагами и пролиферацией гладкомышечных клеток, что приводит к развитию атеросклеротических процессов и артериальной гипертензии [111, 115, 117, 118, 120]. Наибольшую значимость в развитии патологии эндотелия и развитии сосудистого воспаления играют молекулы адгезии семейств селектинов (межклеточные молекулы ICAM-1, 2, 3, поверхностная молекула адгезии VCAM-1, E – селектин) и вазоконстриктор эндотелин-1.

Эндотелины – сосудосуживающие пептиды, играющие ключевую роль в гомеостазе кровеносных сосудов. Основной механизм действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, что вызывает стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба; сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящих к утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра - вазоконстрикции [99, 120]. Наиболее активным изомером является эндотелин-1. Он образуется не только в эндотелии, но и в гладких мышцах сосудов, нейронах, глиальной ткани, мезангиальных клетках почек, печени и других органах [99].

E-селектин (или ELAM-1, LECAM-2, CD62E) - гликопротеин, находящийся на клеточной поверхности, относится к классу молекул клеточной адгезии, обеспечивает адгезию лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов и субпопуляции T-клеток) к активированному сосудистому эндотелию в начальных фазах воспаления. E-селектин синтезируется и экспрессируется в эндотелии через 2-8 часов после его стимуляции интерлейкином-1 или другими воспалительными цитокинами. При стимуляции эндотелия цитокинами (в первую очередь ИЛ-1 и ФНО- α) или некоторыми продуктами бактериального распада, активирующими фактор

транскрипции NF- κ B, E-селектин также вырабатывается в больших количествах и экспрессируется на клеточной поверхности [99, 120].

VCAM-1 (CD106) - молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, играющая роль в иммунной системе человека. ICAM-1 (CD54) - молекула межклеточной адгезии, присутствующая в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток. При стимуляции цитокинами концентрации ICAM-1 и VCAM-1 резко увеличиваются. Основными функциями VCAM-1 и ICAM-1 является обеспечение адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления [99, 120].

Повышение сывороточных фракций ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина коррелируют со степенью повреждения эндотелия и активностью сосудистого воспалительного процесса [99, 120].

1.1.4. Лечение

Вопросы терапии НАЖБП в настоящее время приобрели особую актуальность в связи с высокой распространенностью ожирения, СД2 и их осложнений, прежде всего ССЗ. Основными задачами лечения НАЖБП являются замедление ее развития и прогрессирования, а также коррекция ассоциированных с ней метаболических нарушений.

Ожирение является наиболее значимым этиологическим фактором развития НАЖБП, поэтому терапевтические мероприятия в первую очередь направлены на снижение массы тела. Клинически значимым считается снижение массы тела на 5-10% от исходной, так как даже такая умеренная потеря сопровождается выраженным уменьшением риска развития сопутствующих заболеваний [121, 122]. Согласно Клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) основу лечения пациентов с ожирением и НАЖБП составляют структурированные комплексные программы, включающие гипокалорийное питание (с умеренным дефицитом суточного рациона в 500–600 ккал), ограничение

употребления жиров до 25-30% от суточной калорийности, а также увеличение физической активности [15, 123]. Целевым показателем, который должен быть достигнут в результате модификации образа жизни является снижение массы тела на 7-10 %.

Физическая активность является обязательным компонентом лечения. При сочетании физических нагрузок с рациональным питанием, максимально улучшаются биохимические показатели и гистологическая картина печени [124-126].

Показано благоприятное влияние физических нагрузок на инсулинорезистентность. Noumard J.A. и соавторы в своей работе зарегистрировали увеличение окисления СЖК и снижение инсулинорезистентности у пациентов с ожирением на фоне ежедневных аэробных физических нагрузок, даже при отсутствии снижения массы тела [124]. Степень снижения инсулинорезистентности, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется проводить ежедневно в течение 30-40 минут [124].

Постепенное уменьшение массы тела (на 0,5-1 кг в неделю) сопровождается положительной динамикой как со стороны лабораторных показателей, так со стороны морфологии печени [125]. Напротив, при быстром снижении массы тела, может наблюдаться усугубление гистологических изменений, характерных для НАЖБП, поэтому важным является постепенное снижение массы тела [127].

При неэффективности немедикаментозных методов лечения ожирения, возможно назначение фармакотерапии, направленной на снижение массы тела, при отсутствии противопоказаний к их применению. По мнению Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) фармакотерапия показана: пациентам с прогрессирующим НАСГ и признаками фиброза; пациентам с НАСГ и клиническими факторами риска быстрого прогрессирования заболевания (возраст старше 50 лет, метаболический синдром, СД 2 или стойко повышенный уровень АЛТ); пациентам с НАСГ при наличии некротически-воспалительных изменений [15]. Американская Ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD)

рекомендует фармакологическое лечение пациентам с НАСГ и признаками фиброза [123, 128].

В настоящее время ни один лекарственный препарат не зарегистрирован в качестве специфической терапии НАЖБП или НАСГ. Клинические рекомендации международных экспертных организаций по изучению заболеваний печени подчеркивают, что ни один из рассматриваемых препаратов не имеет достаточной доказательной базы, позволяющей внести лечение НАЖБП в официальную инструкцию [15, 128]. Тем не менее, в качестве возможных вариантов фармакотерапии НАЖБП рассматриваются метформин, витамин E, агонисты PPAR- γ , аналоги ГПП-1. В качестве одной из опций для пациентов, страдающих морбидным ожирением, рассматривается бариатрическая хирургия [129, 130].

1.1.4.1. Метформин

Биохимические эффекты метформина позволяют предполагать, что этот препарат может быть эффективным при НАЖБП, особенно с учетом того, что инсулинорезистентность и воспалительные реакции являются ключевыми механизмами развития и прогрессирования данного заболевания [16, 17].

Метформин не только воздействует на углеводный обмен и уровень инсулина, но и обладает целым рядом благоприятных метаболических эффектов [18-22]. В печени метформин подавляет глюконеогенез и гликогенолиз, а также липолиз и окисление СЖК. В скелетных мышцах и жировой ткани препарат стимулирует тирозин-киназную активность инсулинового рецептора, активизирует транспортер глюкозы ГЛЮТ-4, способствует повышению поглощения, утилизации и окисления глюкозы, увеличивает чувствительность к инсулину. В жировой ткани препарат также подавляет липолиз и окисление СЖК. Метформин обладает выраженным антиатерогенным и кардиопротективным действием, замедляет всасывание углеводов в кишечнике и обладает слабым анорексигенным эффектом.

Два опубликованных к настоящему моменту мета-анализа свидетельствуют о положительном влиянии метформина на метаболические показатели, однако не

подтверждают положительного влияния этого препарата на морфологию ткани печени при НАЖБП [131, 132].

Поскольку показатели общей смертности пациентов с НАЖБП выше по сравнению с общей популяцией, преимущественно из-за сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13], то первоочередной задачей терапии становится коррекция метаболических нарушений. С этой точки зрения метформин обладает доказанной эффективностью. Профилактика развития СД2 у пациентов с НАЖБП является важнейшим компонентом лечения данной категории больных, таким образом, применение метформина при НАЖБП обосновано, прежде всего с целью замедления прогрессирования нарушений углеводного обмена [133].

Многочисленные исследования, посвященные оценке эффективности метформина при НАЖБП [134-141], 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 были лучше на фоне лечения метформином, результаты также подтверждают, что диетотерапия сама по себе также эффективна при НАЖБП. Улучшение гистологической картины на фоне лечения метформином было отмечено в нескольких открытых неконтролируемых исследованиях [136-138]. Положительная динамика выражалась в уменьшении воспалительной инфильтрации и дистрофии гепатоцитов. В трех рандомизированных исследованиях терапия метформином практически не оказывала эффекта на гистологическую картину заболевания [139-141].

В ряде исследований на фоне терапии метформином у пациентов с НАЖБП зарегистрировано увеличение содержания адипонектина в крови [136, 140, 142].

Ожирение и НАЖБП ассоциированы с хроническим воспалением и эндотелиальной дисфункцией, являющимися факторами риска ССЗ. Данные многочисленных клинических и экспериментальных исследований подтверждают наличие у метформина провоспалительного и антиоксидантного эффектов, а также

его способность уменьшать эндотелиальную дисфункцию, что в совокупности обуславливает его ангио- и кардиопротективное действие. В ряде рандомизированных контролируемых исследований показано, что терапия метформином пациентов с ожирением приводит к статистически значимому снижению маркеров хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции (СРБ, ФНО- α , фактора ингибирования миграции макрофагов, ИЛ-6 и -1, молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина на поверхности эндотелия) [135, 143, 144]. В исследовании с участием 457 больных с абдоминальным ожирением без СД2 показано положительное влияние метформина на процессы фибринолиза за счет снижения в плазме крови ИАП-1 и фактора Виллебранда, повышения активности плазминогена и угнетения агрегации тромбоцитов. Применение метформина в комплексе с рациональным питанием сопровождалось снижением активности ИАП-1 на 30-40 % [143].

Таким образом, представленные результаты исследований, свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии метформином в сочетании с рациональным питанием при лечении пациентов с ожирением и НАЖБП и кардиометаболическими факторами риска.

1.1.4.2. Агонисты PPAR- γ рецепторов и рецепторов ГПП-1

Тиазолидиндионы (агонисты рецепторов PPAR- γ) улучшают чувствительность к инсулину в основном за счет увеличения отложения СЖК в адипоцитах, снижая, таким образом, их уровень в крови и уменьшая их негативное воздействие на гепатоциты. Тиазолидиндионы также стимулируют дифференцировку адипоцитов, увеличивают число мелких адипоцитов, обладающих высокой чувствительностью к действию инсулина, и подавляют глюконеогенез в печени. В исследованиях показано положительное влияние пиоглитазона на течение НАЖБП у пациентов с СД2 и предиабетом [145-148]. Так, лечение пиоглитазоном улучшало чувствительность к инсулину, снижало уровни трансаминаз в крови и улучшало гистологическую картину печени, в частности, уменьшились степень стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов

[145-148]. Применение тиазолидиндионов в клинической практике ограничено в связи с развитием серьезных нежелательных явлений, таких как задержка жидкости в организме, увеличение массы тела за счет накопления жира в подкожно-жировой клетчатке, возникновение переломов [147, 148]. Применение пиоглитазона при НАЖБП одобрено AASLD, однако, с ограничениями [123]: во-первых, препарат может назначаться только пациентам с НАСГ, доказанным путем проведения биопсии печени, во-вторых, после предварительного обследования и оценки функциональных показателей сердечно-сосудистой системы. В клинических рекомендациях EASL показания к назначению пиоглитазона ограничиваются категорией больных с СД 2 и НАЖБП [15].

Аналоги ГПП-1 и агонисты рецепторов ГПП-1 стимулируют секрецию инсулина, подавляют избыточную секрецию глюкагона, замедляют опорожнение желудка и вызывают чувство сытости, что в целом обеспечивает снижение массы тела. На этапе проведения доклинических исследований этих препаратов было отмечено снижение печеночных трансаминаз у пациентов с НАЖБП [149]. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования продолжительностью 48 недель у пациентов с морфологически подтвержденным НАСГ лираглутид способствовал уменьшению воспалительных изменений в печени и замедлял прогрессирование фиброза [150]. В настоящее время, накопленных данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать аналоги ГПП-1 в качестве специфической терапии НАЖБП.

1.1.4.3. Витамин Е

Имеется ряд работ по применению у больных с НАЖБП лекарственных средств с антиоксидантной активностью. В некоторых исследованиях показана эффективность применения витамина Е (альфа-токоферола). Так, в исследовании PIVENS назначение витамина Е в дозе 800 МЕ на 96 недель сопровождалось снижением уровней трансаминаз и гистологическими изменениями: уменьшением стеатоза, воспаления и баллонной дегенерации гепатоцитов [146]. Что касается исследований, где проводился морфологический контроль результатов лечения

альфа-токоферолом, то 2 мета-анализа подтверждают положительное влияние этой терапии на гистологическую картину при НАСГ [151, 152].

Безопасность длительного приема витамина Е является предметом дискуссий. Два мета-анализа, посвященные смертности пациентов, получавших витамин Е в дозах, превышающих 800 МЕ в сутки, дали противоречивые результаты [153, 154].

По аналогии с пиоглитазоном AASLD рекомендует витамин Е при НАЖБП только тем пациентам, у которых наличие НАСГ доказано при проведении биопсии [123]. В клинических рекомендациях EASL подчеркивается, что для решения вопроса о целесообразности терапии витамином Е с позиций доказательной медицины требуется проведение дополнительных исследований [15].

Таким образом, в настоящее время вопрос о терапии НАЖБП антиоксидантами остается дискуссионным.

Заключение

Следует отметить, что, несмотря на многочисленные клинические исследования, в настоящее время не существует специфической лекарственной терапии НАЖБП, основанной на принципах доказательной медицины, проводится поиск и изучение новых препаратов, увеличивающих продолжительность жизни гепатоцитов и замедляющих развитие фиброза: среди них агонисты фарнезоидного X-рецептора, ингибиторы стеарил-СоА-десатуразы, пробиотики, антиоксиданты с различными механизмами действия.

Таким образом, несмотря на многочисленность отечественных и зарубежных работ, посвященных изучению НАЖБП, многие вопросы остаются открытыми и требуют дальнейшего уточнения.

1.2. Метаболизм витамина D при морбидном ожирении и после бариатрических процедур

В последние годы были проведены многочисленные популяционные исследования по оценке распространенности дефицита витамина D в различных этнических и возрастных группах, в ходе этих исследований была выявлена взаимосвязь между ожирением и дефицитом витамина D [155-158]. В настоящее время ожирение рассматривается как один из факторов риска дефицита витамина D и развития вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Очевидно, что наиболее выраженный дефицит витамина D испытывают лица, страдающие морбидным ожирением.

Поскольку в отсутствие костной патологии дефицит витамина D протекает практически бессимптомно, то единственным способом установить диагноз является определение сывороточного уровня 25-гидрокси-витамина D (25(OH)D). Концентрация 25(OH)D в сыворотке, основного циркулирующего метаболита витамина D, является первичным показателем обеспеченности витамином D. Сывороточный 1,25(OH)₂D не отражает истинного статуса витамина D, поскольку 85% его количества связано с витамин D связывающим протеином. Вследствие его низкой информативности, определение 1,25(OH)₂D не используется в клинической практике [159].

Оптимальным и адекватным считается сывороточный уровень 25(OH)D ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л) [160-161]. В настоящее время уровень сывороточного 25(OH)D ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) расценивается как дефицит витамина D, уровень 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (50-75 нмоль/л) – как недостаточная обеспеченность витамином D [162-163].

На уровень 25(OH)D в сыворотке крови оказывают влияние инсоляция, широта территории постоянного проживания, время года, использование солнцезащитных кремов [164-166]. Поэтому исследование уровня 25(OH)D в группах риска рекомендуется проводить два раза в год: ранней весной и поздним летом [166-168]. К группе риска по дефициту витамина D относятся пожилые люди,

поскольку с возрастом продукция витамина D в коже под действием ультрафиолетового облучения снижается. Повышенный риск дефицита витамина D имеют лица с темным цветом кожи: у представителей этих этнических групп меланин эффективно экранирует глубокие слои кожи от проникновения ультрафиолетовых лучей [169-172]. В настоящее время группой риска считаются также лица, страдающие ожирением [162, 163].

1.2.1. Ожирение и метаболизм витамина D

Патогенетическая взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D, по-видимому, обусловлена несколькими механизмами. Во-первых, при ожирении витамин D, являющийся жирорастворимым, распределяется в большом объеме ткани, что приводит к снижению его концентрации в плазме крови. Во-вторых, можно предполагать, что при ожирении, снижается естественная продукция витамина D в коже под влиянием солнечного света, поскольку тучные люди носят более закрытую одежду и меньше времени проводят на солнце.

Чтобы уточнить механизмы, приводящие к дефициту витамина D при ожирении, Worthman J. и соавторы изучили сывороточную концентрацию D₂, D₃, и 25(OH)D у лиц с ожирением и нормальной массой тела в ответ на ультрафиолетовое облучение и пероральный прием эргокальциферола [171]. В исследовании приняли участие 19 здоровых лиц (ИМТ ≤ 25) и 19 лиц с ожирением (ИМТ > 30). Все пациенты были европеоидами и имели тип кожи II и III.

В норме пик сывороточной концентрации витамина D₃ наблюдается через 24 часа после воздействия ультрафиолетового излучения, поэтому пробы крови брались за час до ультрафиолетового облучения и спустя сутки. Изменения концентрации витамина D₃ в течение этого периода характеризуют синтез витамина в коже и транспорт его из кожи в кровоток. Базальные концентрации витамина D₃ при ожирении и в группе контроля достоверно не различались. Однако, при ожирении прирост концентрации витамина D₃ после ультрафиолетового облучения был существенно ниже, чем в группе контроля (6.7±1.4 нг/мл vs 15.3±2.1 нг/мл, p=0.0029). То есть, несмотря на то что при

ожирении площадь поверхности тела больше, увеличение концентрации витамина D_3 после УФ-облучения при ожирении оказалось на 57% ниже, чем у лиц без ожирения. Поскольку площадь поверхности тела при ожирении больше, можно было бы ожидать более высокой продукции витамина D_3 и соответственно более выраженного повышения его концентрации в крови после УФ-облучения по сравнению с контрольной группой. Рядом исследований в 80-90-е годы было показано, что содержание в коже предшественника витамина D_3 7-дегидрохолестерола при ожирении не изменяется, также как не страдает сам процесс образования витамина [172-173]. То есть – снижается транспорт из кожи в кровь. Можно предположить, что при ожирении подкожный жир растворяет в себе большее количество витамина, продуцируемого в коже.

Оценка биодоступности витамина D_2 при пероральном приеме, проводилась следующим образом: после забора крови натощак пациенты получали 50000 МЕ эргокальциферола и не принимали пищу в течение последующего часа. Забор крови проводился спустя 6, 10 и 24 часа после приема эргокальциферола. Различий в базальном уровне D_2 и D_3 между группами не отмечалось. Однако, исходный уровень 25(OH)D на фоне ожирения был снижен, а уровень ПТГ – повышен. Пиковые концентрации витамина D_2 были практически одинаковыми, тогда как кинетика 25(OH)D имела существенные отличия: его пиковая концентрация после перорального назначения эргокальциферола была достоверно ниже, чем в контрольной группе. При статистической обработке были выявлены 2 наиболее выраженные корреляции между массой тела и пиковой концентрацией витамина D_2 после приема per os, и между массой тела концентрацией D_3 после ультрафиолетового облучения. Очевидно, что подобный механизм (то есть депонирование витамина в большом объеме жировой ткани) отвечает и за снижение биодоступности витамина D_2 поступающего с пищей.

Подтверждением гипотезы о том, что снижение сывороточной концентрации 25(OH)D при ожирении является следствием тканевого перераспределение в большом объеме жировой ткани являются и результаты работы, проведенной Arunabh S. и соавторами [174]. В этой работе была изучена взаимосвязь между

уровнем 25(OH)D и массовой долей жировой ткани у здоровых женщин. В результате обследования 410 женщин с ИМТ от 17 до 30 была установлена обратная корреляция между процентом жировой ткани и уровнем 25(OH)D.

В 2006 г были опубликованы результаты обследования когорты пациентов, родившихся в Англии, Шотландии и Уэльсе в течение 1 недели в марте 1958 года (The 1958 British Birth Cohort) [175]. В возрасте 45 лет участники этого исследования – 12069 человек, постоянно проживающих в Великобритании, прошли обследование. У 81 % (7591 человек) был исследован уровень 25(OH)D в сыворотке крови. В дальнейшем из анализа были исключены пациенты не европеоидной расы и пациенты, страдающие сахарным диабетом 1 и 2 типа. Окончательный анализ результатов определения 25(OH)D был проведен среди 7189 пациентов с учетом ИМТ и уровня HbA1c.

По данным этого масштабного исследования уровень сывороточного 25(OH)D снижался по мере увеличения ИМТ, тогда как уровень HbA1c – повышался. Уровень 25(OH)D был ниже 75 нмоль/л (30нг/дл) у 80 % лиц, имеющих ожирение и только у 68 % лиц без ожирения ($p < 0.0001$). Пациенты с диагностированным ранее сахарным диабетом 2 типа и пациенты с уровнем HbA1c $> 7\%$ имели более низкий уровень сывороточного 25(OH)D по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена (36.9 ноль/л vs 52.7 ноль/л).

Сезонные колебания уровня 25(OH)D₃ были сопоставлены с ИМТ, полом и возрастом 2126 пациентов, зарегистрированных в Клинике метаболизма и медицинского управления образом жизни г.Осло [176]. Оказалось, что среди лиц обоего пола, вне зависимости от возраста, прослеживается одна и та же тенденция: по мере увеличения ИМТ наблюдается снижение уровня 25(OH)D₃. Обратная корреляция с ИМТ была отмечена не только для 25(OH)D₃, но и для содержания 1,25(OH)₂D₃ в сыворотке крови. Сезонные различия концентрации 25(OH)D₃ в сыворотке крови были в наибольшей степени выражены в группе мужчин моложе 50 лет с нормальной массой тела. Снижение содержания витамина D до уровня, когда можно говорить о его дефиците, чаще всего отмечалось среди пациентов с ИМТ ≥ 40 : у 32 % женщин и 46 % мужчин. Результаты этого исследования

подтверждают, что уровень 25(OH)D₃ в сыворотке крови и его сезонные колебания зависят от ИМТ. Согласно этим данным, каждая третья женщина и каждый второй мужчина с ИМТ ≥ 40 имеют дефицит витамина D.

Поскольку окружность талии рассматривается IDF в качестве важнейшего диагностического критерия метаболического синдрома и является суррогатным показателем абдоминального ожирения, то определенный интерес представляет оценка взаимосвязи между уровнем витамина D и различными типами ожирения. Участниками исследования в Новой Зеландии стали 250 амбулаторных пациентов с ИМТ в 28 до 50 кг/м² [177]. Все эти пациенты были отобраны для дальнейшего участия в исследовании по снижению массы тела и на момент обследования не получали препаратов для лечения ожирения. Среди данных пациентов были выделены этнические подгруппы (европеиды, азиаты, коренное население Новой Зеландии и островов Тихого океана). Антропометрические измерения включали определение окружности талии, также проводилось определение процентного содержания жира в организме на основе многочастотного биоэлектрического импеданса. В обследованной выборке пациентов с избыточной массой тела и ожирением по результатам обследования 40 % имели метаболический синдром и 5 % - сахарный диабет 2 типа. У всех пациентов утром натощак была взята кровь для определения D₃, глюкозы, липидов и гликированного гемоглобина. Взаимоотношения между антропометрическими показателями, лабораторными показателями, демографическими данными и уровнем витамина D₃, были исследованы с помощью метода множественной линейной регрессии. Обратная корреляционная взаимосвязь была выявлена между уровнем витамина D₃ и массой тела ($p=0.0009$), уровнем витамина D₃ и ИМТ ($p=0.005$), уровнем витамина D₃ и окружностью талии ($p=0.03$). Не было выявлено значимой взаимосвязи с процентным содержанием жира в организме. Уровень витамина D в сыворотке крови также не зависел от пола, возраста и выраженности компонентов метаболического синдрома, кроме окружности талии.

Множественный регрессионный анализ показал, что при увеличении значения ИМТ на 1 кг/м² происходит снижение сывороточной концентрации

витамина D₃ на 0.74 нмоль/л, при увеличении окружности талии на 1 см - уровень витамина D₃ в сыворотке снижается на 0.29 нмоль/л. Таким образом, степень ожирения, определяемая по ИМТ, и окружность талии оказались параметрами, ассоциированными с недостаточностью витамина D₃.

Несмотря на то, что пациенты с морбидным ожирением потребляют гораздо больше пищи, чем лица без ожирения, у них может отмечаться дефицит ряда нутриентов. Наиболее распространенным дефицитом, связанным с ожирением, является снижение концентрации 25(OH)D, которая по некоторым данным ассоциируется с повышенным риском СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии.

Целью исследования, проведенного Aasheim E. и соавторами была оценка обеспеченности пациентов, обратившихся за помощью к бариатрическому хирургу, витаминами А, В₁, В₂, В₆, С, D и E по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [178]. Исследование было проведено на базе 2 специализированных отделений по лечению морбидного ожирения. Пациенты имели ИМТ > 40 или ИМТ > 35 при наличии осложнений, связанных с ожирением. 132 пациента, обратившихся в клинику впервые были обследованы. Критериями исключения были: прием поливитаминных комплексов, возраст старше 60 лет, лечение по поводу психических заболеваний, избыточное употребление алкоголя, прием левотироксина в избыточной дозе. В результате - витаминная обеспеченность пациентов с морбидным ожирением существенно отличалась от контрольной группы. Так были выявлены различия по 6 из 9 изучаемых показателей. Более того, некоторая часть пациентов (11-38 %) имели показатели сывороточных витаминов В₆, С, D и E ниже нормы.

Поскольку концентрация витамина D может варьировать в зависимости от сезона, сравнение проводилась с лицами сопоставимыми по возрасту, этнической принадлежности и прошедшими обследование в той же лаборатории в то же самое время года. Как уже отмечалось выше, достаточная обеспеченность витамином D может быть констатирована при сывороточном 25(OH)D выше 30 нг/мл [162, 163].

Такая концентрация в плазме крови была обнаружена только у 4 % больных морбидным ожирением.

Таким образом, ожирение сопровождается снижением биодоступности витамина D, причем по мере увеличения ИМТ у пациентов наблюдается снижение сывороточной концентрации 25(OH)D и повышение уровня ПТГ крови. Наиболее часто дефицит витамина D отмечается при морбидном ожирении (до 60 % случаев), в этой же категории больных почти в 50 % случаев имеется ВГПТ.

1.2.2. Уровень ПТГ при ожирении и вторичный гиперпаратиреоз

Хорошо известно, что синтез и секреция ПТГ регулируются содержанием кальция и фосфора в сыворотке крови, также на уровень ПТГ оказывают влияние уровни 25(OH)D и магния. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), наблюдающийся у пациентов с ожирением в отсутствии ХБП или других соматических заболеваний, безусловно, может рассматриваться как следствие длительно существующего дефицита витамина D и гипокальциемии.

По данным ряда исследователей частота встречаемости ВГПТ у лиц с морбидным ожирением достигает 50% [179-182]. В части работ прослеживается положительная корреляция между уровнем ПТГ и ИМТ при ожирении [183, 184]. Также было показано, что уровень 25(OH)D обратно пропорционален концентрации ПТГ, что позволяет считать ВГПТ прямым следствием дефицита витамина D при ожирении. Возможно, такие факторы как возраст и длительность ожирения являются достаточно важными и могут отчасти объяснить разную частоту встречаемости ВГПТ среди людей с ожирением.

В данном контексте представляет большой интерес исследование, выполненное в университетском госпитале г. Упсала (Швеция) [185]. Предметом изучения стал гомеостаз кальция у больных с морбидным ожирением (а именно: оценка чувствительности паращитовидных желёз к индуцированной гипокальциемии, проведенная с помощью клэмп-метода с последовательным введением цитрата и кальция). Nultin H. и соавторы обследовали 108 пациентов с морбидным ожирением (76 женщин и 32 мужчины; средний возраст - 39.1; средний

ИМТ - 46.6 ± 6 , длительность ожирения в среднем 24.7 лет). Все больные исходно имели нормальные сывороточные уровни кальция и креатинина, 70.4% из них имели уровень 25(OH)D в диапазоне 25 - 75 нмоль/л (10-30 нг/мл), а у 6.5% - был выявлен тяжелый дефицит витамина D (25(OH)D < 25 нмоль/л или 10 нг/мл) и только 23% больных с морбидным ожирением имели нормальный уровень 25(OH)D, при этом повышенный уровень ПТГ был обнаружен лишь у 14 % лиц с ожирением. Далее 11 больным с морбидным ожирением провели клэмп-тест, группу контроля составили здоровые добровольцы (n=21) с нормальной массой тела и больные (n=15), страдающие первичным гиперпаратиреозом (ПГП).

Результаты оказались следующими: у всех пациентов с морбидным ожирением чувствительность паращитовидных желёз к индуцированной цитратом гипокальцемии оказалась более высокой по сравнению как с больными ПГП (что в принципе предсказуемо, учитывая патологические изменения в железах), так и со здоровыми добровольцами. Кривая ПТГ-Са у всех пациентов с морбидным ожирением оказалась смещена влево, в то время как пациенты с ПГП имели сдвиг кривой вправо, (что связывают с уменьшением плотности кальцийчувствительных рецепторов (CaSR) на поверхности паратиреоцитов). Это дает основание предполагать, что ведущую роль в развитии ВГПТ у лиц с ожирением играют не ранние патологические изменения в околощитовидных железах, а дефицит витамина D. По-видимому, сдвиг кривой ПТГ-кальций у всех больных с морбидным ожирением влево является компенсаторным механизмом, который в дальнейшем приводит к развитию ВГПТ.

В рамках еще одного когортного одномоментного исследования, проведенного в Норвегии, был оценен уровень ПТГ у 1017 пациентов с морбидным ожирением [186]. 68 % пациентов из обследованной когорты имели метаболический синдром (по критериям NCEP). У пациентов с метаболическим синдромом наблюдался более низкий уровень магния в сыворотке крови ($p < 0.001$) и более высокий уровень ПТГ ($p = 0.067$), тогда как средний уровень 25(OH)D в группах с и без метаболического синдрома не различался. Кроме того, среди пациентов с более высоким уровнем ПТГ (2ой-4ый квартили) была обнаружена

большая частота метаболического синдрома (ОР 1.47; 2.33 и 2.09 для каждого из квартилей соответственно).

1.2.3. Нарушения кальциевого обмена после шунтирующих бариатрических операций

Очевидно, что бариатрические операции, которые зачастую являются единственным эффективным методом лечения ожирения, могут приводить к синдрому мальабсорбции. Сочетание низкого уровня витамина D до операции и нарушение всасывания витаминов и микроэлементов после операции могут привести к тяжелому дефициту витамина D.

В этой связи было проведено несколько исследований, сфокусированных на пациентах с морбидным ожирением, готовящихся к бариатрическим операциям. В 2006 г была опубликована работа Carlin A. и соавторов, в которой были суммированы результаты обследований 279 пациентов с морбидным ожирением [187]. В ходе обследования обеспеченность витамином D оценивалась по уровню сывороточного 25(ОН)D. В дополнение были оценены уровни кальция, ЩФ, ПТГ и 1,25дигидроксивитамина D. Уровни сывороточного кальция и ЩФ были нормальными соответственно у 88 % и 89 % обследованных. Дефицит витамина, считавшийся таковым при уровне 25(ОН)D ниже 20 нг/мл, был обнаружен у 60 % пациентов. Повышенный уровень ПТГ отмечался у 48 % пациентов. Обратные корреляционные взаимосвязи были обнаружены между уровнем 25(ОН)D и ИМТ, а также между уровнем ПТГ и ИМТ.

Gasteiger C. и соавторы провели исследование, по оценке степени недостаточности различных микронутриентов, в течение первых 2 лет после гастрешунтирования (ГШ) [33]. Всем больным после операции были назначены стандартные поливитаминовые препараты, содержащие, в том числе, 120 мг кальция и 5 мкг витамина D3.

Уже через три месяца после операции каждому третьему из этих пациентов (34%) требовалась коррекция дефицита, по крайней мере, 1 микронутриента, через 6 месяцев и 24 месяца после операции процент пациентов, требующих

дополнительных назначений витаминов и минералов увеличился до 59% и 98% соответственно. Наиболее часто требовалось дополнительное назначение витамина В₁₂ (80% больных), железа (60%), кальция, витамина D (60%) и фолиевой кислоты (45%). Наблюдение за оперированными пациентами показало, что дефицит витамина D и кальция увеличивается пропорционально длине отводящей кишечной петли (т.е. петли, выключенной из пищеварения).

Наличие зависимости между снижением уровня 25(OH)D, повышением ПТГ и длиной отводящей кишечной петли после гастрошунтирования (ГШ) отметили Johnson J. и соавторы [36]. При обследовании 243 пациентов спустя 2-7 лет после операции (41 из которых имели отводящую кишечную петлю длиной более 100 см, а остальные - менее 100 см), у 88.9% обнаружили повышенный ПТГ на фоне сниженного уровня 25(OH)D, причем у 42.1% повышенный ПТГ определялся и при нормальной обеспеченности витамином D. При этом у больных с длинной отводящей петлей уровень 25(OH)D был ниже (16.8 ± 10.8 нг/мл versus 22.7 ± 11.1 нг/мл, $p=0.0022$), а уровень ПТГ, наоборот, повышен (113.5 ± 88.0 пг/мл versus 74.5 ± 52.7 пг/мл, $p=0.0002$). Прослеживалась обратная линейная зависимость: при снижении 25(OH)D отмечалось увеличение уровня ПТГ, причём также существовала взаимозависимость между уровнем 25(OH)D и временем, прошедшим после оперативного лечения.

Интересно, что по данным Youssef Y. и соавторов уровень 25(OH)D у женщин, определяемый через 2 года после ГШ, не коррелировал с длиной всасывающей петли [37]. Независимыми факторами риска ВГПТ по этим данным оказались раса, возраст и предоперационный ИМТ. Были обследованы 193 женщины, перенесшие ГШ (средний возраст 43.7 ± 9.2 года, средний ИМТ до операции 50.8 ± 9.6), 84% женщин были европеоидной расы, а остальные - афроамериканки. Все пациентки после операции получали 1200 мг кальция и витамин D (400 МЕ), на фоне чего спустя 3, 6, 12 и 24 месяца после ГШ оценивались уровни сывороточного кальция, щелочной фосфатазы, ПТГ, общего белка, 25(OH)D, магния и креатинина.

В результате, к концу периода наблюдения повышенный уровень ПТГ был обнаружен у 53.3% больных. Среднее время, прошедшее с момента операции до выявления ВГПТ, составило 9.1 месяцев (диапазон от 3 до 24 месяцев). Отмечалась положительная корреляция между уровнем ПТГ и длиной отводящей петли по Ру (150 см versus 100 см, $p=0.01$), однако, относительно уровня 25(ОН)D такая зависимость не прослеживалась. Дефицит витамина D наблюдался всего у 20.2 % оперированных больных, и лишь у 30% лиц с высоким уровнем ПТГ.

Показатели обмена кальция, витамина D и костного метаболизма также были изучены Fleischer J. и соавторами в ходе годичного проспективного исследования, в котором участвовало 23 пациента с морбидным ожирением (средний индекс массы тела 47 кг/м²) [35]. Возраст пациентов находился в диапазоне от 20 до 64 лет, 78% когорты составили женщины, 10 из которых (59%) находились в пременопаузе, а 7 (41%) - в постменопаузе. Большинство пациентов были европеоидной расы (65%), 26% составляли латиноамериканцы, и 9% - афроамериканцы. У всех больных до операции и спустя 3, 6 и 12 месяцев после ГШ оценивались уровни кальция, 25(ОН)D, 1,25-дигидроксивитамина D, ПТГ, остеокальцина в сыворотке крови и N-концевого телопептида (NTx) в моче, также оценивалась МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии - до операции и спустя 1 год. Всем пациентам в возрасте от 19 до 50 лет были назначены 1500 мг кальция и 600 МЕ витамина D в день; лицам старше 50 лет – по 1800 мг цитрата кальция и 800 МЕ витамина D в день.

Через 1 год пациенты похудели в среднем на 45 ± 2 кг. Уровень ПТГ увеличился на 3 месяце после операции, а экскреция кальция с мочой снизилась, несмотря на назначенную терапию. Экскреция кальция с мочой повысилась только к 6-му месяцу, но была всё равно ниже, чем до операции. Уровень ПТГ вернулся к базальному также лишь к 6-му месяцу. Сывороточный уровень 25(ОН)D оставался неизменным (23-26 нг/мл), хотя потребление витамина D увеличилось почти в 3 раза. Через год после ГШ маркеры костного ремоделирования возросли ($p=0,01$ для

NTx и остеокальцина), МПК снизилась в проксимальном отделе бедра на 8-9 %, а МПК в поясничном отделе позвоночника не изменилась.

Таким образом, еще до проведения бариатрических вмешательств, большинство пациентов с морбидным ожирением имеют дефицит витамина D и вторичный гиперпаратиреоз, которые могут усугубиться после оперативного лечения и, при отсутствии должной коррекции, привести к тяжелым нарушениям кальциево-фосфорного обмена.

1.2.4. Методы коррекции дефицита витамина D и нарушений обмена кальция при ожирении и после бариатрических операций

Результаты мета-анализов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют, что для предотвращения потери минеральной плотности костной ткани и снижения риска падений и переломов витамина D должен назначаться в дозах не менее 700-800 МЕ в день. Поскольку витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция, то, очевидно, что его эффективность возрастает при сочетанном приеме с кальцием (в дозе не менее 1000 мг в сутки) [188]. Рекомендации, касающиеся коррекции дефицита витамина D, суммированы в клинических рекомендациях Эндокринологического общества (The Endocrine Society) и Российской ассоциации эндокринологов [162, 163]. При подтвержденном дефиците витамина D рекомендуется назначение эргокальциферола/колекальциферола в дозе 50000 МЕ 1 раз в неделю в течение 8 недель. После нормализации уровня 25(OH)D рекомендуется постоянный прием колекальциферола в поддерживающей дозе от 1500 до 2000 МЕ в сутки.

Как уже указывалось выше, лица, страдающие с ожирением, имеют более высокую потребность в витамине D, что должно учитываться при назначении профилактики и лечения его дефицита. Целевым уровнем витамина 25(OH)D является уровень не ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л). Для достижения такого уровня витамина D в крови лицам с ожирением могут понадобиться дозы витамина, превышающие 800-1000 МЕ в сутки [160, 171].

В 2009 г в Австралии было проведено исследование, результаты которого подтверждают наличие зависимости между дозой, необходимой для коррекции дефицита витамина D и ИМТ [189]. Среди амбулаторных и стационарных пациентов госпиталя Святого Винсента в Сиднее были отобраны 112 человек с выраженным дефицитом витамина D (уровень сывороточного 25(OH)D < 15 нмоль/л). Всем пациентам на 7 дней был назначен витамин D₃ по 10000 МЕ в сутки. Между значениями сывороточного 25(OH)D, достигнутыми через неделю лечения, и ИМТ была выявлена обратная корреляция: $r=0.63$, $p<0.01$. Авторы сделали заключение, что лица с избыточной массой тела и ожирением для достижения тех же результатов лечения нуждаются в более высоких дозах витамина D.

Отдельного внимания требует проблема профилактики и лечения нарушений обмена кальция и витамина D у пациентов с морбидным ожирением после шунтирующих бариатрических операций. Основным патогенетическим механизмом развития этих нарушений является синдром мальабсорбции, развивающийся при наложении межкишечного анастомоза, выключающего из пищеварения большую часть тонкого кишечника. По данным международных исследований, дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) после бариатрических операций наблюдается у 65-90 % пациентов, недостаточность витамина D (25(OH)D < 30 нг/мл) – в 90-98 % случаев, ВГПТ встречается у 15-69 % больных [190-192]. Следствием этих метаболических нарушений являются потеря минеральной плотности костной ткани, ухудшение качества кости и повышение риска переломов [193, 194].

Согласно международным клиническим рекомендациям [195, 196] для профилактики нарушений обмена кальция всем больным на 7-е-10-е сутки после шунтирующих операций рекомендуется назначить 1500-1800 мг алиментарного кальция и 1000-3000 МЕ витамина D в сутки. В дальнейшем рекомендован индивидуальный подбор дозы для достижения оптимальной концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, при необходимости доза колекальциферола или эргокальциферола может быть увеличена до 50000 МЕ 1-3 раза в неделю. В то же время обзор исследований, посвященных проблеме коррекции дефицита кальция и

витамина D у пациентов, перенесших бариатрические хирургические вмешательства, свидетельствует о неудовлетворительном эффекте терапии [190-192].

Следует отметить, что даже при назначении 50000 МЕ витамина D в неделю (то есть около 7000 МЕ в сутки) оптимальный уровень 25(OH)D спустя год отмечался лишь у 86 % пациентов [197]. Анализируя эффективность различных режимов терапии, можно предполагать, что назначение витамина D в дозе от 10000 до 20000 МЕ в сутки (в зависимости от исходного уровня 25(OH)D) позволит достичь нормализации его сывороточной концентрации у большей части пациентов [190, 192].

При обследовании оперированных пациентов не всегда удается установить непосредственную взаимосвязь между уровнем ПТГ и 25(OH)D [191]. Так в исследовании, проведенном Clements R. и соавторами, пациенты были обследованы через год после ГШ: дефицит витамина D (25(OH)D <20 нг/мл) был выявлен у 23.6 % больных, повышенный уровень ПТГ (>65 пг/мл) – у 25.7 % [38]. Интересно, что среди пациентов с повышенным уровнем ПТГ только у 28.6 % отмечался дефицит витамина D, а среди пациентов с низким уровнем 25(OH)D повышение ПТГ наблюдалось только в 36 % случаев. Анализируя эти данные, нельзя не обратить внимание на то, что пациенты были обследованы спустя год после операции. Можно предполагать, что при более длительном наблюдении взаимосвязь между уровнем 25(OH) D и ПТГ может стать более очевидной.

Рандомизированных клинических исследований, посвященных лечению ВГПТ после бариатрических операций, к настоящему моменту не опубликовано. Если пациент не получает препараты кальция и витамина D, получает их в недостаточных дозах или принимает нерегулярно, то первым шагом в лечении ВГПТ должно стать регулярное восполнение дефицита алиментарного кальция и назначение адекватной дозы витамина D.

Таким, образом, при назначении профилактики и лечения дефицита витамина D лицам, страдающим ожирением, требуются более высокие дозы препаратов.

Патогенетически эта повышенная потребность в витамине D обусловлена распределением витамина в большем объеме жировой ткани.

При отсутствии должной коррекции дефицит витамина D и гипокальциемия развиваются практически у всех пациентов, перенесших шунтирующие бариатрические операции. Проблема профилактики и лечения нарушений обмена кальция у этой категории больных требует дальнейшего изучения, так как назначение стандартной терапии витамином D в дозе 800-1000 мг в сутки в комбинации с 1500 мг кальция не позволяет добиться удовлетворительных показателей.

1.3. Особенности регуляции углеводного обмена после хирургического лечения ожирения

1.3.1. Влияние бариатрических операций на углеводный обмен

При морбидном ожирении (МО) сахарный диабет 2 типа (СД2) выявляется в 20-30% случаев, а частота пограничных нарушений углеводного обмена, таких как нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН), достигает 25-50% [198-200].

Бариатрические операции (БО), выполняемые при МО, часто приводят к существенному улучшению показателей углеводного обмена. Улучшение или нормализация показателей углеводного обмена отмечаются у 80-100% больных, нередко уже спустя несколько суток после ГШ или БПШ, то есть задолго до клинически значимого снижения массы тела (МТ) [41, 42]. Напротив, после рестриктивных вмешательств, таких как бандажирование желудка (БЖ), снижение уровня гликемии является прямым следствием потери МТ [201]. Мета-анализ, включивший в общей сложности 135 тысяч пациентов, перенесших БО, продемонстрировал полную ремиссию СД2 у 78.1% больных [26]. При этом после БПШ и ГШ наблюдалось более выраженное снижение показателей гликемии по сравнению с больными, перенесшими БЖ. Это послужило поводом для изучения механизмов положительного влияния шунтирующих БО, в том числе БПШ, на обмен глюкозы, липидов и продукцию инкретинов у пациентов с ожирением и СД2.

Как известно, в основе действия мальабсорбтивных и комбинированных БО лежит шунтирование различных отделов тонкой кишки, уменьшающее абсорбцию пищи. При БПШ из пассажа пищи выключается большая часть желудка, двенадцатиперстная и практически вся тощая кишка. Существуют две основные гипотезы, объясняющие метаболический эффект шунтирующих БО – теория «проксимальной кишки» и теория «дистальной кишки» [43, 44, 202-204]. Первая из них рассматривает в качестве основного механизма выключение двенадцатиперстной кишки из пищеварения и контакта с пищевой массой. При выключении двенадцатиперстной кишки из пищеварения не выделяются

субстанции, противодействующие действию инсулина и обеспечивающие физиологическую постпрандиальную инсулинорезистентность. Вторая теория придает первостепенное значение стимуляции эндокринных клеток дистального отдела тонкой кишки при ускоренном поступлении в нее пищи, что сопровождается усиленной продукцией инкретинов. По-видимому, оба эти механизма вносят вклад в улучшение гликемического контроля у бариатрических пациентов.

Основным эффектом инкретинов – кишечных пептидов, вырабатываемых в ответ на прием пищи – является стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина. «Инкретиновый эффект» снижен у пациентов с ожирением, НТГ и СД2 и является одним из патофизиологических механизмов, приводящих к неадекватной секреции инсулина [43, 44, 205, 206]. У здоровых людей до 70% постпрандиальной секреции инсулина обусловлено эффектом инкретинов, у больных СД2 – лишь 40% [205, 206]. По мнению большинства исследователей, при СД2 наблюдается снижение секреции ГПП-1 на 20-30% при сохранении в целом его инсулиностимулирующего действия [205]. В отношении концентрации ГИП у больных СД2 результаты исследований противоречивы: некоторые авторы не выявили различий в уровне ГИП по сравнению со здоровыми лицами [206], другие отмечали повышение секреции ГИП [207], ряд авторов – ее снижение [208]. Однако, несмотря на все имеющиеся в настоящее время противоречия, большинство исследователей подтверждает значимую роль инкретинов, особенно ГПП-1, в улучшении метаболического контроля у пациентов с ожирением и СД2 после шунтирующих БО.

1.3.2. Изменение показателей углеводного обмена и продукции инкретинов при ожирении и после бариатрических операций

1.3.2.1. ГПП-1

ГПП-1 - энтероинкретин, секретируемый L-клетками дистального отдела тонкой кишки, преимущественно подвздошной кишки. Его концентрация

возрастает в течение 5-10 минут после приема пищи, достигая пика через 30 минут и возвращается к исходному уровню через 2-3 часа после еды [205].

Инкретины опосредуют до 70% инсулинового ответа в постпрандиальном периоде. Помимо своего основного инсулиотропного действия, ГПП-1 ингибирует секрецию глюкагона, как за счёт прямого воздействия на α -клетки поджелудочной железы, так и опосредованно - за счет увеличения синтеза инсулина и соматостатина. ГПП-1 стимулирует рост и дифференцировку панкреатических клеток, оказывает цитопротекторные и эффекты, препятствует их апоптозу. ГПП-1 обладает широким спектром внепанкреатических эффектов.

С клинической точки зрения, прежде всего, важен анорексигенный эффект ГПП-1, опосредующийся через центральные и периферические механизмы. Данные нейрофизиологических исследований с применением функциональной МРТ подтверждают, что ГПП-1 активирует области мозга, регулирующие потребление пищи [209]. Периферические анорексигенные механизмы ГПП-1 связаны с воздействием на моторику желудочно-кишечного тракта через сенсорные афферентные нейроны блуждающего нерва [210].

При ожирении секреция ГПП-1 снижается. Кроме того, показано уменьшение продукции ГПП-1 у лиц без ожирения, но с нарушенной толерантностью к глюкозе [211-213].

Rask E. и соавторы выявили корреляцию между уровнем ГПП-1 и инсулинорезистентностью при проведении теста со смешанной пищей у 35 мужчин с различным ИМТ (от нормального до ожирения) и различной чувствительностью к инсулину (измеренной клэмп-методом). Множественная линейная регрессии показала, что не ожирение, а резистентность к инсулину, была независимым предиктором снижения ГПП-1 [214].

Muscelli E. и соавторы [212] исследовали секрецию ГПП-1 в ответ на внутривенное и пероральное введение глюкозы у пациентов с ИМТ от 20 до 61 кг/м² (у 17 из которых определялась НТГ, а 10 человек страдали СД2). По сравнению с лицами, имеющими нормальный углеводный обмен или НТГ, у больных СД2 продукция ГПП-1 была снижена в большей степени. Аналогичные

результаты были получены, когда испытуемые были стратифицированы в зависимости от ИМТ. Таким образом, ожирение и нарушения углеводного обмена независимо друг от друга негативно влияют на продукцию ГПП-1.

Снижение секреции ГПП-1 при ожирении может быть обусловлено несколькими причинами. При ожирении нарушается действие прогормон-конвертазы 1 типа (PC1), под действием которой в желудочно-кишечном тракте из проглюкагона синтезируется ГПП-1. В таком случае, весь пул проглюкагона под действие прогормон-конвертазы 2 типа преобразуется в глюкагон, а концентрация ГПП-1 уменьшается [215].

У больных с ожирением также повышена плазменная активность ДПП-4, фермента, дезактивирующего ГПП-1 [216], что влияет на метаболизм ГПП-1 и может способствовать снижению его плазменной концентрации.

Совершенно иное влияние на продукцию ГПП-1 оказывает бариатрическая хирургия. После шунтирующих БО отмечается раннее (начиная со 2-го послеоперационного дня), значительное (до 20 раз) и стойкое (до 10 лет) увеличение секреции ГПП-1 [217, 218, 219], при этом большинство авторов, отмечают преимущественно постпрандиальное повышение ГПП-1.

Так, например, Morinigo R. и соавторы [219] наблюдали постпрандиальное увеличение уровня ГПП-1 через 6 недель после ГШ в 1,5 раза у девяти пациентов с ожирением и нормальной дооперационной толерантностью к глюкозе, а de Carvalho C. и соавторы [220] обнаружили значительное повышение пиковой концентрации ГПП-1 через 9 месяцев после ГШ по сравнению со здоровыми добровольцами.

Вклад изменения нормальной анатомии желудочно-кишечного тракта оперированных пациентов в метаболизм глюкозы и секрецию ГПП-1 был продемонстрирован в двух исследованиях [221, 222]. В этих исследованиях пациенты, перенесшие ГШ, получали питание перорально и через гастростому. В первый день пациенты получали пищу обычным пероральным путём, на второй день - питательная смесь вводилась через гастростому. В результате при потреблении пищи перорально отмечалось увеличение секреции ГПП-1 и ИРИ, в

то время как при питании через стому уровни ГПП-1 и ИРИ соответствовали дооперационным.

Таким образом, изменения в секреции ГПП-1 после бариатрических вмешательств тесно связаны изменением физиологического пассажа пищи по желудочно-кишечному тракту.

В результате ускоренного поступления пищи в подвздошную кишку, дополнительной стимуляции энтероэндокринных клеток желчью, отводимой в дистальные отделы кишечника после ГШ и БПШ, после шунтирующих БО отмечается повышение секреции ГПП-1, что, в свою очередь, потенцирует постпрандиальную секрецию инсулина [223, 224], ингибирует секрецию глюкагона [218], замедляет желудочную моторику, оказывает анорексигенный эффект [204], способствуя тем нормализации показателей гликемии у лиц с предиабетом и СД2.

Результаты исследований, представленные в этом разделе, рассматривают улучшение состояния углеводного обмена после шунтирующих бариатрических операций в рамках теории «дистальной кишки».

1.3.2.2. ГИП

ГИП - ещё один энтероинкретин, секретиремый К-клетками, локализованными в проксимальных отделах кишечника, преимущественно в двенадцатиперстной кишке.

Подобно ГПП-1, ГИП также обладает плейотропными эффектами. ГИП потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина, стимулирует выброс глюкагона, способствует всасыванию глюкозы в тонкой кишке за счёт увеличения экспрессии белка-транспортёра ГЛЮТ-1, стимулирует липогенез, ингибирует глюконеогенез в печени [205].

Для пациентов с ожирением и больных СД2 характерно повышение уровня ГИП [206, 207]. Так, Vilsbøll T. и соавторы [225] изучили продукцию инкретинов в ходе тестов с пищей различной калорийности (260 ккал и 520 ккал соответственно) у пациентов с СД1 и 2 типов, больных ожирением без нарушений углеводного обмена и в контрольной группе здоровых лиц с нормальной массой тела. В

результате при СД обоих типов и в контрольной группе отмечалось увеличение секреции ГПП-1, ГИП и ИРИ постпрандиально (причём ответ был более выражен при потреблении более калорийной пищи). Больные ожирением имели более высокие уровни ГИП и натошак, и после приема пищи.

Повышение постпрандиальных уровней ГИП у лиц с ожирением по сравнению с контрольной группой также было отмечено в работе Carr R. и соавторов при проведении ОГТТ и теста с со смешанной пищей [211].

Повышение уровня ГИП при ожирении может быть вызвано, так называемой ГИП-резистентностью, связанной со снижением чувствительности ГИП-рецепторов [226], при чем гипергликемия дополнительно усугубляет эту резистентность [227].

Так, в уже упоминавшемся выше исследовании Vilsboll T. и соавторов [225], было показано, что изменение постпрандиального ответа ГИП влияет только на фазу поздней секреции ИРИ, но не влияет на раннюю фазу. При этом дополнительное экзогенное введение ГПП-1 нормализовало обе фазы секреции ИРИ. Таким образом, возможно в генезе резистентности к ГИП ведущую роль играет не снижение чувствительности рецепторов ГИП, а пострецепторные дефекты.

Поскольку ожирение оказывает эффект на продукцию ГИП, закономерен интерес к тому, как меняется секреция этого гормона после бариатрических вмешательств. Результаты этих исследований довольно противоречивы и, вероятно, отражают различия в длине, выключенной из пищеварения (отводящей) кишки: при более короткой отводящей петле определяются более высокие уровни ГИП. Возможно, уровень ГИП, может меняться с течением времени, прошедшего с момента операции.

По данным одних авторов, изменений в уровне ГИП через 3-12 недель после ГШ не отмечалось [228, 229], другие исследователи выявили снижение концентрации ГИП в послеоперационном периоде [218, 230, 231], а в ряде работ, наоборот, отмечено увеличение секреции ГИП после шунтирующих процедур [223, 224, 232].

При проведении исследований на животных моделях было доказано, что наличие желчи является обязательным фактором, стимулирующим секрецию ГИП [233]. При сравнении крыс, которым провели холангиоеюностомию, и крыс, которым провели тоще-подвздошное шунтирование, оказалось, что в первой группе секреция ИРИ была выше. Этот эксперимент свидетельствует о важной роли желчи в регуляции секреции ГИП. Таким образом, отведение желчи в терминальные отделы тонкого кишечника при БПШ может рассматриваться как фактор, подавляющий продукцию ГИП в послеоперационном периоде.

Таким образом, после шунтирующих вмешательств можно ожидать снижения секреции ГИП. В результате хирургической перестройки желудочно-кишечного тракта и выключается из пищеварения проксимальный отдела кишечника (место основного синтеза ГИП) и меняется циркуляция желчных кислот. Эти изменения скорее укладываются в рамки гипотезы «проксимальной кишки», объясняющей улучшение состояния углеводного обмена, вплоть до ремиссии СД2, после бариатрического лечения именно подавлением секреции «антиинкретинов» [203, 234].

1.3.2.3. ИРИ

Важнейшим результатом хирургического лечения ожирения является изменение постпрандиальной секреции инсулина (ИРИ), которое обусловлено целым рядом факторов.

До бариатрических вмешательств у лиц с ожирением, НТГ и СД2, отмечается низкий и поздний пик постпрандиального выброса инсулина. После шунтирующих БО ответ инсулина изменяется и появляется выраженный ранний пик [217, 218, 221, 230]. При этом площадь под кривой секреции ИРИ, как правило, остаётся неизменной: соответствует дооперационному уровню или даже уменьшается [204, 217, 218, 223, 224].

Кроме изменения характера секреции инсулина, после бариатрических операций улучшается чувствительности к инсулину [235-237]. Так, по данным мета-анализа [238], уже со второй недели после БПШ индекс НОМА-IR снижался

на 50 %. Среднее увеличение чувствительности к инсулину (определяемое клэмп-методом) в течении первого послеоперационного года составило 176%, а через 10 лет - 136 % [236].

После бариатрических вмешательств чувствительность к инсулину у пациентов с ожирением улучшается независимо от наличия нарушений углеводного обмена до операции, а через 7 месяцев после БПШ, чувствительность к инсулину у оперированных больных практически не отличалась от показателей контрольной группой пациентов с нормальной массой тела [239].

Сравнивая пациентов, перенесших различные бариатрические операции (ГШ, БЖ) и неоперированных больных, находящихся на низкокалорийной диете, Pournaras D. и соавторы [240] выявили раннее (на 7-е послеоперационные сутки) снижение инсулинорезистентности (НОМА-IR) только у пациентов, подвергшихся ГШ.

Таким образом, улучшение чувствительности к инсулину происходит не только за счет снижения поступления энергии вследствие уменьшения объема желудка, мальабсорбции и изменения пищевого поведения, но также и за счет инкретинового эффекта, снижения уровня грелина, изменения циркуляции желчных кислот, микробиоты кишечника и ряда других факторов [235-237].

При этом стоит отметить, что в раннем послеоперационном периоде снижается в первую очередь печеночная инсулинорезистентность (ИР) в ответ на ограничение поступления энергии и уменьшение содержания триглицеридов в печени, в то время как периферическая чувствительность к инсулину улучшается позже [241, 242].

1.3.2.4. Глюкагон

Для СД2 характерно повышение уровня глюкагона и ослабление супрессивного влияния гипергликемии на его секрецию. Однако, у лиц с ожирением и нормальной толерантностью к углеводам, также определяется гиперглюкагонемия (преимущественно тощаковая), которая рассматривается как ранний предиктор нарушений углеводного обмена [243, 244].

При проведении перорального и внутривенного тестов с глюкозой у больных с различным ИМТ (от нормы до ожирения) и различной толерантностью к углеводам (от нормы до СД2) Кноп F. и соавторы [226] показали, что пациенты с нормальной массой тела без нарушений углеводного обмена имели самые низкие уровни глюкагона. В группе пациентов с СД2 (как с нормальной массой тела, так и с ожирением) и в группе пациентов с ожирением и нормальной толерантностью к углеводам отмечалось повышение базального уровня глюкагона и его более высокие постпрандиальные показатели.

Выше были изложены данные об изменении действия прогормон-конвертазы 1 типа при ожирении и превращении всего пула проглюкагона прогормон-конвертазой 2 типа в глюкагон [215]. Кроме того, гиперглюкагонемии при ожирении способствует повышенный уровень ГИП, который способен стимулировать секрецию глюкагона, а также сниженный уровень ГПП-1, оказывающего обратный эффект [224, 232].

Данные, касающиеся изменения секреции глюкагона после бариатрических вмешательств, достаточно противоречивы. Логично ожидать, что снижение ИР и нормализация углеводного обмена, наблюдаемые в послеоперационном периоде, происходят на фоне исчезновения гиперглюкагонемии.

Снижение уровня глюкагона после хирургического лечения ожирения подтверждено рядом исследователей [245], однако, существуют данные о парадоксальном повышении концентрации глюкагона после шунтирующих вмешательств [45, 218, 224, 246].

Так, Falkén Y. и соавторы при проведении теста со смешанной пищей у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе до хирургического лечения ожирения и в различные сроки после ГШ не обнаружили динамики концентрации глюкагона натошак, в то же время постпрандиальный уровень глюкагона значительно возрос через 3 дня и через 2 месяца после бариатрического вмешательства, но вернулся к предоперационному уровню через 1 год после ГШ [218]. Сходные результаты Laferrere B. и соавторами: постпрандиальное

увеличение глюкагона наблюдалось у пациентов с СД2 через 1 месяц после ГШ по данном исследовательской группы [224].

Механизмы, влияющие на повышение стимулированного уровня глюкагона у бариатрических пациентов не ясны. Нельзя полностью исключить, это связано с лабораторными артефактами (суммарным определением глюкагона, неактивного проглюкагона и оксинтомодулина) [218].

1.3.2.5. Постпрандиальные гипогликемии после бариатрических операций

Первая публикация, описывающая постпрандиальные гипогликемии у бариатрических пациентов, относится к 2005 г [46]. У 6 пациентов, перенесших ГШ, возникли постпрандиальные симптомы нейрогликопении (нарушение сознания, обмороки, судороги). После дообследования пациентам была проведена резекция поджелудочной железы. Гистологическое исследование удаленной ткани поджелудочной железы выявило островково-клеточную гипертрофию и гиперплазию, характерную для незидиобластома у 5 больных, у 1 пациента была верифицирована инсулинома (у этого пациента гипогликемии возникали и до бариатрического лечения).

Уже через два года после первого сообщения о гипогликемиях после бариатрических процедур число зарегистрированных пациентов с аналогичной патологией достигло 37 и продолжало расти [47]. Скорость, с которой увеличивалось количество новых случаев постбариатрических гипогликемий, в совокупности с ростом числа бариатрических операции, привлекли к этой проблеме особое внимание, что способствовало формированию гипотез, объясняющих патогенез данных явлений.

Для пациентов, перенесших шунтирующие БО, типичным является нормальный уровень глюкозы натощак, быстрый рост постпрандиальной гликемии до уровня, превышающего показатели здоровых лиц, и последующее резкое снижение уровня глюкозы [247]. Учитывая сложность дифференциальной диагностики между дэмпинг-синдромом и симптомами гипогликемии, требуется использование достаточно строгих критериев в когорте бариатрических пациентов.

Таковыми критериями являются сочетание нейрогликопенических симптомов с низким уровнем глюкозы крови (менее 50 мг/дл или 2,8 ммоль/л) и купирование симптомов при нормализации уровня глюкозы [248].

В качестве провокационного теста для диагностики постпрандиальной гипогликемии у пациентов, перенесших бариатрические операции рекомендуется использование тестов со смешанной пище, содержащей белки, жиры и углеводы. В настоящий момент стандартной методики проведения такого теста нет: в клинической практике и научных исследованиях применяются как готовые жидкие смеси, так и твердая пища, содержание углеводов в таких смесях варьирует от 40 до 75 г [232, 247, 249]. Применение стандартного ОГТТ для диагностики нежелательно, так у пациентов, перенесших резекцию желудка, прием гиперосмолярной жидкости часто провоцирует тяжелый дэмпинг-синдром [250].

Пациентам с типичными проявлениями постпрандиальной гипогликемии и нормальным уровнем глюкозы натощак не требуется проведения пробы с длительным голоданием. Проведение этой пробы ограничивается случаями гипогликемии натощак, развитием гипогликемии в ранние сроки (менее 6 месяцев) после бариатрического лечения, развитием гипогликемии на фоне длительного перерыва в приеме пищи [251]. В этих ситуациях целью проведения пробы будет исключение инсулиномы.

Патофизиологические механизмы, приводящие к развитию гипогликемий после хирургической коррекции веса, являются многофакторными и включают рост числа β -клеток, изменение их функции, а также внепанкреатические факторы. В любом случае, клиницисты должны быть информированы о возможности возникновения подобных осложнений после бариатрических вмешательств и рассматривать больных, перенесшие любые БО, как потенциальную группу риска по развитию постпрандиальных гипогликемий.

Увеличение числа β -клеток.

Гипотеза сформировалась на основе верифицированных случаев гипертрофии и гиперплазии β -клеток, выявленных исследовательскими группами Service G. и Patti M [46, 252]. Данная концепция исходит из того, что гипертрофия

островковых клеток формируется еще до оперативного вмешательства и обусловлена ожирением (компенсаторная гипертрофия для преодоления инсулинорезистентности). Таким образом, исходно увеличенное количество β -клеток у тучных пациентов после бариатрического лечения, способствующего снижению инсулинорезистентности и уменьшению потребления пищи, продолжает синтезировать инсулин в прежнем объёме, что и провоцирует гипогликемии.

Однако, согласно этой гипотезе, стоит ожидать развития гипогликемий сразу после хирургического лечения, что нехарактерно для бариатрических пациентов. Как правило, характерные симптомы постпрандиальной гипогликемии отмечаются спустя год и более после оперативного вмешательства.

Результаты наблюдательных исследований подтверждают, что манифестация гипогликемических состояний наблюдается спустя 2- 14 лет после шунтирующих БО, например, в работе Marsk и соавторов, медиана продолжительности периода от момента проведения оперативного вмешательства до развития тяжёлых гипогликемий составила 2,7 лет [253].

Морфологическая верификация гиперплазии островковых клеток на фоне ожирения требует тщательного подбора контрольной группы. Так, контрольные образцы ткани поджелудочной железы в исследовании Service G. и соавторов [46] были взяты от лиц, имевших значительно меньшую степень ожирения. Когда срезы ткани поджелудочной железы пациентов с гипогликемическими явлениями вследствие ГШ, сравнили с образцами больных ожирением, ИМТ которых был сопоставим с дооперационным ИМТ хирургической группы, и лицами с нормальной массой тела, гиперплазия островков и увеличение числа β -клеток не подтвердились [254]. Тем не менее, диаметр ядер β -клеток оперированных пациентов был больше, чем в двух других группах, что, возможно, указывает на повышение их секреторной активности.

Таким образом, гипотеза о гиперплазии β -клеток как основной причине гипогликемий, возникающих после шунтирующих бариатрических вмешательств,

не имеет достаточных доказательств, что заставляет рассматривать иные механизмы, этого явления.

Изменение функции β -клеток

Изменение секреторной функции β -клеток - основа другой гипотезы генеза постбариатрических гипогликемий. Ведущая роль при этом отводится инкретинам, в первую очередь ГПП-1.

Как уже описано выше, шунтирующие БО изменяют инкретиновый ответ. У пациентов, перенесших ГШ постпрандиальный уровень ГПП-1 гораздо выше, чем у здоровых лиц без нарушений углеводного обмена. При этом, самые высокие концентрации ГПП-1, ИРИ и С-пептида отмечаются именно в подгруппе больных с нейрогликопеническими симптомами [232]. И наоборот - при исследовании плазменных уровней глюкозы и ИРИ в ходе ОГТТ у пациентов, перенесших ГШ (как с симптомами гипогликемии, так и без) в трети случаев фиксировался уровень глюкозы менее 2,7 ммоль/л в отсутствие каких-либо клинических проявлений [255]. Частота бессимптомных гипогликемий после ГШ, по данным других авторов, составляет 12,5-33% [45, 232].

Таким образом, постпрандиальная гиперинсулинемия после шунтирующих БО является результатом комбинации таких факторов как быстрое перемещение содержимого резецированного желудка в тонкую кишку и усиленный инкретиновый эффект [224, 246, 247, 256].

Внепанкреатические факторы

Накопленные к настоящему моменту данные подтверждают многофакторность патогенеза гипогликемических состояний: помимо изменения скорости пассажа пищи, гиперсекреции ГПП-1 и ИРИ, вероятно, имеют место и другие причины. В качестве внепанкреатических факторов рассматривались глюкагон, грелин, лептин, пептид YY и другие, однако значимых отличий в уровнях этих инкретинов и адипокинов у пациентов, испытывавших и не испытывавших гипогликемий вследствие ГШ выявить не удалось [232].

В основе развития гипогликемий после хирургического лечения ожирения, лежит дисбаланс между гиперсекрецией ГПП-1, ИРИ и улучшением

чувствительности к инсулину. Определенный вклад в развитие постпрандиальной гипогликемии вносит инсулин-независимая модификация метаболизма глюкозы. Утилизация глюкозы тканями, измеренная в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста, выше у пациентов с постбариатрическими гипогликемиями, чем у оперированных пациентов без гипогликемий [257].

Шунтирование проксимальных отделов тонкой кишки в результате операции сопровождается очень быстрым улучшением чувствительности к инсулину [258-260]. Метаболические эффекты шунтирования позволяют предположить, что у пациентов с ожирением тонкая кишка секретирует гормоны, вызывающие инсулинорезистентность. Исследования *in vivo* и *in vitro* подтверждают, что двенадцатиперстная кишка и тощая кишка секретируют протеины, способные вызвать инсулинорезистентность [261]. В 2018 г группой исследователей под руководством G. Mingrone была опубликована работа, посвященная кишечным протеинам, влияющим на инсулинорезистентность [262]. Слизистая оболочка тощей кишки секретирует ряд внеклеточных протеинов, в частности, белки теплового шока (heat shock protein, HSP). Экспрессия белков этого семейства усиливается при повышении температуры или других стрессовых условиях. HSP, включая глюкозо-регулируемый протеин (glucose-regulated protein, GRP), являются важнейшими медиаторами внутриклеточных сигнальных путей, вовлеченных в ответ на поступление нутриентов. Сывороточная концентрация HSP70 повышается при СД2 [263], а при гестационном диабете коррелирует с уровнем HbA1c [264]. HSP70 индуцирует запуск провоспалительных реакций, в том числе через мембранные Toll-like рецепторы (TLRs) [265]. При измерении сывороточных уровней HSP70 у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и НАЖБП до и после ГШ оказалось, что результатом операции является снижение концентрации HSP70 до уровня, сравнимого с показателями здоровых лиц контрольной группы [262]

Лечение

Диетические рекомендации являются основой лечения гипогликемий, развивающихся после БО. Исключение из питания легкоусваиваемых углеводов,

как правило, устраняет симптомы у подавляющего большинства больных или значительно снижает частоту реактивных гипогликемий [266]. Следует отдавать предпочтение тем продуктам и блюдам, в которых сложные углеводы смешаны с белками и жирами, что снижает скорость всасывания глюкозы.

Если коррекция питания не позволяет добиться клинического результата, следующим этапом является медикаментозная терапия [267]. В качестве препаратов для лечения постпрандиальных гипогликемий могут быть назначены диазоксид или аналоги соматостатина. В настоящее время изучается возможность применения экзендина 9-39, который конкурентно связывается с рецепторами ГПП-1.

При неэффективности вышеописанных этапов для купирования жизнеугрожающих гипогликемических состояний необходимо прибегнуть к резекции поджелудочной железы.

1.4. Препараты центрального действия в фармакотерапии ожирения

Пандемия ожирения приводит к необходимости разработки все новых фармакологических подходов в лечении заболевания. Ввиду значимых социально-экономических затрат со стороны пациента и государства, лечение ожирения становится приоритетной задачей. Известно, что снижение массы тела способствует снижению риска развития коморбидных состояний, таких как СД 2 типа, АГ, ИБС, апноэ и рак, а также улучшению их фармакологического контроля [6-10].

В настоящее время в мире из всех препаратов, применяемых для лечения ожирения, только орлистат обладает периферическим действием – снижает на 30% всасывание жиров в кишечнике, – остальные препараты имеют центральный механизм действия [268].

Одним из первых лекарственных средств центрального действия, одобренным в США в 1959 году для краткосрочной терапии ожирения (до 12 недель) был фентермин. По механизму действия фентермин является неселективным норадренергическим симпатомиметическим амином, также обладает незначительным допаминергическим и серотонинергическим действием. По данным 12 недельного исследования Kang J. et al. (2010), было показано отличие в динамике веса в сравнении с группой плацебо - 9.3 кг versus 1.8 кг. Также было показано снижение уровней общего холестерина, ЛПНП и уменьшение окружности талии. Наиболее выраженными побочными эффектами были сухость во рту и нарушения сна. Повышения АД в группе лечения фентермином зарегистрировано не было [269]. По данным мета-анализа 6 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследования (РКИ) продолжительностью 2-24 недель показано, что терапия фентермином сопровождается большей потерей веса - в среднем на 3,6 кг (ДИ от 0,6 до 6,0 кг) в сравнении с плацебо [270]. Несмотря на то, что в РКИ фентермина не было отмечено серьезных побочных эффектов, верхний предел 95% ДИ с учетом числа пациентов, которые получали фентермин, составлял 1,5%, что означает, что

частота серьезных побочных эффектов может быть выше 15 на 1000 пациентов. Безопасность фентермина ограничена в первую очередь его дозозависимыми нежелательными явлениями - сердцебиение, тахикардия, АГ, первичная легочная гипертензия, острые сердечно-сосудистые или цереброваскулярные события; также препарат противопоказан к применению людям с психическими расстройствами, включая депрессию, анорексию, и людям с наркотической зависимостью.

Комбинация фентермин/топирамат была разрешена в США для длительной терапии ожирения в 2012 году. Препарат модифицированного высвобождения, представляет собой комбинацию фентермина с противоэпилептическим средством (модулятор GABA-рецепторов), что улучшает переносимость и улучшает прогноз в отношении снижения веса. Подавляющее действие топирамата на аппетит может быть связано с модуляцией ионных каналов, повышающей активность ГАМК-А рецепторов и/или ингибирующей AMPA/KAR рецепторы глутамата. При оценке эффективности препарата было показано, что по окончании года лечения с применением двух дозировок (7,5/46 мг и 15/92 мг) потеря массы тела у пациентов с ожирением составила 7,8% и 9,8%, соответственно, в сравнении с 1,2% в группе плацебо [271, 272]. Снижения веса на 5% и 10% достигли, соответственно, 21% и 7% лиц в группе плацебо, 62% и 37% в группе средней дозировки и 70% и 48% в группе с высокой дозой [272]. Продолжение терапии до 2 лет сопровождалось некоторым увеличением веса; однако средняя потеря массы тела через 2 года наблюдения была выше при использовании комбинации фентермин/топирамат в средней (-9,3%) и высокой дозе (-10,5%) по сравнению с -1,8% в группе плацебо [273]. На фоне лечения отмечалось улучшение показателей АД, что потребовало коррекции или отмены антигипертензивной терапии, снижение общего холестерина с повышением ЛПВП, а также снижение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с ожирением и СД2 [62, 65]. Побочные эффекты встречаются в 1,5 раза чаще в сравнении с плацебо, представлены парестезиями, дисгевзией, нарушением сна, головокружением, запорами и сухостью во рту [273], также увеличением ЧСС, особенно при

инициации терапии или при увеличении дозы, по сравнению с отсутствием увеличения ЧСС в группе плацебо [272]. Увеличение частоты суицидальных мыслей [274], а также тератогенный эффект данной комбинации [275] определяют противопоказания к его применению у пациентов с депрессией и во время беременности.

Лоркасерин также был одобрен FDA в 2012 году для лечения пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии одного из сопутствующих заболеваний, таких как АГ, СД2 и дислипидемия. По механизму действия является селективным агонистом 5-HT_{2C} серотониновых рецепторов POMC/CART нейронов гипоталамуса с последующей активацией меланокортинового пути [276]. Оценка эффективности и безопасности проводилась в нескольких крупных исследованиях. В исследование BLOOM [277, 278] было включено 3182 пациента, которые были рандомизированы на 3 группы: 1) терапия лоркасеринем в дозировке 10 мг 2р/д в течение 2-х лет; 2) терапия плацебо в течение 2-х лет; 3) терапия лоркасеринем в дозировке 10 мг 2р/д в течение 1 года с дальнейшим переводом на терапию плацебо в течение года. В первой группе средняя потеря веса составила 5,8 кг по сравнению с потерей 2,2 кг в группе плацебо. В группе лечения лоркасеринем $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ снижения веса достигали 47,5% и 22,6%, соответственно, против 20,3% и 7,7% в группе плацебо. В 3-ей группе по завершению 2-х летнего наблюдения отмечались результаты, сопоставимые с группой плацебо. Аналогичные данные были получены в исследовании BLOSSOM на 4008 пациентах в течение 1 года наблюдения [277, 279]. Также было выявлены этнические особенности: препарат оказался эффективнее у европейцев, в сравнении с латиноамериканцами и афроамериканцами. В исследовании на пациентах с СД2 лоркасерин продемонстрировал положительное влияние на гликемический профиль - HbA_{1c} в среднем уменьшился на 1,1% в группе лечения лоркасеринем и на 0,5% в группе плацебо; приблизительно 50% пациентов в группе лечения достигли уровня HbA_{1c} <7% по сравнению с 25% пациентов в группе плацебо [277, 280]. Во всех исследованиях основными побочными явлениями были головная боль, тошнота, боль в пояснице, инфекции верхних дыхательных путей, головокружение и

усталость [277-280]. Важно отметить, что лоркасерин проявляет высокую селективность в отношении 5-HT_{2C} серотониновых рецепторов и лишен побочных эффектов, связанных с активацией рецептора 5-HT_{2A} (галлюцинации) и 5-HT_{2B} (вальвулопатии, легочная артериальная гипертензия) – ни одно исследование не показало статистически значимого повышения развития вальвулопатий.

Налтрексон/бупропион - второй комбинированный препарат, разрешенный для длительного лечения ожирения. В 2014 году одобрен к применению в США, а затем, в 2015 г, в ЕС. По механизму действия представляет собой комбинацию неселективного антагонист опиоидных рецепторов и ингибитора обратного захвата норадреналина и дофамина. Анорексигенный эффект бупропиона связан со стимуляцией POMC-продуцирующих нейронов в дугообразном ядре гипоталамуса, высвобождением α -МСГ и воздействием на меланокортиновые MC_{4R} рецепторы. В физиологических условиях, когда α -МСГ высвобождается, POMC-нейроны одновременно высвобождают β -эндорфин, агонист μ -опиоидных рецепторов, который ингибирует дальнейшее выделение α -МСГ, активируя цикл отрицательной обратной связи. Налтрексон блокирует μ -опиоидные рецепторы, предотвращая опосредованную β -эндорфином отрицательную обратную связь и последующее увеличение активности POMC [276]. Эффективность терапии была показана в трех рандомизированных исследованиях с общей численностью 4031 человек [281-284] – снижение массы тела на фоне терапии налтрексон/бупропион 32/360 мг на ~4-5 кг больше в сравнении с плацебо; снижение веса на $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ составило 48-66% и 25-42% против 16-42% и 6-20% в группе плацебо, соответственно. В качестве наиболее частых нежелательных явлений были зарегистрированы тошнота, запор, головная боль, рвота, головокружение, бессонница, сухость во рту и диарея. Терапия данным комбинированным препаратом также имеет ограничения, связанные с увеличением риска суицидального поведения и идей, а также появления/усугубления нейропсихиатрической симптоматики. Для оценки долгосрочного сердечно-сосудистого риска проводится исследование LIGHT Orexigen - предварительные данные о 50% зарегистрированных пациентов не показывают значимых различий

между группой терапии налтрексоном/бупропионом и группой плацебо [285]. Окончание исследования запланировано на 2022 год.

Применение Лираглутида для лечения ожирения было разрешено FDA в 2014 году, в Российской Федерации - в 2016 году. Лираглутид является агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа, который на 97% гомологичен нативному ГПП-1, но имеет более длительный период полувыведения (до 13 ч по сравнению с 1-2 минутами). В опытах на животных показано, что ГПП-1 непосредственно стимулирует POMC/CART-нейроны и косвенно ингибирует трансмиссию в нейронах, экспрессирующих NPY и AGRP, с помощью ГАМК-зависимой сигнализации [286]. В исследовании продолжительностью 56 недель на 422 пациентах, которые до момента рандомизации за 14 недель достигли $\geq 5\%$ снижения веса, показано, что терапия лираглутидом в дозе 3,0 мг позволила достичь уменьшения массы тела на $6,2 \pm 7,3\%$ в сравнении с группой плацебо $0,2 \pm 7,0\%$ ($p < 0,0001$). При этом доля пациентов, потерявших более 5% от исходной массы тела, составила 50,5%, из них удержать результат смогли 81,4% пациентов; в группе плацебо данные параметры составили 21,8% и 48,9% соответственно [286, 287]. В исследовании SCALE (3731 пациент с ожирением или избыточной массой тела, но без СД2) показано, что среднее снижение массы тела в группе лечения лираглутидом составило $8,4 \pm 7,3$ кг, а в группе плацебо - $2,8 \pm 6,5$ кг (разница - 5,6 кг, $p < 0,001$); $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ снижения массы тела достигли 63,2% и 33,1% пациентов в группе лираглутида против 27,1% и 10,6% в группе плацебо ($p < 0,001$) [288]. Длительная терапия лираглутидом (160 недель) у пациентов с предиабетом увеличивает период до манифестации СД2 в 2.7 раза [289]. Наиболее частыми побочными эффектами терапии лираглутидом являются тошнота и запоры, которые наблюдаются в первые 6-8 недель после начала терапии и носят преходящий характер. Редкими побочными эффектами являются панкреатит, желчнокаменная болезнь и холецистит [290]. Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность лираглутида, по данным исследования LEADER, в котором приняли участие 9340 пациентов с СД2. По результатам 5 лет терапии лираглутид значительно уменьшал риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий, включая смерть от сердечно-сосудистых причин, не фатальный инфаркт миокарда или не фатальный инсульт [290].

Сибутрамин является ингибитором обратного захвата моноаминов из синаптической щели – серотонина (53%), норадреналина (54%) и, в незначительной степени, дофамина (16%). Механизм действия обусловлен блокированием транспортеров серотонина и норадреналина SERT и NET, что приводит к увеличению внутрисинаптической концентрации 5-НТ и НА с последующей активацией их рецепторов. Также сибутрамин повышает активность симпатической нервной системы в бурой жировой ткани (усиливает термогенез) [291, 292]. Фармакологические эффекты сибутрамина опосредованы его первичными и вторичными метаболитами (M1 и M2), которые в исследованиях *in vitro* имели в 100 раз более высокое сродство к SERT и NET, чем собственно сам сибутрамин [292]. Образование метаболитов сибутрамина в печени происходит под действием ферментов CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4 и CYP3A5. Предполагается, что генетическая изменчивость в отношении активности данных ферментов может определять индивидуальную изменчивость биодоступности M1 и M2 и, соответственно, эффективность терапии [293-295]. Как препарат для лечения ожирения сибутрамин был зарегистрирован в 1997 году в США и Канаде, в 1999 году в странах Европы.

Оценка эффективности терапии сибутрамином подтверждена большим количеством исследований. По данным 2 мета-анализов [296, 297] двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, пациенты, получавшие сибутрамин, потеряли на 4.2 кг (95% ДИ от 3.6 кг до 4.7 кг) или на 4,3% (95% ДИ от 3,7% до 5,0 %) больше по сравнению с группой плацебо, при этом снижения массы тела на 5% и 10% от исходного достигли 55% и 28% пациентов на терапии сибутрамином и 27% и 10% пациентов группы плацебо, соответственно. Среди пациентов, получавших сибутрамин, было на 10-30 % больше лиц, которые успешно удерживали достигнутый результат (успешным считали сохранение 80-100 % потерянного веса).

В исследовании James W. и соавторов, основной задачей было оценить удержания достигнутого результата: 467 пациентов, достигших снижения массы тела более чем на 5% за 6 месяцев лечения сибутрамином в дозе 10 мг/сутки, были рандомизированы: в одной группе была пролонгирована терапия сибутрамином в дозе 10 мг/день, в другой – пациенты получали плацебо в течение 18 мес. В группе плацебо через 2 года только 16% пациентов смогли сохранить достигнутый результат, тогда как в группе лечения - 43% пациентов [298].

Также были отмечены благоприятные метаболические эффекты: наряду со снижением массы тела отмечалось уменьшение окружности талии, снижение триглицеридов и повышение ЛПВП, небольшое снижение уровней гликированного гемоглобина и уровня глюкозы натощак [296-298].

Наиболее частыми побочными явлениями были сухость во рту, бессонница, тошнота и запор, связанные с его симпатомиметическими свойствами. Также на фоне терапии сибутрамином отмечалось повышение уровней САД и ДАД на 1-3 мм рт. ст., ЧСС на 3-6 уд. в 1 мин. [296-298].

Основной целью исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcomes) была оценка риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при лечении сибутрамином. В этом исследовании фармакотерапия сибутрамином назначалась пациентам, имеющим высокий сердечно-сосудистый риск. В исследование включались пациенты ≥ 55 лет (средний возраст составил 63 года), с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, инсульт или облитерирующее поражение периферических сосудов) и/или СД2 и одним или более дополнительными факторами риска (АГ, дислипидемия, курение или диабетическая нефропатия). Таким образом, из 10742 пациентов, включенных на предварительном этапе исследования, абсолютное большинство (91.9 %) имели противопоказания к назначению препарата, предусмотренные действовавшей инструкцией: сердечно-сосудистые заболевания и уровень артериального давления выше 145/90 мм рт.ст. Вводный 6-недельный период лечения продемонстрировал хорошую переносимость и эффективность препарата [299]. Далее SCOUT было продолжено как рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое

исследование, в которое были включены 9804 мужчин и женщин с ИМТ ≥ 27 кг/м² и ≤ 45 кг/м² или с ИМТ ≥ 25 кг/м² при окружности талии ≥ 102 / ≥ 88 см (мужчины / женщины соответственно) [300, 301]. Критериями исключения были: сердечная недостаточность выше II функционального класса (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), АД $> 160/100$ мм рт.ст., пульс > 100 ударов в минуту, планируемая операция на сердце или коронарных артериях, а также недавняя потеря веса. Средняя продолжительность лечения составила 3,4 года. В исследовании участвовало 300 медицинских центров, расположенных в 17 странах мира.

После рандомизации средние показатели АД сохранялись на уровне ниже исходных значений в обеих группах, но в группе сибутрамина АД было статистически значимо выше, чем в группе плацебо – средние различия в группах составляли от -0,3 до 1,2 мм рт.ст. САД и от -0,6 до 1,4 мм рт.ст. ДАД. Частота пульса также была выше в группе сибутрамина - 3,7 против 2,2 ударов в минуту в группе плацебо. Было зафиксировано повышение риска первичных сердечно-сосудистых событий на 16% выше в группе сибутрамина, при этом число всех случаев составило 11,4% в группе сибутрамина и 10,0% в группе плацебо. Риск развития не фатального инфаркта миокарда и не фатального инсульта составил 4,1% и 2,6% в группе сибутрамина и 3,2% и 1,9% в группе плацебо. При этом риск смерти от сердечно-сосудистых событий или смерти от всех причин был сравним с группой плацебо [301].

Дизайн SCOUT вызвал ряд замечаний со стороны экспертов - включение в исследование пациентов, уже имеющих противопоказания к назначению сибутрамина, неоправданно длительная терапия (в среднем 3.4 года, тогда как инструкцией было предусмотрено непрерывное лечение только в течение 2 лет). Несмотря на это, в 2010 году по рекомендации американских и европейских органов по надзору за лекарственными препаратами (FDA, EMA) была полностью прекращена продажа препарата в странах Евросоюза, в США препарат был отозван с рынка.

Высокая потребность в эффективных препаратах для лечения ожирения послужила толчком к дальнейшим клиническим исследованиям препарата, а также переоценке результатов исследования SCOUT – была подтверждена безопасность применения сибутрамина у пациентов с ССЗ в течение короткого периода лечения (до 6 мес.) [301, 302], а также безопасность его краткосрочного [303] и долгосрочного [304, 305] применения у пациентов, не имеющих в анамнезе ССЗ.

Опыт использования сибутрамина в отечественной практике обобщен в виде результатов крупных наблюдательных программ. Эффективность и безопасность применения препарата в условиях повседневной медицинской практики лечения ожирения были продемонстрированы в ходе Всероссийской наблюдательной программы ВЕСНА в 2011-2012 гг [303], в которой приняли участие более 34 тысяч пациентов и 1520 врачей в 52 городах Российской Федерации. ВЕСНА способствовала внедрению рациональной терапии лекарственными препаратами, содержащими сибутрамин, в России. Профилактика осложнений фармакотерапии ожирения и снижение частоты и выраженности возможных нежелательных явлений стали возможны благодаря обоснованному назначению препарата врачами и систематической оценке состояния пациента в процессе лечения.

Продолжением программы ВЕСНА стала Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа мониторинга безопасности применения сибутрамина для снижения веса у больных с алиментарным ожирением в клинической практике – «ПримаВера» (2012 - 2015 гг). В программе приняли участие 3095 врачей различных специальностей (эндокринологи, терапевты, гастроэнтерологи, гинекологи, неврологи и кардиологи из 142 городов России. Общее количество пациентов составило 98774 человека [304].

Результаты программы ПримаВера подтвердили благоприятный профиль безопасности сибутрамина при лечении ожирения продолжительностью до 1 года и его высокую эффективность. В целом за время проведения программы у 14,1% пациентов масса тела достигла нормальных значений, у 49,8% снят диагноз «ожирение», у 23,5% удалось снизить степень ожирения, у 12,6% пациентов устранено морбидное ожирение, ассоциированное с развитием серьезных

осложнений. Среднее снижение окружности талии, важнейшего предиктора сердечно-сосудистых заболеваний, за 12 месяцев терапии составило $16,0 \pm 8,94$ см. Динамика антропометрических показателей (вес, ИМТ, окружность талии) были прямо пропорциональны длительности проводимой терапии и не зависели от характера сопутствующих заболеваний.

В рамках программы ПримаВера эффект «плато» т.е. остановка процесса снижения массы тела, наблюдался у 36,5% ($n=25481$) пациентов, получавших длительную (более 3 месяцев) терапию сибутрамином. Другим важным показателем является обратный набор массы тела, то есть ее увеличение на 3 кг от ранее достигнутого. Среди пациентов, ответивших на терапию, обратный набор массы тела зарегистрирован лишь в 0,41% случаев.

Учитывая данные ранее проведенного исследования SCOUT, одной из основных целей ПримаВеры являлось изучение влияния длительной терапии сибутрамином на параметры сердечно-сосудистой системы. Повышение АД и/или ЧСС на 10 единиц и более на двух последовательных визитах к врачу являлось показанием к отмене терапии, такие изменения были зарегистрированы у 2,57% от общего числа пациентов в основном в первые 3 месяца терапии. При этом у остальных пациентов не наблюдалось значимого изменения ЧСС и показателей АД, более того, наблюдалось снижение САД в среднем на 2,36 мм рт. ст. и ДАД на 2,09 мм рт.ст., ЧСС на -0,86 уд/мин ($p < 0,001$), что подтверждает положительное влияние снижения массы тела на функциональные показатели сердечно-сосудистой системы.

Сибутрамин продемонстрировал хорошую переносимость: общее количество пациентов, имевших нежелательные явления, составило 2903 человека (4,1%). Нежелательные явления преимущественно были неповторяющимися и были распределены следующим образом: сухость во рту – 39,0%, головные боли – 22,0%, бессонница – 19,5%, повышение АД – 7,3%, изменение настроения – 7,3%, тахикардия – 4,9% жалоб.

Возникшие нежелательные явления послужили причиной выбывания из программы только для 127 (0,18%) пациентов. У подавляющего большинства

больных не потребовалось отмены препарата из-за нежелательных явлений. Серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, зарегистрировано не было.

В последние годы появляются новые данные, подтверждающие безопасность применения сибутрамина в рамках инструкции. Так, в 2015 году опубликовано большое когортное исследование, проведенное в Великобритании, посвященное оценке влияния назначения сибутрамина на сердечно-сосудистые исходы в рутинной клинической практике. Ретроспективный анализ амбулаторных карт 23937 пациентов подтвердил низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме сибутрамина в группе пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний [306]. Также на фоне терапии сибутрамином даже у пациентов, имеющих ИБС и цереброваскулярные заболевания, не было отмечено статистически значимого увеличения частоты инфаркта миокарда и инсультов. Показатели общей смертности в группе пациентов, получавших сибутрамин, и в группе пациентов, получавших орлистат (77047 пациентов), не отличались. Отмечается, что значимость результатов исследования SCOUT для общей популяции больных ожирением является достаточно спорной, так как данные были получены у пациентов, которым противопоказано назначение сибутрамина. Можно заключить, что запрет на использование сибутрамина у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний не обоснован.

1.5. Генетические факторы, влияющие на метаболизм лекарственных средств, ингибирующих обратный захват серотонина и норадреналина

1.5.1. Центральные механизмы регуляции энергетического гомеостаза

Исследование патофизиологических и психологических механизмов развития ожирения выявило сходство нейрохимических и структурных нарушений в ЦНС при ожирении и алкогольной или наркотической зависимости [307]. Наиболее очевидно данное сходство прослеживается при компульсивном пищевом поведении (ПП), которое характеризуется ограниченными во времени периодами переедания, не связанными с чувством голода, когда количество съеденной пищи значительно больше обычного и утрачивается контроль за процессом приема пищи. Такое поведение, как правило, сопровождается чувством вины и угрызениями совести [308, 309].

С другой стороны, существует связь между расстройствами питания и психическими заболеваниями, в частности между депрессией и ожирением [309, 310], что явилось основанием для использования антидепрессантов в лечении ожирения.

Интеграция различных периферических сигналов в ЦНС определяет тот или иной поведенческий ответ. Исследования, проведенные более 70 лет назад, показали, что гипоталамус является одной из важнейших структур головного мозга, участвующих в регуляции потребления пищи и веса тела [311]. В то же время, геномные исследования подтвердили, что большинство генов, ассоциированных с ИМТ, экспрессируются в ЦНС, многие из них в гипоталамусе [312]. Нейронные системы, регулирующие потребление пищи и энергетический гомеостаз, имеют иерархическую организацию. Кортиколимбические структуры – сенсорная и орбитофронтальная кора, гиппокамп, миндалины и прилегающее ядро перегородки – являются своего рода посредниками между энергетическим гомеостазом и гедонистическими аспектами приема пищи и отвечают за сенсорную

и визуальную оценку пищи. Структуры гипоталамуса и ствола мозга - паравентрикулярное ядро, дугообразное ядро, ядро одиночного тракта, дорзальное моторное ядро блуждающего нерва и другие - вовлечены в рецепцию биохимических сигналов насыщения, в качестве которых выступают продукты метаболизма, гормоны, адипокины, нейропептиды и трансформацию полученной информации в поведение [313]. Потребление пищи, аппетит и насыщение регулируются кишечно-мозговой осью, включающей гормоны желудочно-кишечного тракта, вагусный комплекс, ствол мозга, медиобазальный гипоталамус и высшие кортикальные центры головного мозга. Нейроны дугообразного ядра являются нейронами «первого порядка» из-за их «прямого» контакта с периферическими гормонами. Функционально эти нейроны представлены двумя подклассами. Первый – орексигенные нейроны, продуцирующие нейропептид Y (NPY) и агути-подобный белок (AGRP), их стимуляция приводит к повышению потребления пищи и снижению расхода энергии; второй подкласс – анорексигенные нейроны, продуцирующие проопиомеланокортин (POMC), важнейшим продуктом переработки которого является альфа-меланоцитстимулирующий гормон (α -MSH, α -MCH), и кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART, KAPT), стимуляция которых приводит к снижению потребления пищи и повышению расхода энергии. Стимуляция аппетита происходит за счет секреции грелина в желудке в период голода, в свою очередь грелин активирует AGRP/NPY-нейроны. Чувство насыщения связано с лептином, инсулином, глюкагоном, холецистокинином, пептидом YY, оксинтомодулином и глюкагоноподобным пептидом 1 типа (ГПП-1, GLP-1), которые секретируются в жировой ткани, поджелудочной железе и ЖКТ после приема пищи. Эти гормоны ингибируют AGRP/NPY продуцирующие нейроны в дугообразном ядре и стимулируют нейроны, продуцирующие POMC/CART [314].

«Нейроны второго порядка» расположены в паравентрикулярном ядре, латеральной области гипоталамуса и вентромедиальном ядре гипоталамуса. Воздействуя на ядро солитарного тракта и дорзальное двигательное ядро блуждающего нерва в стволе головного мозга, они приводят к задержке

опорожнения желудка, индукции гипертермии и, следовательно, к повышению энергозатрат, а также, стимулируя высшие мозговые центры, к получению удовольствия от приема пищи («система награды», reward system).

Сигналы от периферических гормонов к нейронам головного мозга передаются при помощи нейротрансмиттеров (синаптических медиаторов) – катехоламинов (дофамин, адреналин и норадреналин) и индоламинов (серотонин), – которых известно не менее 50.

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) наиболее известный нейротрансмиттер, участвующий в регуляции энергетического гомеостаза и настроения. В организме человека выполняет функции нейромедиатора и тканевого гормона. Влияние 5-НТ на функции головного мозга определяется его высвобождением и повторным захватом в синаптических щелях, а также его взаимодействием с рецепторами.

В организме человека серотонин синтезируется из триптофана, причем большая его часть синтезируется в энтерохромафинных клетках двенадцатиперстной кишки (до 90%) при помощи триптофангидроксилазы первого типа (ТРН1), а в пресинаптических терминалях нейронов головного мозга синтез серотонина происходит под действием триптофангидроксилазы второго типа (ТРН2) и составляет не более 5-10% [315]. Гидроксилирование триптофана приводит к образованию 5-гидрокситриптофана (5-ГТФ), в свою очередь его декарбоксилирование под действием фермента 5-ГТФ-декарбоксилазы приводит к образованию серотонина [316]. Важно отметить, что серотонин не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и, таким образом, его концентрация в головном мозге не зависит от его синтеза и секреции в ЖКТ, а определение концентрации серотонина в крови не отражает его концентрацию в ЦНС [317]. С другой стороны, для 5-ГТФ такого барьера проницаемости не существует. В ЦНС серотонин участвует в регуляции сна и бодрствования, настроения, эмоций, циркадных ритмов, восприятия боли, сексуального поведения [317, 318]. Серотонин играет роль в эмбриональном развитии и созревании мозга [319], а

также в регуляции температуры тела, контроле за эндокринными функциями и экстрапирамидной активностью.

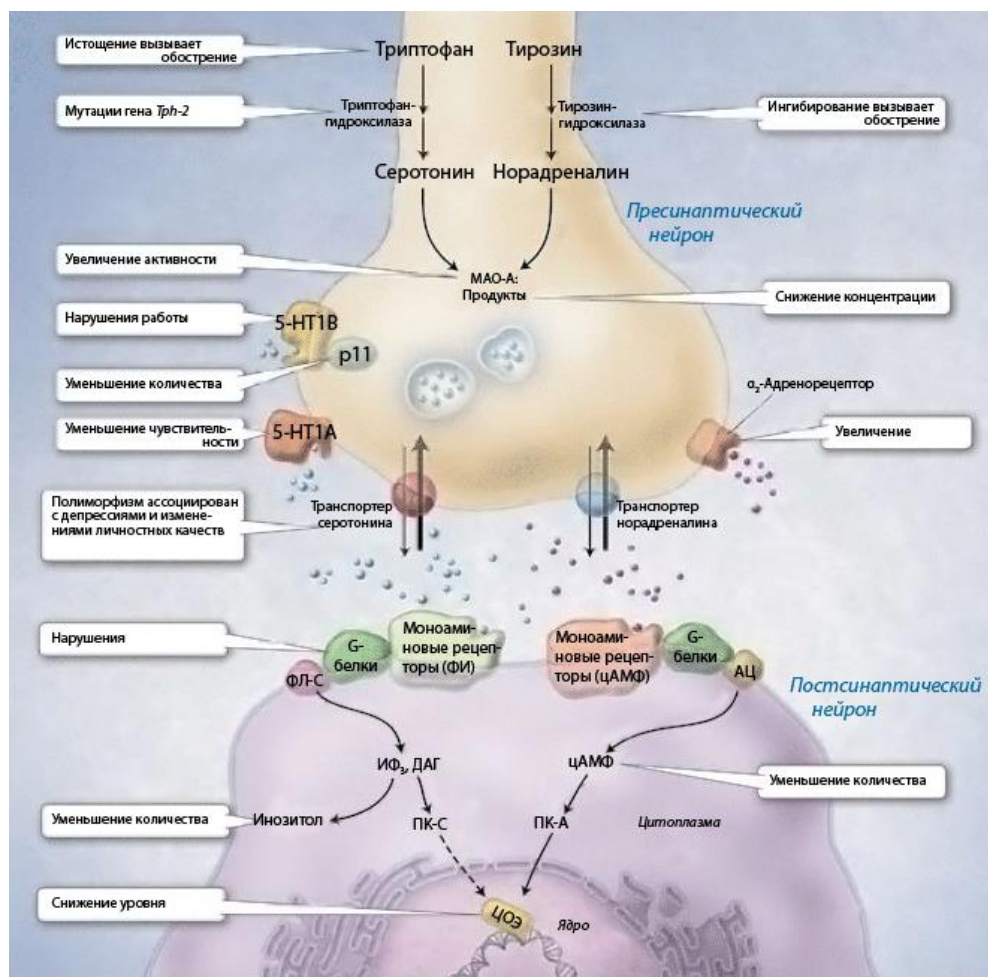
Нарушения метаболизма 5-НТ рассматриваются как одна из причин психических нарушений, в том числе была показана решающая роль серотонинергической недостаточности в развитии нарушений пищевого поведения [316, 317, 320]. В настоящее время выделено 14 типов серотониновых рецепторов: 5-НТ_{1A-F}, 5-НТ_{2A-C}, 5-НТ₃₋₇ [321, 322]. Однако в патогенезе ожирения участие определено лишь для части из них: 5-НТ_{2C} [316, 321, 323], 5-НТ_{1A} и 5-НТ_{2B} [315], а также остается недостаточно изученным 5-НТ₆ [320, 324]. Эффекты серотонина осуществляются через меланокортиновую систему: активация ПОМК/КАРТ-нейронов приводит к увеличению выработки α -МСГ и, соответственно, снижению потребления пищи, а взаимодействие с АПБ-нейронами предотвращает подавление секреции α -МСГ [322].

Дофамин, норадреналин (НА) и адреналин являются последовательными звеньями цепи превращений аминокислоты тирозина. НА является деметилированной формой адреналина, и представляет собой гормон, секретируемый мозговым слоем надпочечников. Также, как и серотонин, норадреналин выполняет функции и нейромедиатора, и гормона.

Синтез НА в головном мозге происходит преимущественно в области голубого пятна моста (*locus coeruleus*), немиелинизированные волокна которого диффузно охватывают сеть почти всю ЦНС. Норадренергическая система участвует в регуляции процессов сна и бодрствования, внимания, запоминания и обучения, принятия решений и определения реакции на стресс, болевого порога и иммунного ответа [325, 326]. Норадреналин оказывает свое действие через альфа- и бета-адренергические рецепторы (АР), которых известно 9: α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} и α_{2C} , β_{1-3} [327]. Как правило, активация α_1 и β -АР имеет стимулирующий эффект на процессы внутриклеточной передачи сигнала за счет увеличения внутриклеточной концентрации фосфолипазы С или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), соответственно, тогда как α_2 -АР подавляют внутриклеточный цАМФ и обладают ингибирующим действием на процессы клеточной сигнализации. Воздействие на

адренорецепторы α_1 , β_2 и β_3 приводит к снижению аппетита, а стимуляция α_2 рецепторов, наоборот, стимулирует аппетит.

Рисунок 1. Основные этапы моноаминовой передачи. (Адаптировано из Belmaker R.H., Agam G. Major Depressive Disorder. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 55–68.)



При достаточной пресинаптической терминальной возбудимости серотонин и норадреналин высвобождаются во внеклеточное пространство. Прерывание действия нейромедиаторов в физиологических условиях обеспечивается следующими процессами: обратный захвата серотонина и норадреналина соответствующими белками-транспортерами, а также посредством активации регуляторных рецепторов, действующих по принципу отрицательной обратной связи и реагирующих на уровень серотонина (рецепторы 5-НТ1А и 5-НТ1В) или норадреналина (α_2 -АР). Кроме этого, в пресинаптическом нейроне серотонин и

норадреналин могут метаболизироваться под воздействием моноаминоксидазы (МАО) до 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) и ванилилминдальной кислоты, соответственно, и выводиться из клетки путем диффузии. В постсинаптическом нейроне серотонин и норадреналин связываются каждый со своим типом G-белок-сопряженных рецепторов, запускающих аденилатциклазу и фосфолипазу C. Оба этих фермента инициируют сигнальные каскады с участием цАМФ и инозитолтрифосфата (Рисунок 1).

1.2.2. Гены, участвующие в метаболизме лекарственных средств, ингибирующих обратный захват серотонина и норадреналина

Действие лекарственных препаратов, влияющих на передачу сигнала, опосредованного медиаторами, можно классифицировать как пресинаптическое и постсинаптическое [320].

Многие лекарственные средства с центральным действием влияют на процессы синтеза, депонирования, захвата, высвобождения или катаболизма серотонина. Во многих исследованиях показана роль серотонинергической недостаточности, как причины нарушений пищевого поведения, поэтому ингибиторы обратного захвата серотонина используются и для лечения ожирения [321, 322]. Действительно, ожирение характеризуется более низким церебральным уровнем серотонина, это ведет к формированию отсроченного сигнала насыщения (или его отсутствию), вследствие недостаточной рецепторной стимуляции. Снижение уровня серотонина компенсаторно увеличивает плотность рецепторов, приводит к развитию расстройств, напоминающих депрессивные.

Ингибиторы обратного захвата серотонина в синаптической щели конкурентно связываются с рецепторами обратного захвата. В результате концентрация серотонина в синаптической щели возрастает, что усиливает передачу нервного импульса. Этот эффект лежит в основе действия препаратов, повышающих психическую активность, снимающих эмоциональное напряжение и моделирующих пищевое поведение.

Сибутрамин представляет собой ингибитор обратного захвата нейромедиаторов: серотонина (53%), норадреналина (54%) и дофамина (16%) [324], вследствие чего возрастает концентрация этих медиаторов в синаптическом пространстве. Усиливая и пролонгируя чувство насыщения, препарат уменьшает поступление энергии за счёт снижения количества потребляемой пищи. В меньшей степени сибутрамин влияет на другую сторону энергетического баланса - увеличение расхода энергии за счет незначительного усиления термогенеза.

Сибутрамин образует в организме активные метаболиты (первичные и

вторичные амины), значительно превосходящие сибутрамин по способности ингибировать обратный захват серотонина и норадреналина. Сибутрамин отличается по механизму действия от других препаратов центрального действия тем, что не влияет на дофаминергическую систему и потому не вызывает привыкания и лекарственной зависимости.

1.5.2.1. *TPH2*

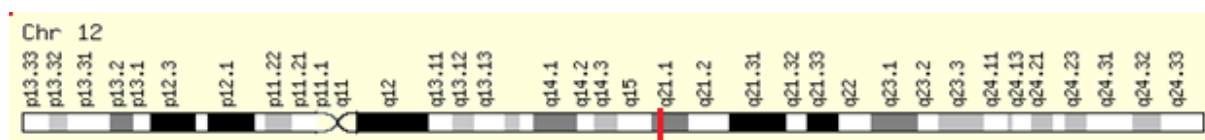
Триптофангидроксилаза (ТРН) представляет собой фермент семейства биоптеринзависимых ароматических аминокислотных гидроксилаз. ТРН является ферментом, ограничивающим скорость синтеза серотонина. ТРН катализирует присоединение -ОН группы (гидроксилирование) к 5-гидрокситриптофану.

До 2003 года считалось, что синтез серотонина в ЦНС и на периферии происходит за счет одного фермента, кодируемого одним геном, а различия обусловлены тканеспецифическими молекулярными и каталитическими свойствами или иными посттрансляционными событиями [328].

В 2003 году Walther et al. [329] выявили две разные молекулярные формы ТРН у позвоночных животных, кодируемые разными генами. ТРН1 преимущественно представлена в кишечнике, селезенке, тимусе и шишковидной железе; ТРН2 – в стволе мозга, в котором наибольшая экспрессия отмечена в ядрах шва. Изоформы ТРН представляют собой различные генные продукты, обладающие аминокислотной последовательностью идентичной на 70%.

Ген *TPH2* расположен на 12 хромосоме в положении 12q21.1 и включает в себя 11 экзонов. Однонуклеотидный полиморфизм G-703T (rs4570625) расположен в промоторной области *TPH2* гена (Рисунок 2).

Рисунок 2. Схематическое изображение 12-й хромосомы и расположения гена *TPH2*



Учитывая эффекты серотонина в организме и лимитирующее действие фермента ТРН2 на синтез серотонина, полиморфизмы в гене *TRH2* могут обладать определенным потенциалом влияния на серотонинергическую функцию. Хотя проведенные исследования немногочисленны, функциональный эффект полиморфизма *TRH2* rs4570625 может заключаться в изменении ДНК-белковых взаимодействий и изменять транскрипцию гена *TRH2*; поскольку присутствие Т-аллеля связано со снижением промоторной активности *TRH2 in vitro* [330, 331], предполагается, что это приводит к снижению уровня серотонина.

Так было показано влияние полиморфизма гена *TRH2* на развитие большого депрессивного расстройства, суицидального поведения, обсессивно-компульсивного расстройства, а также с его связь с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [332-337].

В исследованиях Zhang X. et al., замена пролина на аргинин в положении 447 приводила к снижению секреции серотонина примерно на 55% [336, 337]. В другом исследовании показано, что при полиморфизме G1463A, который выявляется при однополярной большой депрессии, происходит замена аргинина на гистидин в положении 447, что приводит к снижению секреции серотонина на 80 % [335].

Носители аллеля Т полиморфизма rs4570625, расположенного в промоторной области гена *TRH2*, имеют более выраженную реакцию миндалевидного тела на устрашающие изображения, что, как установлено, связано с эмоциональной нестабильностью и кластерными расстройствами личности классов В и С [338, 339]. В исследовании Laas K. et al., мужчины до 25 лет, носители генотипа ТТ rs4570625, проявляли меньшую агрессию и были меньше подвержены тревожным расстройствам [340].

В других исследованиях также было показано, что Т-аллель rs4570625 связан со снижением секреции серотонина, что характеризуется снижением тормозных процессов и развитием дефицита внимания у людей с синдромом дефицита внимания и обсессивно-компульсивными расстройствами [330, 341, 342], а также

замедленной когнитивной и эмоциональной реакции среди здоровых людей [343, 344].

Zill P. и соавторы в 2004 году доказали ассоциацию полиморфизмов rs1843809 и rs1386494 *TPH2* гена с развитием большого депрессивного расстройства в европейской популяции [345]. По данным мета-анализа Gao J. et al., в котором были обработаны данные по 69 однонуклеотидным последовательностям (ОНП, SNP) *TPH2*-гена среди 13041 пациентов с депрессией и 11568 случаев контрольной группы, только два полиморфизма отвечали за восприимчивость к депрессивным расстройствам - rs4570625, rs17110747 – при этом первый обладал высокой статистической значимостью [332].

При психотических расстройствах была выявлена связь полиморфизмов гена *TPH2* с ответом на лечение антидепрессантами из группы ингибиторов обратного захвата серотонина [346]. В исследовании Tzvetkov M. et al., было исследовано 9 SNP на 182 пациентах с депрессией - rs10897346 и rs1487278 показали выраженную ассоциацию с ответом на терапию ($p=0,003$ и $0,007$) [347]. Исследование шести потенциальных серотонинергических генов среди китайских пациентов, страдающих депрессией, показало, что у носителей GG генотипа полиморфизма rs4570625 *TPH2* гена достижение ремиссии симптомов депрессии и тревоги в два раза выше [348].

Исследования, посвященные связи гена *TPH2* с нарушениями пищевого поведения крайне малочисленны. SNP rs1473473 *TPH2* ассоциирован с нервной анорексией и самоиндуцированной рвотой [349], а rs1074815 *TPH2* – с нервной анорексией и обсессивно-компульсивным расстройством [350]. В настоящее время данные о связи полиморфизмов *TPH2* гена с ожирением в научной литературе нет.

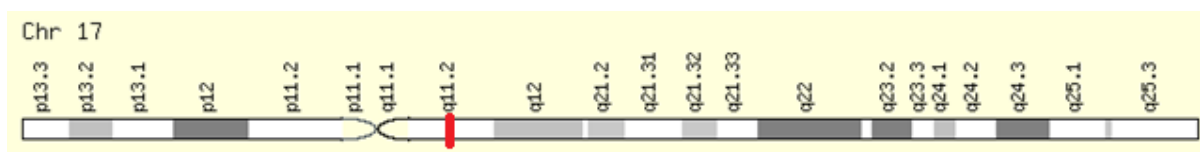
1.5.2.2. SERT

Серотониновый транспортер (SERT, 5-НТТ) – расположенный на клеточной мембране белок семейства SLC6 Na⁺/Cl⁻-зависимых транспортеров [351], состоящий из 630 аминокислот, является ключевым регулятором передачи

серотонинового сигнала. SERT-опосредованный обратный захват серотонина пресинаптическими серотонинергическими нейронами, которые широко представлены во всех отделах ЦНС, является одним из основных механизмов прерывания передачи нервного импульса и рециркуляции серотонина для его последующей секреции. По своей структуре транспортер серотонина SERT примерно на 50% гомологичен транспортерам дофамина (DAT) и норадреналина, которые также входят в семейство Na^+/Cl^- -зависимых транспортеров.

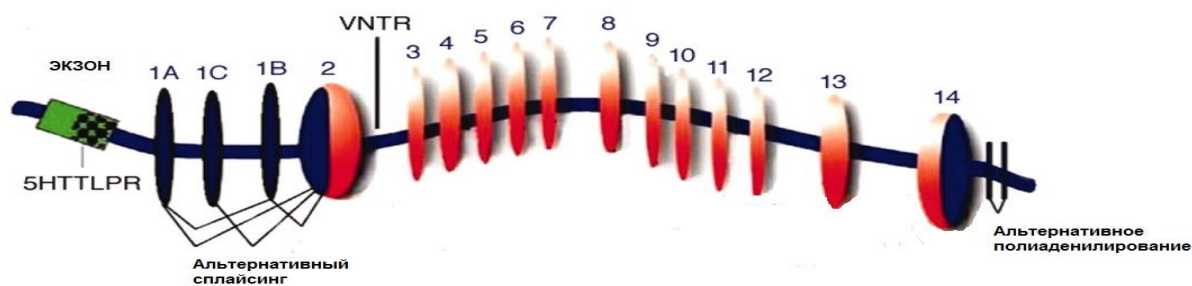
SERT кодируется геном *SLC6A4*, расположенным на 17 хромосоме в положении 17q11.1-q12 [352] (Рисунок 3). Ген *SLC6A4* состоит из 14 экзонов.

Рисунок 3. Схематическое изображение 17-й хромосомы и расположения гена *SERT*.



В дополнение к нескольким регуляторным доменам, контролирующим селективную экспрессию *SERT* в серотонинергических нейронах, активность транскрипции этого гена у человека модулируется повторяющимся элементом различной длины в 5'-фланкирующей области, расположенной примерно на 1,4 Кб выше по ходу от сайта начала транскрипции – 5НТТ-связанная полиморфная область - 5НТТLPR (*SERTPR*). Данная полиморфная область присутствует только у человека и высших приматов (Рисунок 4).

Рисунок 4. Организация гена *SERT*. (Адаптировано из: Murphy D.L. et al. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. Mol Interv. 2004; 4 (2): 109-23.)



Показаны кодирующие области (оранжевые) экзонов и некодирующие области (синие) интронов, место расположения полиморфизма 5HTTLPR ~ 1,4 Кб (килобаз) выше области инициации транскрипции и расположение интронной VNTR вблизи экзона 2.

VNTR (variable number tandem repeat) – переменное число тандемных повторов.

5HTTLPR – 5-НТТ-ген-связанная полиморфная область, повторяющийся элемент различной длины в 5'-фланкирующей области (5-НТТ-ген (или *SERT*-ген) – ген переносчика серотонина).

Функциональный полиморфизм 5HTTLPR промотерной области представляет собой инсерцию или делецию 2 повторяющихся элементов, содержащих 22bp (пар нуклеотидов). 5HTTLPR полиморфизм имеет длинную (L) вариацию, состоящую из 16 повторов или короткую (S) вариацию – 14 повторов. При этом S варианты полиморфизма ассоциированы с более низкой транскрипционной активностью, низкой экспрессией и функцией SERT [353, 354].

В популяционных исследованиях было показано, что в североамериканской европейской популяции частота носительства аллелей составляет 57% для аллеля L и 43% для аллеля S с распределением генотипов 5HTTLPR 32% LL, 49% LS и 19% SS; в азиатской популяции носительство S аллеля встречалось более чем в два раза чаще, а среди африканцев и жителей Западной Европы больше распространен L аллель [353]. S и L варианты 5HTTLPR по-разному модулируют транскрипционную активность промотора *SERT*, приводя к различиям в мРНК *SERT*, а также различной активности обратного захвата серотонина лимфобластными клетками, тромбоцитами и клетками головного мозга [353, 355,

356]. S аллель 5HTTLPR ассоциирован с более низкой экспрессией и функцией SERT, что подтверждено исследованиями активности промотора *SERT* и концентрациями мРНК в серотонинергических нейронах шва [355, 357], поглощения и содержания серотонина в тромбоцитах [356] и изменением настроения в результате истощения запасов триптофана [358].

Полиморфизм 5HTTLPR ассоциирован с различными патологическими состояниями: от синдрома раздраженного кишечника и ожирения до депрессии и различных аффективных расстройств.

Полиморфизм гена *SERT* может влиять на эффективность лечения антидепрессантами: SS генотип *SERT* ассоциируются с более низкой терапевтической эффективностью и увеличением частоты серьезных нежелательных явлений при лечении селективными ингибиторами обратного захвата серотонина [359-362]. В свою очередь LL генотип положительно влияет на исходы лечения антидепрессантами [363].

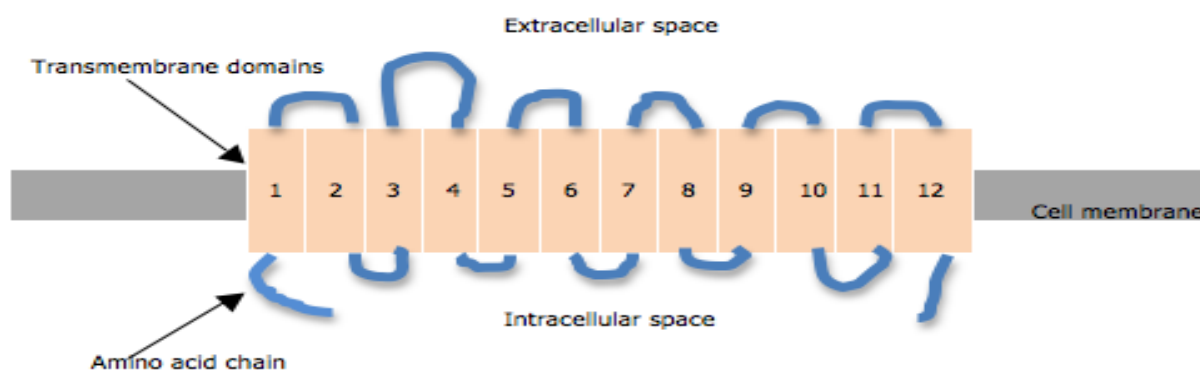
В настоящее время актуальным остается изучение взаимосвязи полиморфизма *SERT* с различными нарушениями пищевого поведения. В исследованиях Karwautz A. et al. (2011) и Akkermann K. et al. (2012) была выявлена взаимосвязь полиморфизма 5-HTTLPR с развитием нарушений пищевого поведения по типу нервной анорексии и булимии [364, 365]. По данным этих авторов, именно носительство S-аллеля предрасполагало к развитию нарушений пищевого поведения.

Solmi M. et al. (2016) провели мета-анализ исследований, посвященных изучению 5HTTLPR генотипа при ожирении и нарушениях пищевого поведения. Результаты мета-анализа были дополнены материалами, полученными из итальянского биобанка: всего 3736 пациентов основной группы и 2707 пациентов контрольной группы. Различий между 2 группами пациентов выявить не удалось. Авторы пришли к заключению, что 5HTTLPR генотип не связан с развитием нарушений пищевого поведения [366].

1.5.2.3. NET

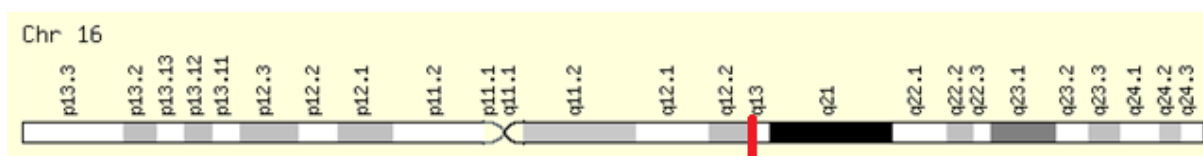
Транспортер норадреналина (NET) – представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся в норадренергических нейронах. NET относится к белкам семейства SLC6 Na⁺/Cl⁻-зависимых транспортеров и состоит из 617 аминокислот, объединенных в 12 трансмембранных доменов (TMDS). Внутриклеточная часть содержит аминогруппу (-NH₂) и карбоксильную (-COOH) группу. Кроме того, существует большая внеклеточная петля, расположенная между TMDS 3 и 4 (Рисунок 5). По структуре белок гомологичен аминокислотной последовательности переносчиков серотонина и дофамина. Основная функция белка заключается в прерывании действия норадреналина благодаря высокоаффинному обратному захвату в пресинаптических нейронах, таким образом, он является регулятором гомеостаза норадреналина [367].

Рисунок 5. Схематическое изображение транспортера норадреналина. (Адаптировано из: Stöber G. et al. Systematic search for variation in the human norepinephrine transporter gene. American Journal of Medical Genetics. 1996; 67 (6): 523–32.)



Ген *NET* (*SLC6A2*), кодирующий белок NET, локализован на 16 хромосоме в положении 16q12.2 и кодируется 14 экзонами (Рисунок 6). Фланкирующий 5'-промоторный регион гена *NET* содержит дополнительный интрон, состоящий из 476 пар оснований [367].

Рисунок 6. Схематическое изображение 16-й хромосомы и расположения гена *NET*.



Доказано, что одиночные нуклеотидные полиморфизмы гена *NET* связаны с большим депрессивным расстройством, синдромом дефицита внимания, ортостатической гипотензией. Полиморфизм A3081T (rs28386840), расположенный в 5'-фланкирующей промоторной области гена *NET*, также может привести к изменению транскрипционной активности.

Данные о связи гена *NET* с АГ немногочисленны. Так, в исследовании, проведенном в 2003 году и включившем 1950 пациентов, было показано, что носительство G-аллеля (AG + GG генотипы) полиморфизма 3 промотера *SLC6A2* было достоверно выше среди пациентов с гипертонией в сравнении с AA-генотипом ($p=0.0090$) [368]. При исследовании здоровых лиц показано, что наличие C-аллеля полиморфизма T182C и T-аллеля полиморфизма A3081T гена *NET* были ассоциированы с более высокими показателями САД и ДАД при физической нагрузке [369].

Эффективность лечения большого депрессивного расстройства антидепрессантами также зависит от полиморфизма *NET*-гена. Была показана взаимосвязь полиморфизмов rs5569, rs5564 и rs1362621 со скоростью достижения ремиссии при лечении антидепрессантами (нортриптилин, дезипрамин и флуоксетин, соответственно) [370, 371]. В исследовании Yeh Y. et al., на 243 пациентах с депрессивными расстройствами из Китая частота достижения ремиссии в течение 8 недель была связана с полиморфизмами rs28386840, rs40434 и rs187714 *SLC6A2*, при этом для rs28386840 было отмечено, что T-аллель обладает низкой промоторной активностью, и соответственно низким уровнем NET в

синаптической щели, что способствует высокому уровню ремиссии на фоне лечения венлафоксином в сравнении с АА генотипом [372].

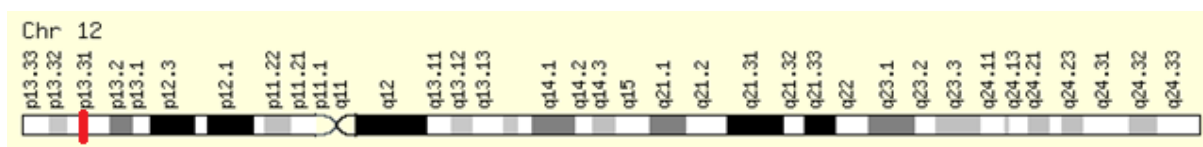
Также имеются данные, что у пациентов с депрессией Т-аллель полиморфизма А3081Т гена *NET* связан с повышенным аппетитом [370-372]. Убедительных данных о взаимосвязи полиморфизмов гена *NET* с развитием ожирения в настоящее время нет.

1.5.2.4. *GNB3*

GNB3 представляет собой β -3 субъединицу гуанин-нуклеотид связывающего белка (G-белок). Данное семейство белков, не обладая каталитическими свойствами, являются модуляторами или преобразователями в различных трансмембранных сигнальных системах (между рецепторами и эффекторными белками, нейромедиаторами и рецепторами). G-белки - состоят из альфа, бета и гамма-субъединиц. Эти субъединицы кодируются семействами родственных генов.

GNB3 ген кодирует бета 3-субъединицу G-белков. Расположен на 12 хромосоме в положении 12p13.31 и состоит из 10 экзонов (Рисунок 7).

Рисунок 7. Схематическое изображение 12-й хромосомы и расположения гена *GNB3*.



В ряде исследований показано, что однонуклеотидный полиморфизм - замена оснований цитозин на тимин - С825Т (rs5443) в 10-м экзоне гена *GNB3*, связан с гипертонической болезнью, кардиомиопатией, ожирением и синдромом врожденной ночной слепоты [373-377].

Частота носительства аллеля 825Т зависит от этнической принадлежности: у африканцев, афроамериканцев, бушменов и австралийских аборигенов частота встречаемости самая высокая и достигает 82%, значительно ниже она у азиатов - 40-50 % и европеоидов - 25-30% [374, 378].

Замена цитозина на тимин в 825 положении приводит к потере 41 аминокислоты и одного повторяющегося домена. В результате образуется укороченный вариант белка Gb3s. Несмотря на укорочение, сплайсинговой белок Gb3s обладает более высокой биологической активностью. *GNB* C825T полиморфизм влияет на скорость передачи сигнала опосредуемого G-белками, в том числе на липолиз [374].

Также в исследованиях *in vivo* введение здоровым носителям аллеля Т агонистов альфа2-адренорецепторов, ангиотензина-2, эндотелина-1 и норадреналина приводило к вазоконстрикции [374, 379, 380]. Носители Т-аллеля также реагируют более быстрым снижением АД в ответ на прием тиазидных диуретиков и клонидина [381].

С другой стороны, в исследовании Buchmayer H. et al., в которое вошли 174 больных АГ и 174 здоровых, не было показано различий в частоте носительства аллеля Т в гомо- или гетерозиготном состоянии среди пациентов с АГ (10,9% и 40,2%) и нормотензивных пациентов (9,8% и 48,8%) [382]. Аналогичные результаты были получены и на японской популяции [383].

В исследовании Siffert W. et.al. было обследовано 1950 здоровых нормотензивных мужчин в возрасте до 30 лет: немцев, китайцев и африканцев. Была выявлена значимая ассоциация полиморфизма C825T с ожирением, при этом показатели АД увеличивались с увеличением ИМТ и не зависели от полиморфизма C825T [384].

Также была показана связь данного полиморфизма C825T (rs5443) с депрессивным расстройством. В исследовании Zill P. et al., аллель Т встречался чаще в группе пациентов с депрессией по сравнению с группой пациентов с шизофренией и в контрольной группе ($p = 0,009$ и $p = 0,008$ соответственно), а также был связан с лучшим ответом на терапию антидепрессантами [385]. Позднее

эти результаты были подтверждены исследованием Ma J. et al. [386]. По результатам мета-анализа 7 исследований было показано, что генотип ТТ полиморфизма С825Т коррелирует с ответом на лечение антидепрессантами среди азиатов, но не среди европейцев [387].

Мета-анализа, в который включили 15 исследований с общей численностью пациентов более 10000 (из них 3171 пациента с избыточной массой тела или ожирением и 7225 пациента группы контроля), показал, что наличие Т-аллеля связано с ожирением или избыточной массой тела, при чем в большей степени у молодых мужчин [388]. В исследовании Moiseyenko I. et al., также была показана ассоциация Т-аллеля с ожирением и АГ, при этом в группе пациентов с АГ у носителей аллеля Т риск наличия ожирения увеличивался в 2,2 раза [389].

Широкое использование препаратов центрального действия в лечении ожирения потребовало оценки взаимосвязи генетических факторов с эффективностью лечения. Так, по данным Hauner H. et al., при назначении сибутрамина в дозе 15 мг для лечения ожирения большая потеря массы тела наблюдалась у носителей генотипа СС ($7,2 \pm 2,2$ кг) по сравнению с носителями аллеля Т ($4,1 \pm 2,1$ кг), $p = 0,0013$ [53]. Проведенное позже исследование Hsiao D. et al. не подтвердило эти результаты: более выраженное снижение массы тела на фоне приема сибутрамина (7.4 кг vs 3.4 кг) отмечалось в группе носителей Т-аллеля (генотипы ТТ и ТС) [54]. Напротив, при назначении сибутрамина гомозиготным носителям генотипа СС, снижение массы тела по сравнению с группой плацебо не было статистически значимым ($p = 0,078$).

Таким образом, генотипирование *GNB3* может выявить лиц с ожирением, для которых лечение сибутрамином будет наиболее эффективным.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объем и структура проведенных исследований

В соответствии с поставленными задачами в структуре исследования можно выделить 3 основные части, согласно которым в него были включены приведенные ниже материалы и группы пациентов.

2.1.1. Клинические и метаболические показатели на фоне медикаментозного и немедикаментозного лечения абдоминального ожирения и неалкогольной жировой болезни печени

В данной части работы было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование. На первом этапе работы отобраны 80 пациентов с абдоминальным ожирением и признаками НАЖБП по данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и прошедшие клиническое обследование на базе отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологического научного центра» Минздрава России» (ФГБУ ЭНЦ) (зав. отделением д.м.н., профессор Е.А. Трошина) и отделения гепатологии КДО Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) (зав. отделением, к.м.н. Богомолов П.О.) в период с 2009 по 2013 годы.

Критерии включения в исследование:

- пол: мужчины и женщины;
- возраст: от 30 до 50 лет, включительно;
- окружность талии ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин (по критериям метаболического синдрома IDF 2005 года);
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л (по критериям метаболического синдрома IDF 2005 года);

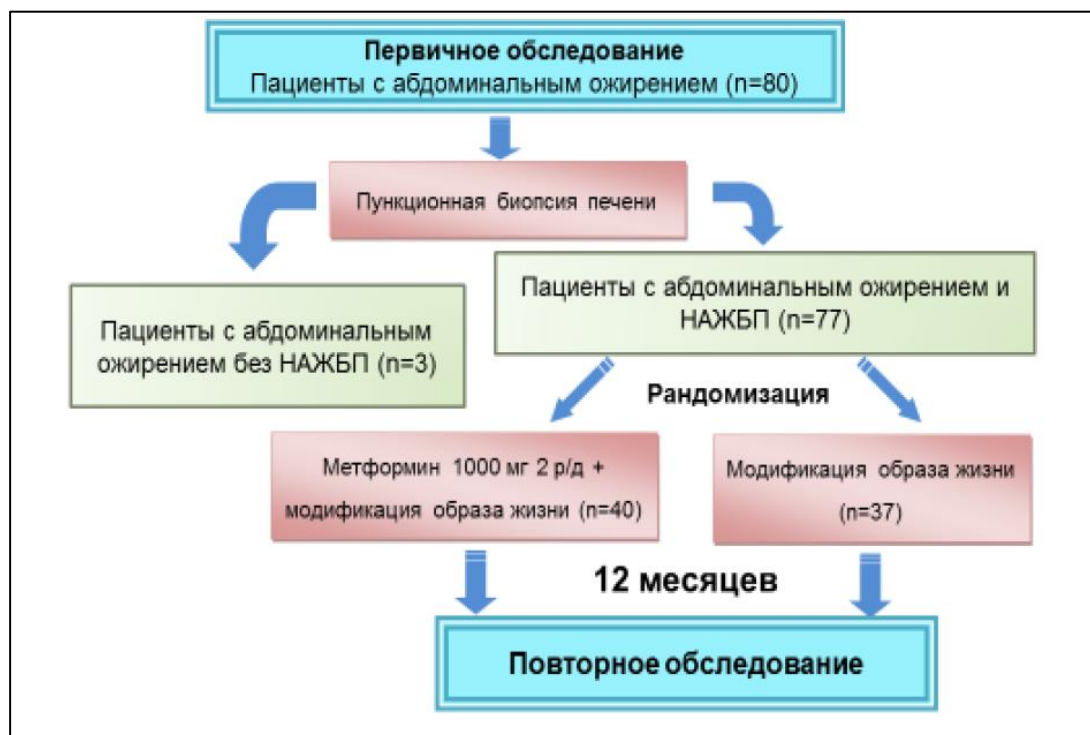
- наличие НАЖБП по данным ультразвукового исследования печени;
- наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании, проведение обследования и лечения.

Критерии исключения:

- сахарный диабет 1 или 2 типа;
- морбидное ожирение ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$);
- вторичное ожирение;
- вторичная артериальная гипертензия;
- тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность;
- тяжелые соматические и психические заболевания;
- злоупотребление алкоголем;
- использование гепатотоксических препаратов (тамоксифен, метотрексат, тетрациклин, НПВС и др.);
- вирусные гепатиты в анамнезе и в активной фазе;
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания.

Методом блоковой рандомизации путем применения таблицы случайных чисел пациенты были разделены на две сопоставимые группы: основную и контрольную. Пациенты основной группы получали метформин с постепенной титрацией дозы до 2000 мг в сутки (по 1000 мг 2 раза в день после еды) в течение 12 месяцев в сочетании с гипокалорийным питанием и умеренной физической активностью. Пациентам контрольной группы проводилась только немедикаментозная терапия. Длительность наблюдения и лечения составила 12 месяцев, после чего проведено повторное обследование и сравнительный анализ эффективности проводимой терапии. Дизайн исследования представлен на Рисунке 8.

Рисунок 8. Дизайн исследования «Клинические и метаболические показатели на фоне медикаментозного и немедикаментозного лечения абдоминального ожирения и неалкогольной жировой болезни печени».



2.1.2. Оценка гормональных и метаболических показателей у пациентов в отдаленном периоде после хирургического лечения морбидного ожирения

В ходе выполнения этой части работы было проведено одномоментное сравнительное исследование. В исследование были включены 3 группы пациентов - всего 67 человек (мужчины и женщины в возрасте от 25 до 65 лет без сахарного диабета в анамнезе).

1-ю группу (МО) составили 22 пациента (16 женщин и 6 мужчин) с ИМТ $\geq 40 \text{ кг/м}^2$, страдающие морбидным ожирением и имеющие стабильную массу тела в течение последнего года. Критериями исключения были: наличие сахарного диабета в анамнезе, попытки целенаправленного снижения массы тела в течение предшествующего года, прием поливитаминно-минеральных комплексов или лекарственных средств, содержащих кальций и витамин D в течение трех месяцев до момента включения в исследование.

Во 2-ю группу (БПШ) вошли 23 пациента, перенесшие билиопанкреатическое шунтирование в модификации Hess-Marceau по поводу морбидного ожирения. ИМТ пациентов 2-ой группы до операции соответствовал морбидному ожирению - 50.8 кг/м^2 [46.5; 60.8]. Длина алиментарной (всасывающей) петли после реконструкции тонкого кишечника составила 248.4 ± 9.4 см, общей петли - 70.5 ± 2.3 см. Длительность периода с момента проведения БПШ до момента включения в исследование варьировала от 2.3 до 7.2 лет, медиана 4.7 года. Критерием исключения для данной группы было наличие сахарного диабета в анамнезе: как до, так и после проведения бариатрического хирургического вмешательства. На момент включения в исследование 18 (78 %) оперированных пациентов получали поливитаминно-минеральные комплексы и комбинированные препараты, содержащие кальций и витамин D. Суточная доза кальция в составе комбинированных препаратов варьировала от 1000 до 2000 мг, суточная доза колекальциферола – от 800 до 1600 МЕ. 5 пациентов не получали препаратов для коррекции витаминной и микроэлементной недостаточности.

В 3-ю (контрольную) группу вошли 22 здоровых добровольца, не имеющие ожирения и избыточной массы тела.

Пациенты 3 групп не различались по полу и возрасту. ИМТ в группе пациентов, страдающих МО, был сопоставим с дооперационным ИМТ пациентов, включенных в группу БПШ. Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.*

	1-я группа (МО)	2-я группа (БПШ)	3-я группа (контроль)
Число пациентов (n)	22	23	22
Пол	М – 6 Ж - 16	М – 6 Ж - 17	М – 6 Ж - 16
Возраст (полных лет)	44,5 [40; 50]	44,0 [40; 51]	44,0 [42; 51]
ИМТ (кг/м ²)	50,8 [48,0; 56,0]	32,8 [25,7; 38,7]	22,3 [20,0; 23,5]
Окружность талии (см)	134,5 [120,0; 38,7]	106,0 [94,0; 122,0]	71,0 [68,0; 73,0]

*- данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей

В каждой группе в ходе проведения перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (ОГТТ) на 0, 30, 60 и 120 минутах определялись плазменные уровни глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ), глюкагонодобного пептида 1 типа (ГПП-1), глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) и глюкагона. У всех пациентов были однократно определены биохимические и гормональные показатели, характеризующие обмен кальция, включая уровень ПТГ и 25(ОН)D.

Хирургическое лечение ожирения пациентов, включенных в группу БПШ проводилось на базе ЦЭЛТ (г. Москва) сотрудниками службы «Хирургии ожирения» (руководитель – проф. Яшков Ю.И.). Комплексное обследование пациентов проводилось на базе отделения терапии с группой ожирения (руководитель – профессор, д.м.н. Е.А. Трошина) ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (директор – академик РАН И.И. Дедов) в 2009-2013 гг. Дизайн данного фрагмента исследования представлен на Рисунке 9.

Рисунок 9. Дизайн исследования «Оценка гормональных и метаболических показателей у пациентов в отдаленном периоде после хирургического лечения морбидного ожирения».



Исследование «Оценка гормональных и метаболических показателей у пациентов в отдаленном периоде после хирургического лечения морбидного ожирения» осуществлялось при поддержке гранта № 11-04-00946 Российского фонда фундаментальных исследований.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.

2.1.3. Полиморфизм генов *TPH2*, *SERT*, *GNB3*, *NET* и клинические исходы лечения ожирения сибутрамином

В исследовании вошли пациенты с ожирением из Москвы и Воронежа, которые участвовали в наблюдательной программе ПримаВера, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и прошедшие клиническое обследование на базе отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологического научного центра» Минздрава России (ФГБУ ЭНЦ) (зав. отделением, член-корр. РАН, д.м.н., профессор Е.А. Трошина) и кафедры

госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (зав. кафедрой, профессор, д.м.н. Черных Т.М.) в период с 2013 по 2014гг.

Критерии включения в исследование:

- пол: мужчины и женщины;
- возраст 18 - 65 лет, включительно;
- ИМТ 30 – 40 кг/м²;
- прием сибутрамина в течение 3 месяцев в рамках наблюдательной программы «ПримаВера»
- наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании, проведение обследования и лечения.

Критерии исключения:

- сахарный диабет 1 и 2 типа;
- вторичное ожирение;
- вторичная артериальная гипертензия;
- сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, артериальная гипертензия с уровнем АД >145/90 мм рт.ст. в том числе на фоне приема гипотензивных препаратов, окклюзионные заболевания периферических артерий);
- цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения);
- психические заболевания, в том числе нервная булимия и нервная анорексия, депрессия, установленная лекарственная, наркотическая или алкогольная зависимость;
- закрытоугольная глаукома;
- одновременный прием ингибиторов МАО, антидепрессантов, нейролептиков, триптофан-содержащих снотворных;
- тиреотоксикоз, некомпенсированный гипотиреоз;
- тяжелые нарушения функции печени и почек;

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- беременность, период грудного вскармливания.

В данной части работы было проведено ретроспективное сравнительное исследование, включившее в два этапа.

На первом этапе было проведено клиническое обследование пациентов с ожирением, которым в дальнейшем участвовали в наблюдательной программе ПримаВера и получали терапию сибутрамином. Всем пациентам проводилось анкетирование с помощью валидизированных опросников с целью определения типа пищевого поведения и степени выраженности депрессии:

1. Опросник «Типы пищевого поведения» (DEBQ)

При интерпретации результатов учитывалось количество баллов по шкалам «Экстернальный тип», «Эмоциогенный тип», «Ограничительный тип»

2. Шкала депрессии Бека

При интерпретации данных учитывался суммарный балл по всем категориям:

0-9 – отсутствие депрессивных симптомов

10-15 – легкая депрессия (субдепрессия)

16-19 – умеренная депрессия

20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести)

30-63 – тяжелая депрессия

Срок наблюдения составил 3 месяца. По окончании срока наблюдения было проведено повторное клинико-лабораторное обследование.

Для формирования группы 1 были отобраны пациенты (сплошной способ формирования выборки), которые наблюдались на базе клиники г. Воронеж, и не достигли 5% снижения массы тела за 3 месяца терапии сибутрамином (далее группа 1). В соответствии с инструкцией, начальная дозировка составляла 10 мг, при снижении массы тела менее чем на 2 кг за 1 месяц доза препарата увеличивалась до 15 мг.

С целью определения взаимосвязи эффективности проводимого лечения с генетическими полиморфизмами методом попарного подбора была сформирована вторая группа, статистически сопоставимая по полу, возрасту и исходному ИМТ, пациенты которой за 3 месяца терапии сибутрамином в дозировке 10 мг продемонстрировали клинически значимое снижение массы тела на 5% и более (далее группа 2). Возраст пациента не должен был отличаться от возраста пациента группы 1 более чем на 2 года, исходный ИМТ мог отличаться на более чем на 0.5 кг/м². Группа 2 была сформирована среди пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ. До включения в исследование все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России – протокол №13 от 27.11.2013г.

Вторым этапом проведено генетическое исследование с определением полиморфизмов генов *TPH2*, *SERT*, *GNB3* и *NET* в лаборатории генно-инженерных систем АО «ЛАГИС» и сопоставление результатов генотипирования с клиническими данными. Дизайн исследования представлен на Рисунке 10.

Рисунок 10. Дизайн исследования «Полиморфизм генов *TPH2*, *SERT*, *GNB3*, *NET* и клинические исходы лечения ожирения сибутрамином».



2.2. Клиническое обследование

Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза, осмотр пациента, определение антропометрических параметров (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии), а также измерение артериального давления (АД) и ЧСС.

Сбор анамнеза включал следующие данные: длительность ожирения, характер увеличения массы тела, максимальный и минимальный вес с 18 летнего возраста, характер питания, пищевые предпочтения, характер физической активности, оценка наследственной предрасположенности к развитию ожирения, предшествующие эпизоды снижения массы тела, прием лекарственных препаратов для лечения ожирения и их эффективность.

У всех пациентов подтверждено отсутствие психических расстройств и исключен прием препаратов центрального действия для лечения сопутствующей патологии. У всех пациентов исключено злоупотребление алкоголем (менее 40 г этанола в сутки для мужчин и менее 20 г для женщин).

Измерение антропометрических показателей включало измерение массы тела, роста, окружности талии (ОТ) и вычисление ИМТ. Масса тела определялась в утреннее время натощак на электронных весах (HL120, компания Avere–Berkel, Великобритания) с точностью до 0,1 кг. Рост определялся с помощью ростомера. ОТ измерялась сантиметровой лентой посередине между нижним краем реберной дуги и подвздошным гребнем.

Индекс массы тела рассчитывался делением массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). ИМТ оценивался согласно рекомендациям ВОЗ:

24,9 – 29,9 – избыточная масса тела

30,0 – 34,9 – ожирение I степени

35,0 – 39,9 – ожирение II степени

$\geq 40,0$ – ожирение III степени (морбидное)

Измерение АД и частоты пульса проводилось на полуавтоматическом тонометре Microlife BP A6 PC (Microlife AG, Швейцария) – точность измерения АД в пределах ± 3 мм рт.ст., точность измерения пульса - $\pm 5\%$ от рассчитанного значения.

2.3. Лабораторные методы исследования

Все биохимические и гормональные исследования проводились в лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией А.В. Ильин) и в лаборатории БУЗ ВО «Воронежская ГКБ СМП №10» (зав. лабораторией – Е.В. Кривошеева).

Забор крови для определения биохимических и гормональных показателей производился из локтевой вены утром натощак после не менее 12 часов голодания в вакуумные пробирки с инертным гелем. Полученные пробы крови центрифугировались при температуре +4°C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут и затем поступали в работу.

Определение уровня глюкозы в плазме проводилось на биохимическом анализаторе «НІТАСНІ 912» (Roche) гексокиназным методом. Диагностика нарушений углеводного обмена проводилась в соответствии с критериями ВОЗ (1999-2006). Отсутствием нарушений углеводного обмена считались уровни глюкозы венозной плазмы менее 6.1 ммоль/л натощак и менее 7.8 ммоль/л через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой (ОГТТ) соответственно. Нарушенная гликемия натощак диагностировалась при уровне глюкозы венозной плазмы ≥ 6.1 ммоль/л, но менее 7.0 ммоль/л натощак и менее 7.8 ммоль/л на 120-ой минуте ОГТТ. Уровень глюкозы натощак < 7.0 ммоль/л, с повышением ≥ 7.8 ммоль/л, но < 11.1 ммоль/л на 120-ой минуте ОГТТ расценивались как нарушенная толерантность к глюкозе. Концентрация глюкозы в плазме ниже 2.8 ммоль/л трактовалась как гипогликемия.

Определения иммунореактивного инсулина в плазме крови проводилось методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом иммуноэлектрохемилюминесцентном анализаторе «Cobas 601» (Roche). Вычисление индекса НОМА-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) проводилось с помощью математической модели на основе определения ИРИ и глюкозы плазмы натощак (ГПН):

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{ИРИ (ЕД/л)} * \text{ГПН(ммоль/л)}}{22.5}$$

Значения НОМА-IR <2.77 расценивались как нормальная чувствительность к инсулину (т.е. отсутствие инсулинорезистентности).

Иммуноферментным методом, с использованием коммерческих наборов, в плазме крови определялись уровни ГПП-1 (GLP-1 EIA, «Peninsula Laboratories LLC» США), ГИП (GIP (Total) EIA, «Peninsula Laboratories LLC», США) и глюкагона (Glucagon EIA, «Peninsula Laboratories LLC» США).

Расчёт площади под кривыми (area under a curve; AUC) глюкозы, ИРИ, ГПП-1, ГИП и глюкагона производился по методу трапеции:

$0.5 * (y_1+y_2) * (x_2-x_1) + 0.5 * (y_2+y_3) * (x_3-x_2) + 0.5 * (y_3+y_4) * (x_4-x_3)$, где: x – время (x₁₋₄ - 0, 30, 60 и 120 мин ОГТТ соответственно), y – показатель, исследуемый в ходе ОГТТ (y₁₋₄ - его значения на 0, 30, 60 и 120 минутах соответственно).

Уровни общего кальция (Ca общ), ионизированного кальция (Ca⁺²), щелочной фосфатазы (ЩФ), фосфора (P), креатинина, мочевины крови определялись на автоматическом биохимическом анализаторе HITACHI 912 и на автоматическом иммунохимическом анализаторе Architect I2000 (АВБОТТ).

Уровни показателей липидного спектра крови (общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)), глюкозы и аминотрансфераз печени определялись на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000» («Abbott Diagnostics», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя.

Определение сывороточных уровней ПТГ и 25(ОН)D проводилось хемилюминисцентным методом на автоматическом иммунохемилюминисцентном анализаторе «Liason» (Tecan) и автоматическом иммуноэлектрохемилюминисцентном анализаторе Cobas 601 (Roche).

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-СРБ) в сыворотке крови определялся твердофазным иммуноферментным методом на анализаторе Architect 4000 (Abbott), с использованием диагностических наборов производителя. Референсные значения для СРБ: 0,03-5,00 мг/л.

Уровень адипонектина и маркеров дисфункции эндотелия (эндотелина-1, молекул клеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина) в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом (ELISA) на диагностических наборах: BioVendor (адипонектин), eBioscience (E-селектин, ICAM-1, VCAM-1) и Biomedica (эндотелин-1). Референсные значения адипонектина: 18-39 мкг/мл.

Забор крови для определения СРБ, адипонектина и маркеров дисфункции эндотелия проводился из локтевой вены утром натощак после 12 часов голодания в вакуумные пробирки с инертным гелем, которые центрифугировались при температуре +4°C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Сыворотка замораживалась и хранилась при температуре -50°C до проведения анализа.

Уровень активного антигена ингибитора активатора плазминогена-1 в плазме крови определялся иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов фирмы Technoclone. Референсный интервал ИАП-1 – 7-43 нг/мл. Забор крови для определения ИАП-1 производился так же, как и для рутинной коагулограммы, но после центрифугирования образцы плазмы замораживались и хранились при температуре -50°C до проведения анализа.

2.4. Генетические методы исследования

Генетические исследования проводились в лаборатории генно-инженерных систем АО «ЛАГИС» (зав. лабораторией О.В. Чёрный).

Забор крови из вены производился утром натощак в пробирку с ЭДТА. Центрифугирование пробирок не проводилось. Пробирки с кровью хранились при температуре от +4°C до +8°C не более 1 недели до доставки в лабораторию.

Выделение геномной ДНК из цельной крови проводилось с использованием набора реагентов «К-Сорб» для выделения ДНК на микроколонках, в соответствии с инструкцией производителя (НПО ЗАО "Синтол").

Генотипирование варьирующих по числу tandemных повторов (ВЧТП, VNTR) аллелей полиморфизма 5'-HTTLPR гена *SERT* и однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП, SNP) rs5443 C825T (Ser274Ser) гена *GNB3*; rs28386840

3081(A/T) гена *NET* (*SLC6A2*) и rs4570625 703(G/T) гена *TPH2* проводили методом ПЦР используя следующие праймеры (производство НПО ЗАО "Синтол"):

прямой SERT праймер: 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACCAC-3',

обратный SERT праймер: 5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATGC-3',

прямой GNB3 праймер: 5'-TGACCCACTTGCCACCCGTGC-3',

обратный GNB3 праймер: 5'-GCAGCAGCCAGGGCTGGC-3',

прямой праймер NET38A: 5'-GAGACAGCAAAGGGAAGGAAACCA-3',

обратный праймер NET137S: 5'-CTGTAGTTTTCTTGCCCCTCAAG-3'

прямой TPH2 праймер: 5'-TTCCATGATTTCCAGTAGAGAG-3',

обратный TPH2 праймер: 5'-AAGCTTTTTCTGACTTGACAAAT-3'.

Реакционная смесь для амплификации объемом 26,5 мкл содержала: AS-амплификационный буфер (0,67М Трис-НСl, рН = 8,8; 16,7 мМ (NH₄)₂SO₄; 0,01% твин-20; глицерин); 2,0 мМ MgCl₂; 200 мкМ каждого dNTP; 30-50 нг геномной ДНК; 0,5 е.а. Таq ДНК полимеразы; 7 пмоль каждого праймера и 25 мкл минерального масла для предотвращения испарения (всё – производства НПО "СибЭнзим").

ПЦР проводили на амплификаторе "Терцик-2" (производства "ДНК-Технологии") по программам:

для определения аллелей полиморфизма 5'-HTTLPR гена *SERT* и однонуклеотидных полиморфизмов rs5443 C825T гена *GNB3*: предварительная денатурация при 94°C – 4 мин.; 34 цикла, состоящих из денатурации при 94 °C – 18 сек., отжига праймеров при 68 °C – 18 сек. и синтеза продукта при 72 °C – 8 сек.;

для определения однонуклеотидных полиморфизмов 3081(A/T) гена *NET*: предварительная денатурация при 94°C – 4 мин.; 36 циклов, состоящих из денатурации при 94 °C – 18 сек., отжига праймеров при 62 °C – 18 сек. и синтеза продукта при 72°C – 8 сек.;

для определения однонуклеотидных полиморфизмов rs4570625 703(G/T) гена *TPH2*: предварительная денатурация при 94 °C – 4 мин.; 38 циклов, состоящих из денатурации при 94 °C – 18 сек., отжига праймеров при 58 °C – 18 сек. и синтеза продукта при 72 °C – 8 сек.

Для определения аллельного полиморфизма C825T rs5443 гена *GNB3* проводили последующую рестрикцию ампликона (268 п.о.) рестриктазой *BssECI*: к 26,5 мкл амплификата добавляли 6,5 мкл воды, 3,5 мкл 10x рестрикционного буфера "Y" и 1 е.а. (0,1 мкл) фермента рестрикции *BssECI*, смесь инкубировали 4 часа при температуре 60 °С.

Для определения аллельного полиморфизма rs28386840 3081(A/T) гена *NET* проводили последующую рестрикцию ампликона (148 п.о.) рестриктазой *BseI*: к 26,5 мкл амплификата добавляли 6,5 мкл воды, 3,5 мкл 10x рестрикционного буфера "Y" и 1 е.а. (0,1 мкл) фермента рестрикции *BseI*, смесь инкубировали 4 часа при температуре 65 °С.

Для определения аллельного полиморфизма rs4570625 703(G/T) гена *TPH2* проводили последующую рестрикцию ампликона (113 п.о.) рестриктазой *AcsI*: к 26,5 мкл амплификата добавляли 6,5 мкл воды, 3,5 мкл 10x рестрикционного буфера "W", 0,35 мкл 100 x БСА (бычий сывороточный альбумин) и 2 е.а. (0,1 мкл) фермента рестрикции *AcsI*, смесь инкубировали 4 часа при температуре 50 °С.

Для генотипирования размеры продуктов амплификации или рестрикции определяли электрофорезом в горизонтальном 2% агарозном геле с окрашиванием бромистым этидием (0,5 мкг/мл). Генотип 5'-HTTLPR гена *SERT* определяли в соответствии с размерами ампликонов: 528 п.о. – L (длинный аллель, 16 повторов), 485 п.о. – S (короткий аллель, 14 повторов). Генотипы ОНП определяли в соответствии с размерами продуктов рестрикции: для rs5443 C825T гена *GNB3*: аллель С - 152 и 116 п.о., аллель Т - 268 п.о.; для rs28386840 3081(A/T) гена *NET*: аллель А – 83 и 65 п.о., аллель Т – 148 п.о.; для rs4570625 703(G/T) гена *TPH2*: аллель G – 91 и 22 п.о., аллель Т – 113 п.о.

2.5. Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование печени

Исходно, всем пациентам было проведено УЗИ печени с определением ее размеров, толщины долей, плотности, звукопроводимости, оценкой структуры

печени, состояния желчных протоков и сосудистого рисунка. УЗИ печени проведено на базе отделения гепатологии КДО МОНИКИ.

Исследование проводили натощак утром после ночного голодания по стандартной методике в положении лежа. Все пациенты были осмотрены одним врачом на одном аппарате без предварительно известных лабораторных данных. Для получения изображения паренхимы печени и проведения измерений ее долей и оценки структуры использовали аппарат VOLUSON 730 EXPERT, оснащенный конвексным датчиком с частотой 3,75 МГц, на который был нанесен специальный гель.

Пункционная биопсия печени

Диагноз НАЖБП устанавливался после проведения чрезкожной пункционной биопсии печени и изучения морфологической картины. Чрезкожная пункционная биопсия печени под ультразвуковым контролем проводилась в отделении гепатологии МОНИКИ (зав. отделением, к.м.н. Богомолов П.О.), морфологическая диагностика – в патологоанатомическом отделении МОНИКИ.

Оценка морфологических изменений в печени

Комплексная оценка морфологических изменений в печени при НАЖБП проводилась по шкале NAS (NAFLD activity score, Kleiner D.A.), позволяющей оценить выраженность стеатоза, внутридольковой воспалительной инфильтрации (лобулярного воспаления), баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброзных изменений.

По шкале NAS оценивались выраженность стеатоза, лобулярного воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов. Оценка проводилась по баллам: сумма баллов 0-2 исключает диагноз НАСГ; 3-4 балла – пограничные значения, при которых наличие воспалительного поражения рассматривается индивидуально; 5-8 баллов с высокой вероятностью указывают на наличие НАСГ (Таблица 2).

Таблица 2. Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS).

Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS)			
Характеристика	Балл	Выраженность	Описание и комментарии
Стеатоз (при небольшом и умеренном увеличении)	0	< 5%	Учитывают площадь долек, вовлеченных в жировую дистрофию
	1	5-33%	
	2	> 33-66%	
	3	> 66%	
Внутридольковая воспалительная инфильтрация (при увеличении 200)	0	Отсутствуют	Наличие ацидофильных телец и инфильтрации портальных трактов не учитывают
	1	< 2 фокусов	
	2	2-4 фокуса	
	3	> 4 фокусов	
Баллонная дистрофия гепатоцитов	0	Отсутствует	При выраженной баллонной дистрофии также часто обнаруживают тельца Мэллори, которые отдельно не оценивают
	1	Поражение отдельных клеток	
	2	Поражение большого числа клеток/выраженная дистрофия	

Стадия фиброза (оценивают отдельно)			
Фиброз	0	Отсутствует	
	I	Перисинусоидальный или перипортальный	
	IA	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый	“Деликатный” фиброз
	IB	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, распространенный	“Плотный” фиброз
	IC	Портальный/перипортальный	Данная категория включает случаи портального и/или перипортального фиброза без сопутствующего periцеллюлярного/peri-синусоидального фиброза
	II	Перисинусоидальный и портальный/перипортальный	
	III	Мостовидный	
	IV	Цирроз	

Также оценивались индекс гистологической активности (ИГА, Knodell R.), и стадия фиброза по Ishak К., предложенная в 1995 году (Таблица 3).

Таблица 3. Стадии фиброза печени по шкале Knodell и Ishak.

Баллы	Knodell	Ishak
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Фиброзное расширение портальных трактов	Фиброзное расширение портальных трактов с или без коротких фиброзных септ
2	Расширение портальных трактов + портопортальные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с или без коротких фиброзных септ
3	Мостовидный фиброз - портопортальные или портоцентральные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с единичными мостовидными портопортальными септами
4	Цирроз	Фиброзное расширение портальных трактов с выраженными мостовидными портопортальными и портоцентральными септами
5	-	-
6	-	Цирроз, вероятный или достоверный

Индекс гистологической активности, предложенный Knodell R. в 1981 г. и усовершенствованный Desmet V. и соавторами в 1994 г., использовался для определения тяжести воспаления и поражения печени. Метод заключается в присвоении четырёх отдельных баллов, которые вместе составляют единый индекс. Первый компонент индекса (перипортальный и/или мостовидный некроз) изменяется в пределах 0 - 10. Следующие два компонента (некроз долей печени и портальное воспаление) изменяются от 0 до 4. Комбинация этих трёх маркеров указывает на степень воспаления печени: 0 баллов – отсутствие воспаления, 1 - 4 –

минимальное воспаление, 5 - 8 – небольшое воспаление, 9 - 12 – умеренное воспаление, 13 - 18 – значительное воспаление. Четвертый компонент указывает на степень рубцевания печени (индекс фиброза) и изменяется от 0 (рубцы отсутствуют) до 4 (обширное рубцевание или цирроз).

2.6. Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с помощью программы StatSoft STATISTICA 10.0.1011.0 (StatSoft, Inc., США).

Описательная статистика: Данные представлены в виде значений медиан и интерквартильных интервалов (Me [25; 75]). Описание категориальных данных осуществлялось в виде частотных показателей, выраженных в процентах.

Учитывая небольшие размеры выборок, а также тот факт, что большинство анализируемых признаков имело распределение, отличное от нормального, для статистического анализа полученных результатов использовались непараметрические статистические тесты.

Сравнение двух независимых групп по непрерывным признакам осуществлялось с помощью U-теста Манна-Уитни, а двух зависимых групп – с помощью теста Вилкоксона. Для оценки достоверности различий между группами были использованы критерий Краскела-Уоллиса для непрерывных переменных, критерий χ^2 и точный критерий Фишера для сравнения качественных признаков. Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием метода ранговой корреляции Спирмена (r – коэффициент корреляции).

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Глава 3

КЛИНИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

3.1. Общая характеристика пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП

Основываясь на критериях включения/исключения, основными из которых были абдоминальное ожирение, ультразвуковые признаки жировой инфильтрации печени и гипертриглицеридемия, в амбулаторном режиме была сформирована группа из 80 пациентов в возрасте от 30 до 50 лет.

В группу вошли 32 мужчины (40 %) и 48 женщин (60 %). Медиана возраста пациентов составила 45 лет [41,5; 47,5]: медиана возраста мужчин – 43,5 года [40,5; 48,0], женщин – 46 лет [42,5; 47,0]. Медиана массы тела пациентов, вошедших в исследование, составила 90,0 [82,0; 100,0] кг, медиана окружности талии – 102,0 [95,5; 110,0] см, медиана ИМТ – 32,1 [29,4; 35,3]. С учетом значения ИМТ избыточная масса тела была диагностирована у 32,5% (n = 26), 1-я степень ожирения – у 41,3% (n = 33) и 2-я – у 26,2% (n = 21) обследованных. Сочетание вышеупомянутых клинических, ультразвуковых и биохимических признаков, позволило с высокой долей вероятности предположить наличие у пациента НАЖБП: только у 3 пациентов из 80 при морфологическом исследовании диагноз не подтвердился (96 % истинно положительных результатов, 4 % ложноположительных результатов). Три пациента, у которых не подтвердился диагноз «неалкогольная жировая болезнь печени», в дальнейшем не включались в статистический анализ.

В целом, в сформированной нами группе пациентов отмечались метаболические нарушениями, характеризующие высокий риск ССЗ и СД2. Дизайн данной части исследования не предусматривал наличия контрольной группы, поэтому при оценке определяемых показателей, учитывались границы референсных интервалов. Значения биохимических показателей суммированы в Таблице 4.

Таблица 4. Показатели липидного обмена, глюкоза венозной плазмы натощак и печеночные аминотрансферазы у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП.

Показатель	Значение Ме, [25; 75]	Референсный интервал
ТГ (ммоль/л)	2,1 [1,8; 2,5]	0,1-1,7
ХС (ммоль/л)	6,2 [5,9; 7,0]	3,3-5,2
ЛПНП (ммоль/л)	3,9 [3,4; 4,4]	1,1-3,0
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 [1,0; 1,3]	1,15-2,60
АЛТ (Ед/л)	47,0 [36,1; 59,5]	0,0-55,0
АСТ (Ед/л)	32,0 [26,0; 41,8]	5,0-34,0
ГГТ (Ед/л)	36,0 [26,0; 68,4]	9,0-36,0
Глюкоза (ммоль/л)	6,0 [5,5; 6,3]	3,1-6,1

Нарушения липидного обмена имелись у всех пациентов, включенных в исследование, помимо повышения уровня ТГ (один из критериев включения), в 90,9% случаях отмечалось повышение уровня ХС, в 79,2% – повышение уровня ЛПНП, в 74,0% – снижение концентрации ЛПВП.

Только у 17 обследованных (22,1%) не отмечалось повышения ферментных маркеров цитолиза. У 75,3% пациентов (n=58) отмечалось повышение АЛТ, у 58,4% (n=45) – АСТ, у 50,6% (n=39) – ГГТ. В большинстве случаев уровень трансаминаз не превышал верхнюю границу референсного интервала не более чем в 2 раза. Двукратное повышение АЛТ отмечалось у 70,1% (n=54); АСТ – у 54,5%

(n=42), ГГТ – у 26,0% (n=20) обследованных. Повышение АЛТ, АСТ и ГГТ более чем в 2 раза было выявлено у 2, 1 и 3 пациентов, соответственно.

Медиана уровня глюкозы венозной плазмы натощак составила 6,0 [5,5; 6,3] ммоль/л, то есть более чем у половины пациентов уровень глюкозы превышал верхнюю границу референсного интервала. При проведении стандартного ОГТТ нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) была выявлена в 33,8% случаев (n=26), нарушенная гликемия натощак (НГН) - в 74,0% случаев (n=57). Сочетание НГН и НТГ наблюдалось у 24 пациентов (31,2 %).

У 94,8% (n=73) обследованных пациентов с ожирением и НАЖБП, отмечалась гиперинсулинемия натощак и инсулинорезистентность, оцененная по косвенному показателю – индексу НОМА-IR.

Концентрация адипонектина, одного из немногих адипокинов, повышенный уровень которого ассоциирован с протективным действием в отношении развития ССЗ при ожирении, была определена в сыворотке крови у всех пациентов с абдоминальным ожирением, включенных в исследование. Медиана концентрации адипонектина составила 6,1 [4,5; 9,1] мкг/мл. Гипоадипонектинемия (показатели, не достигающие нижней границы референсного интервала) была выявлена у 88,3% (n=68) пациентов.

Для оценки степени выраженности хронического системного воспаления, присущего абдоминальному ожирению, был исследован уровень СРБ в сыворотке крови. Медиана концентрации составила 3,2 [1,7; 6,0] мг/л. СРБ превышал верхнюю границу референсного интервала (>5,0 мг/л) у 30 % пациентов.

С целью определения активности системы фибринолиза определялась концентрация ИАП-1. Повышение данного показателя происходит при подавлении системы фибринолиза, таким образом, ИАП-1 отражает ее функцию. У 76 из 77 обследованных активность ИАП-1, верхняя границы референсного интервала которой соответствовала 43 нг/мл, была повышена. Медиана концентрации ИАП-1 среди всех пациентов с НАЖБП составила 103,1 нг/мл. Это позволило заключить, что у абсолютного большинства пациентов имеет место угнетение процессов фибринолиза.

В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции были исследованы следующие эндотелин-1, Е-селектин, молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1. Результаты определения уровня адипонектина, показателей системного воспаления, фибринолиза и эндотелиальной дисфункции суммированы в Таблице 5.

Таблица 5. Адипонектин, СРБ, маркеры системы фибринолиза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП.

Показатель	Значение (Ме, [25; 75])	Единицы измерения, референсный интервал
Адипонектин	6,1 [4,5; 9,1]	18,0-39,0 мкг/мл
СРБ	3,2 [1,7; 6,0]	0,03-5,00 мг/л
ИАП-1	103,1 [77,9; 112,0]	7,0-43,0 нг/мл
эндотелин-1*	0,5 [0,4; 1,0]	фмоль/л
Е-селектин*	86,9 [60,3; 105,3]	нг/мл
ICAM-1*	350,0 [308,1; 400,1]	нг/мл
VCAM-1*	1000,5 [801,3; 1260,7]	нг/мл

**для данных показателей не установлены границы референсного интервала, использованные методы определения предназначены только для научных исследований*

3.2. Сопоставление клинических, биохимических и гормональных показателей при различных морфологических формах НАЖБП

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась чрезкожная пункционная биопсия печени с последующим гистологическим исследованием. По результатам комплексной оценки морфологических изменений ткани печени НАЖБП была верифицирована у 77 из 80 пациентов (96,3%).

Только у 3 пациентов, по данным проведенной пункционной биопсии, не было выявлено НАЖБП. В 80,0% случаев (64 человека) был диагностирован неалкогольный стеатогепатит, в 13,8% случаев (11 человек) - стеатоз, в 2 случаях (2,5%) – цирроз печени. У всех пациентов с НАЖБП были отмечены фиброзные изменения различной степени выраженности, развившиеся на фоне стеатоза и НАСГ.

Клиническая характеристика обследованных пациентов в зависимости от результатов морфологического исследования печени, представлена в Таблице 6.

Таблица 6. Клинические и антропометрические характеристики пациентов с абдоминальным ожирением в зависимости от морфологической формы НАЖБП (n=77)

Показатель Me [25; 75]	Возраст	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²	ОТ, см
НАСГ (n=64)	45 [42,0; 47,0]	91,5 [84,5; 101,0]	32,2 [29,4; 34,9]	104,0 [98,0; 110,0]
Стеатоз (n=11)	44 [41,0; 49,0]	82,0 [73,0; 100,0]	30,8 [27,2; 35,5]	95,0 [90,0; 103,0]

Учитывая то, что при морфологическом исследовании цирроз был верифицирован лишь в 2 случаях, сравнение клинических и биохимических показателей проводилось между группами с НАСГ и стеатозом: пациенты с циррозом печени были исключены из сравнительного статистического анализа. Между подгруппами пациентов с различными формами НАЖБП имелись различия по ИМТ и степени ожирения. Так, среди пациентов с НАСГ избыточную массу тела имели 31,3%, ожирение – 68,8%, а среди пациентов со стеатозом – 45,5% и 54,5% соответственно ($p < 0,001$). То есть, в подгруппе со стеатозом печени, меньшая доля пациентов имела ожирение и была выше доля пациентов с избыточной массой тела (Таблица 7), а ИМТ, соответственно, был выше у пациентов с НАСГ.

Таблица 7. Избыточная масса тела и степень ожирения в группах пациентов с НАСГ и стеатозом в зависимости от ИМТ.

Показатель	НАСГ (n=64)	Стеатоз (n=11)
Избыточная масса тела	20 (31,3%)	5 (45,5%)
Ожирение 1 степени	29 (45,3%)	3 (27,3%)
Ожирение 2 степени	15 (23,4%)	3 (27,3%)

Показатели липидного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением и различными клинико-морфологическими формами НАЖБП также различались. Биохимические показатели, характеризующие липидный обмен в подгруппах со стеатозом и НАСГ, представлены в Таблице 8.

Таблица 8. Показатели липидного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением и различными клинико-морфологическими формами НАЖБП

Показатель Ме [25; 75]	Стеатоз (n=11)	НАСГ (n=64)
ХС, ммоль/л	6,4 [4,7; 7,3]	6,4 [5,9; 7,1]
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,0; 1,4]	1,1 [1,0; 1,2]
ЛПНП, ммоль/л	3,9 [2,9; 4,0]	3,9 [3,5; 4,6]
Триглицериды, ммоль/л	2,1 [1,8; 2,5]	2,5 [2,2; 2,8]

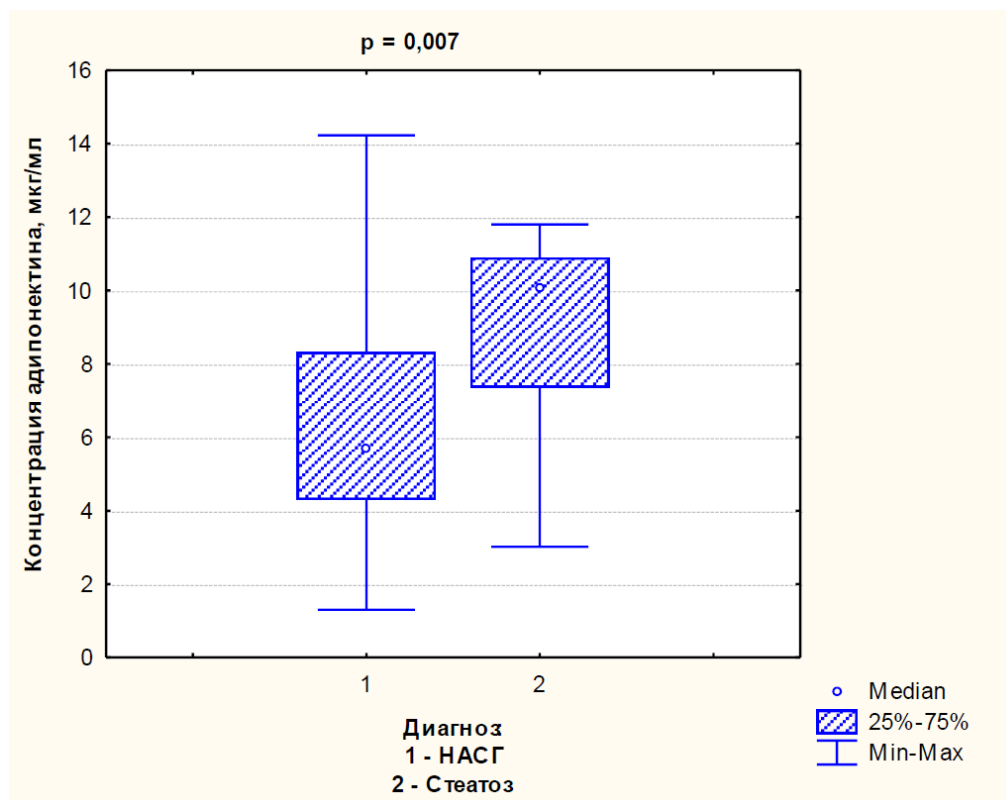
Сравнение показателей липидного обмена на разных клинико-морфологических стадиях НАЖБП показало, что частота гиперхолестеринемии и атерогенной дислипидемии была выше в подгруппе с НАСГ. Среди пациентов со стеатозом печени, повышение ХС имели 72,7%, повышение ЛПНП – 63,6%, снижение ЛПВП – 45,5%; при стеатогепатите – 93,8%, 82,8% и 79,7% пациентов соответственно.

Между группами пациентов с НАСГ и стеатозом печени также были выявлены различия в уровне ТГ: уровень ТГ при НАСГ был выше ($p = 0,007$). Медиана концентрации ТГ в группе пациентов со стеатозом печени составила 2,1 ммоль/л [1,8; 2,5], в группе пациентов с НАСГ - 2,5 ммоль/л [2,2; 2,8].

По другим показателям липидного обмена (ОХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП) у пациентов со стеатозом печени и НАСГ, различия не были статистически достоверными.

У пациентов с различными морфологическими формами НАЖБП значительно отличался уровень адипонектина ($p = 0,007$). При НАСГ уровень адипонектина был ниже и составил 5,7 [4,3; 8,3] мкг/мл, при стеатозе печени медиана концентрации адипонектина составила 10,1 [7,4; 10,9] мкг/мл (Рисунок 11). Гипоадипоктинемия была выявлена у 89,1% пациентов с НАСГ и у 45,5% пациентов со стеатозом печени.

Рисунок 11. Сывороточные концентрации адипонектина в группах пациентов с НАСГ и стеатозом печени.



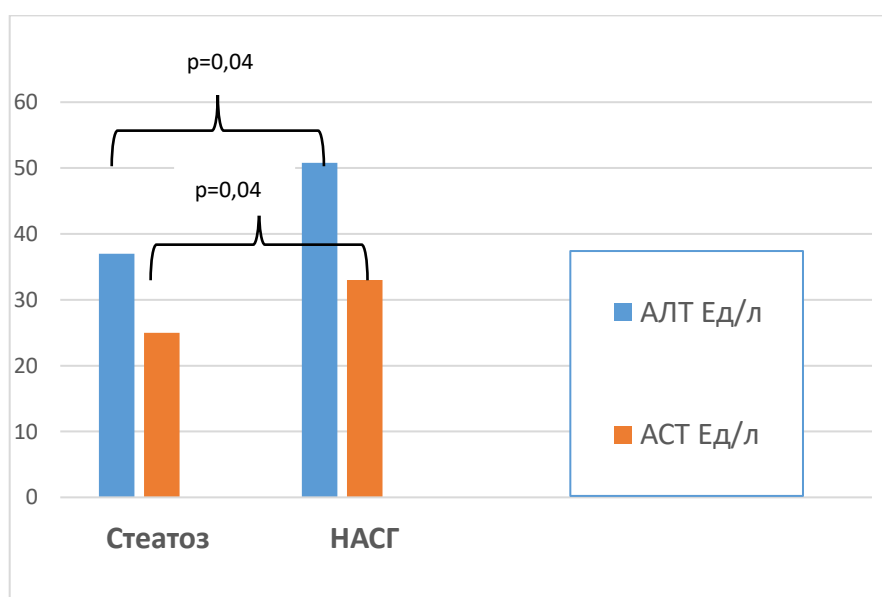
Как показано в Таблице 9 доля пациентов, имеющих повышенный уровень одной или нескольких печеночных аминотрансфераз, была выше в подгруппе с НАСГ.

Таблица 9. Частота выявления повышенных уровней печеночных трансаминаз (%) у обследованных пациентов с абдоминальным ожирением и различными формами НАЖБП.

Показатель % (n)	НАСГ (n=64)	Стеатоз (n=11)
АЛТ, Ед/л	76,6% (49)	63,6% (7)
АСТ, Ед/л	60,9% (39)	36,4% (4)
ГГТП, Ед/л	50,0% (32)	45,5% (5)

Помимо частот повышения трансаминаз выше границы референсного интервала, между группами пациентов с НАСГ и стеатозом были выявлены достоверные различия по уровням АЛТ ($p = 0,04$) и АСТ ($p = 0,04$) (Рисунок 12).

Рисунок 12. Уровни АЛТ и АСТ в группах пациентов с НАСГ и стеатозом печени



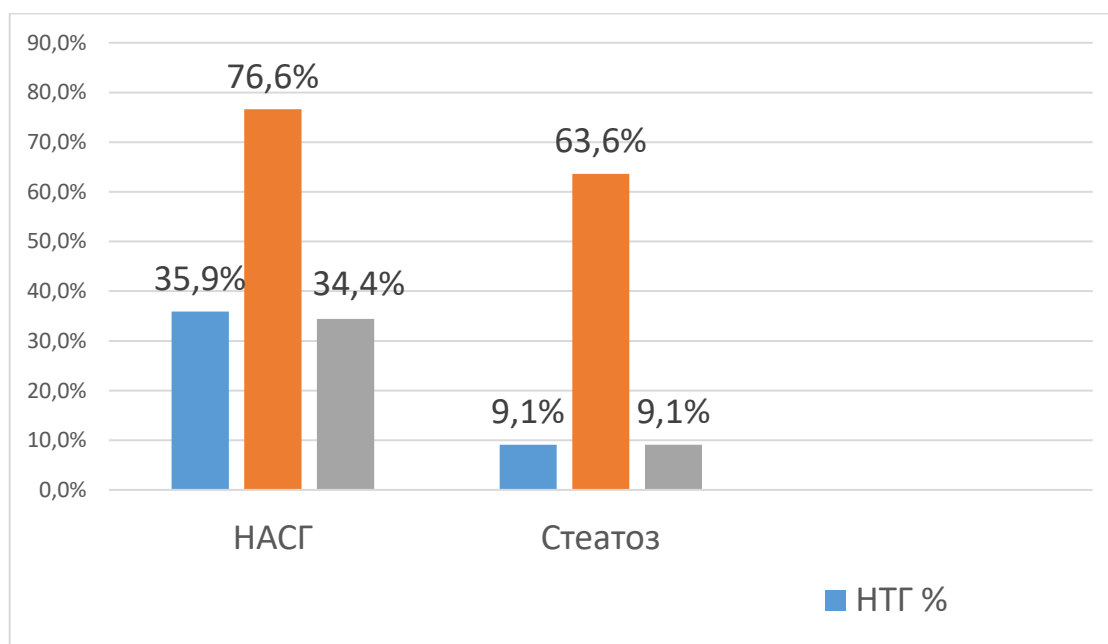
Показатели, характеризующие углеводный обмен в подгруппах пациентов с НАСГ и стеатозом, представлены в Таблице 10. Причем и НГН, и НТГ, и комбинация НГН и НТГ, значимо чаще встречались в группе больных с НАСГ по сравнению с больными стеатозом печени ($p=0,008$).

Таблица 10. Показатели углеводного обмена у обследованных пациентов с различными морфологическими формами НАЖБП.

Показатель Ме [25; 75]	Стеатоз (n=11)	НАСГ (n=64)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,7 [5,5; 5,9]	6,1 [5,7; 6,4]
Глюкоза через 120 мин в ходе ОГТТ, ммоль/л	6,0 [5,7; 6,8]	7,1 [5,9; 8,2]
ИРИ натощак, Ед/л	14,0 [10,5; 22,2]	18,7 [14,7; 23,6]
НОМА-IR	3,6 [2,5; 4,2]	5,1 [3,8; 6,9]

Распространенность нарушений углеводного обмена (НГН и НТГ) у пациентов с различными формами НАЖБП представлена на Рисунке 13.

Рисунок 13. Распространенность предиабета (НГН и НТГ) у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП.



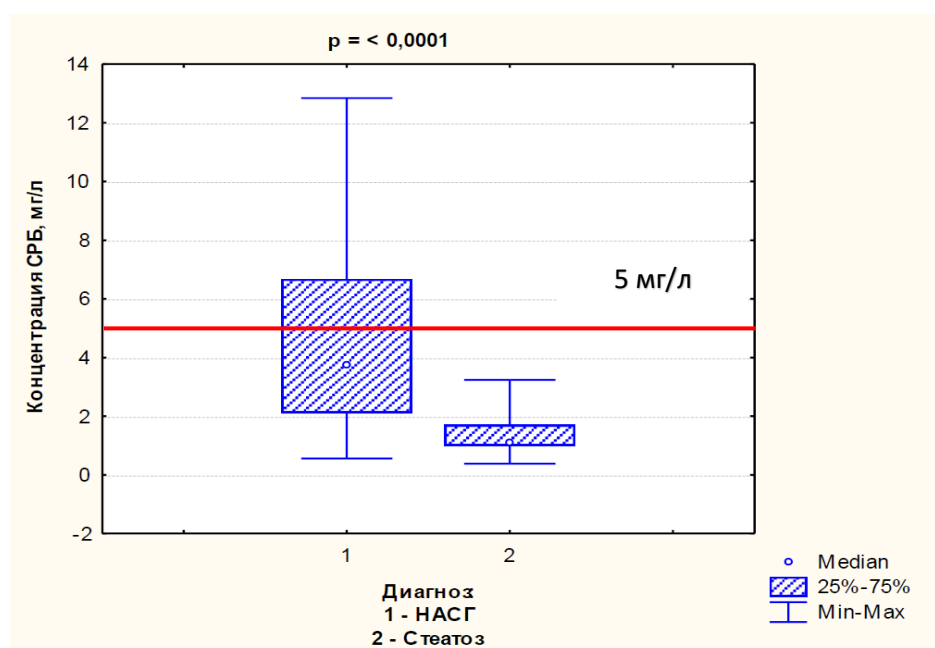
При проведении косвенной оценки чувствительности к инсулину в группе больных с НАСГ уровни базального инсулина ($p = 0,005$) и значение индекса НОМА-IR ($p = 0,02$) оказались значимо выше, чем в группе пациентов со стеатозом печени. Доля пациентов с различными формами НАЖБП, имеющих уровень ИРИ натошак и значение индекса НОМА-IR, превышающие референсный диапазон, представлены в Таблице 11.

Таблица 11. Частота гиперинсулинемии и повышения индекса НОМА-IR у пациентов с различными формами НАЖБП

	Стеатоз	НАСГ
Гиперинсулинемия натошак (ИРИ > 26,4мкЕ/мл)	81,8%	96,9%
Инсулинорезистентность (НОМА-IR > 2,77)	63,6%	100%

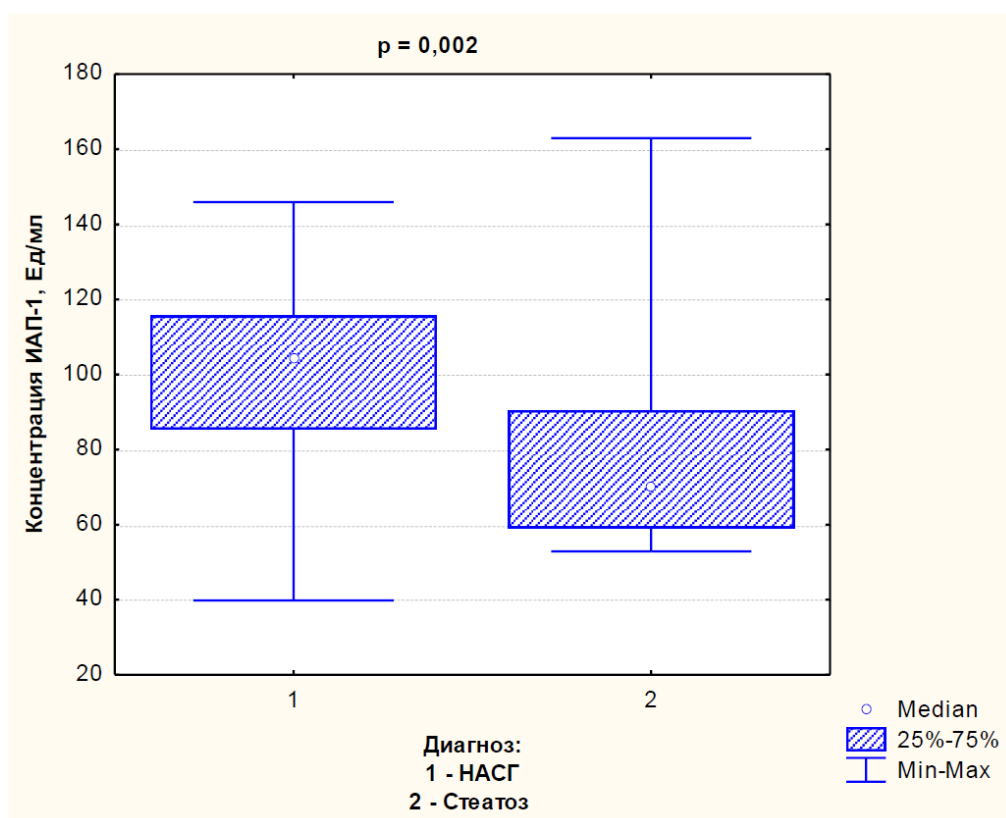
При НАСГ концентрация СРБ была значимо выше чем при стеатозе печени 3.8 [2,1; 6,7] мг/л ($p < 0,0001$). При этом среди пациентов, имеющих стеатоз печени, не было отмечено повышения СРБ: медиана концентрации 1,1 [1,0; 1,7] мг/л. (Рисунок 14).

Рисунок 14. Уровни СРБ в сыворотке крови у пациентов с НАСГ и стеатозом печени.



В группе пациентов с НАСГ активность ИАП-1 в плазме крови составила 104,5 [85,4; 115,6] нг/мл и была значимо более высокой, по сравнению с обследованными со стеатозом печени 70,2 [59,0; 90,4] нг/мл. Выявленные различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,002$) (Рисунок 15).

Рисунок 15. Концентрация ИАП-1 в плазме крови в группах пациентов с различными морфологическими формами НАЖБП.



При определении маркеров дисфункции эндотелия (эндотелина, E-селектина, ICAM-1, и VCAM-1) при различных морфологических формах НАЖБП все показатели оказались выше при НАСГ, что отражает более высокую степень сосудистого поражения. Медианы концентрации вышеуказанных показателей и уровни значимости выявленных различий между группами пациентов с НАСГ и стеатозом печени представлены в Таблице 12.

Таблица 12. Уровни маркеров дисфункции эндотелия у обследованных пациентов с НАСГ и стеатозом печени.

Показатель Me [25; 75]	Стеатоз (n=11)	НАСГ (n=64)	Значение p
Эндотелин, фмоль/мл	0,2 [0,2; 0,5]	0,6 [0,4; 1,1]	p < 0,0001
Е-селектин, нг/мл	50,2 [41,6; 86,9]	91,5 [72,2; 115,2]	p = 0,0003
ICAM-1, нг/мл	286,0 [219,3; 364,6]	357,0 [308,5; 400,1]	p = 0,028
VCAM-1, нг/мл	733,0 [668,5; 930,4]	1040,4 [842,6; 1264,3]	p = 0,008

Таким образом, НАСГ по сравнению со стеатозом печени характеризуется более высокой частотой атерогенной дислипидемии и предиабета, более высоким уровнем ТГ, более выраженной системной провоспалительной реакцией и дисфункцией эндотелия.

3.3. Анализ зависимостей между клиническими, биохимическими, гормональными и морфологическими параметрами при НАЖБП

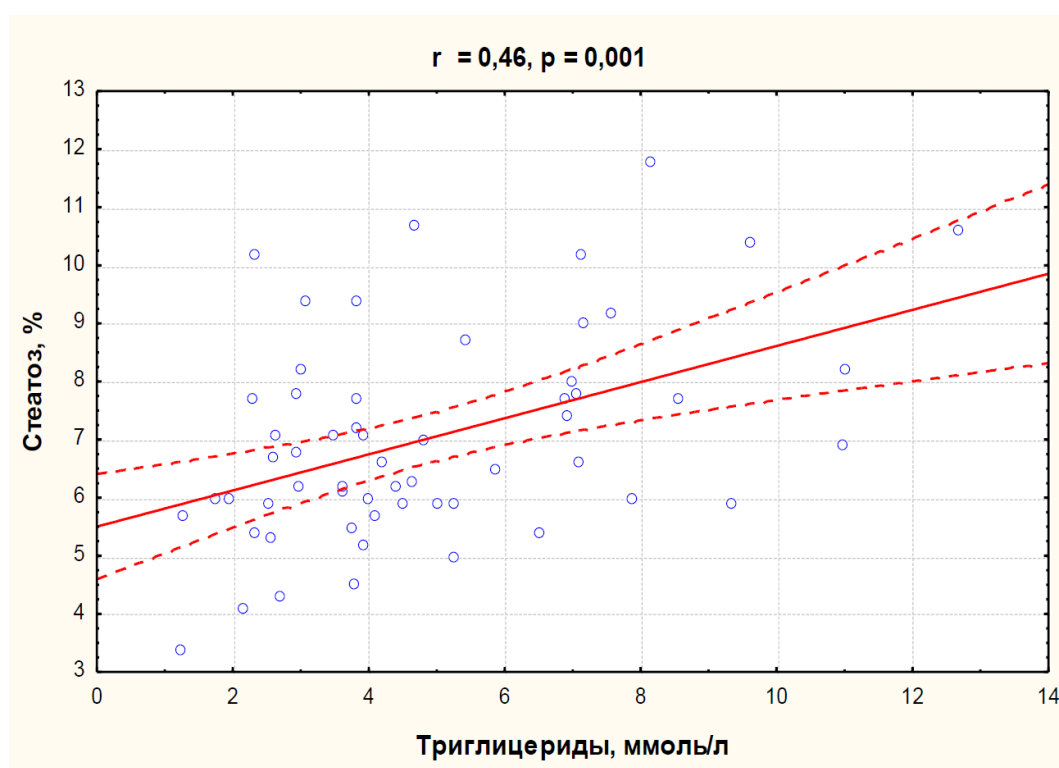
Количественное определение морфологических показателей, характеризующих выраженность стеатоза, внутридольковой воспалительной инфильтрации (лобулярного воспаления), баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброзных изменений позволило провести анализ их взаимосвязей с клиническими, биохимическими и гормональными показателями при различных формах НАЖБП. Результаты корреляционного анализа, включая данные, полученные для маркеров системной дисфункции эндотелия, суммированы в Таблице.

При анализе зависимостей между антропометрическими параметрами и морфологическими характеристиками ткани печени при НАЖБП были выявлены

положительные взаимосвязи между значениями ИМТ и окружности талии и выраженностью стеатоза, а также между окружностью талии и степенью внутридольковой воспалительной инфильтрации.

Нам удалось подтвердить наличие умеренной положительной взаимосвязи между уровнем ТГ и выраженностью стеатоза печени (Рисунок 16).

Рисунок 16. Корреляционная взаимосвязь между концентрацией триглицеридов с выраженностью стеатоза печени среди обследованных пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП



*- значения r (коэффициента корреляции) и p (уровень значимости) для метода ранговой корреляции Спирмена

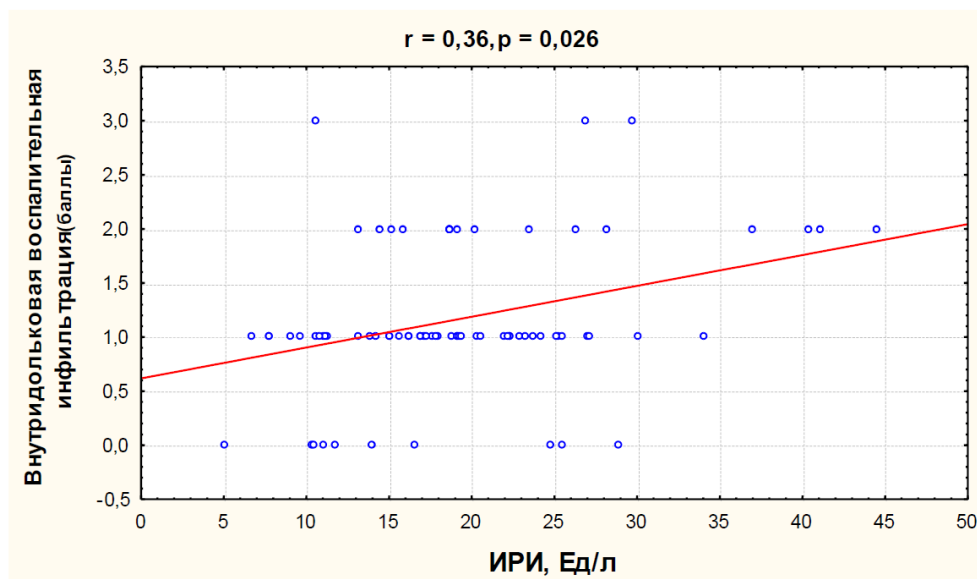
Статистический анализ продемонстрировал взаимосвязь между уровнем аминотрансфераз и морфологическими изменениями в печени. Уровень АЛТ умеренно коррелировал с выраженностью стеатоза ($r = 0,45$; $p = 0,005$) и внутридольковой воспалительной инфильтрацией ($r = 0,3$; $p = 0,019$). Выявлена также значимая положительная корреляция уровня АСТ с выраженностью фиброза

($r = 0,6$; $p = 0,001$). Уровень ГГТ умеренно коррелировал с индексом гистологической активности ИГА ($r = 0,33$; $p = 0,001$).

При проведении корреляционного анализа показателей косвенно характеризующих инсулинорезистентность у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП были выявлены умеренные взаимосвязи базальной концентрации инсулина и значения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR с выраженностью воспаления в печени и (Рисунок 17).

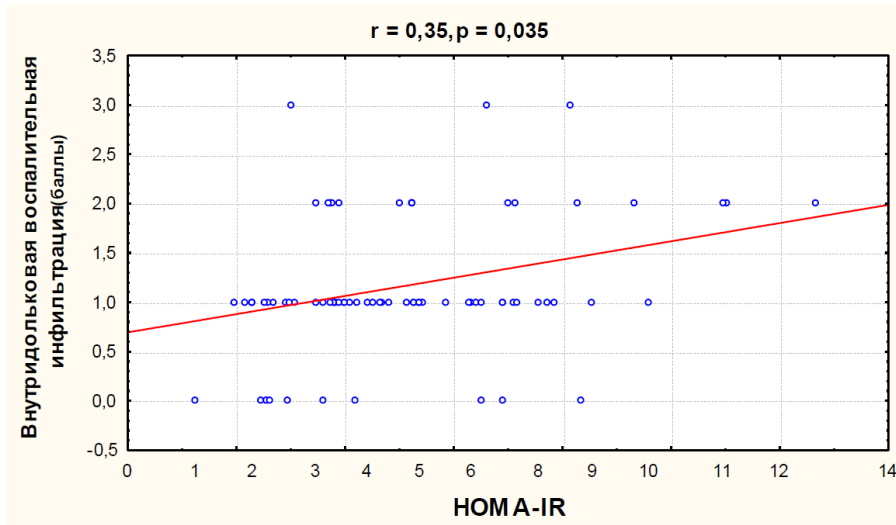
Рисунок 17. Корреляционные взаимосвязи уровня ИРИ и индекса НОМА-IR с внутридольковой воспалительной инфильтрацией при абдоминальном ожирением и НАЖБП.

а) Корреляционная взаимосвязь концентрации ИРИ с внутридольковой воспалительной инфильтрацией



*- значения r (коэффициента корреляции) и p (уровень значимости) для метода ранговой корреляции Спирмена

б) Корреляционная взаимосвязь индекса НОМА-IR с внутридольковой воспалительной инфильтрацией

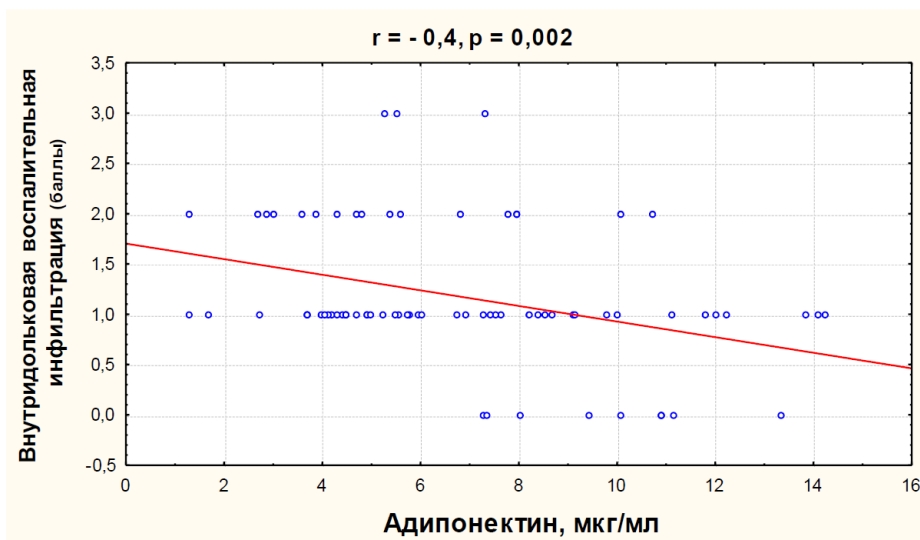


*- значения r (коэффициента корреляции) и p (уровень значимости) для метода ранговой корреляции Спирмена

Обратная зависимость была выявлена между сывороточной концентрацией адипонектина и степенью воспалительной активности в ткани печени и индексом гистологической активности (ИГА) (Рисунок 18). При этом уровень адипонектина не коррелировал с выраженностью фиброза и стеатоза печени.

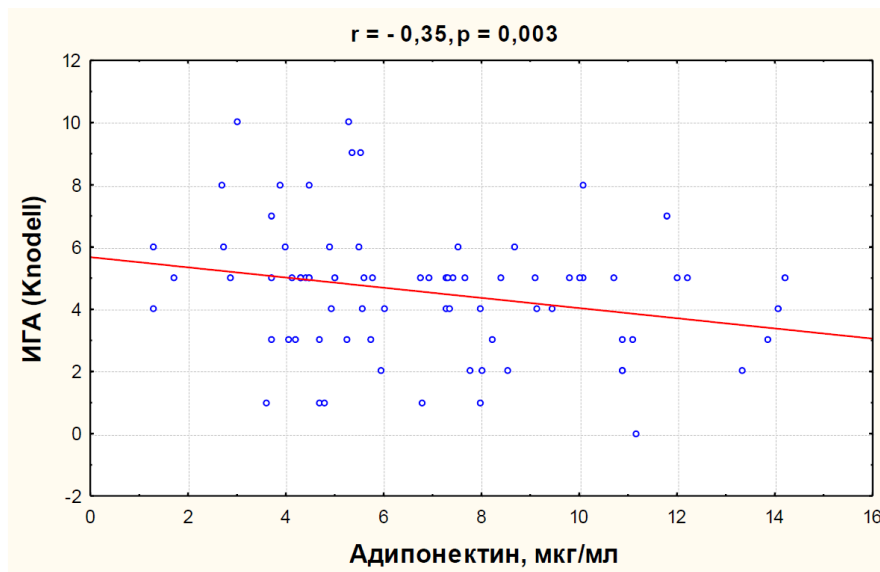
Рисунок 18. Корреляционные взаимосвязи концентрации адипонектина с выраженностью воспалительных изменений в печени

а) Корреляционная взаимосвязь концентрации адипонектина с внутридольковой воспалительной инфильтрацией



*- значения r (коэффициента корреляции) и p (уровень значимости) для метода ранговой корреляции Спирмена

б) Корреляционная взаимосвязь концентрации адипонектина с ИГА (Knodell)



*- значения r (коэффициента корреляции) и p (уровень значимости) для метода ранговой корреляции Спирмена

Концентрация СРБ также была взаимосвязана с морфологическими изменениями ткани печени: у обследованных пациентов с НАЖБП выявлена значимая умеренная положительная корреляция уровня СРБ с ИГА ($r = 0,3$; $p = 0,04$).

Мы также провели исследование взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия с морфологическими изменениями в печени. Значимых корреляций между уровнями эндотелина-1 и VCAM-1 и показателями, характеризующими структурные изменения печени, выявлено не было. Концентрации E-селектина и ICAM-1 значимо умеренно коррелировали с внутридольковой воспалительной инфильтрацией и выраженностью фиброза печени (Таблица 13).

Таким образом, выраженность лобулярного воспаления при НАЖБП ассоциируется с абдоминальным ожирением, которое клинически может быть оценено по окружности талии, а также с уровнем АЛТ и суррогатными показателями инсулинорезистентности. Сниженный уровень адипонектина, протективного адипокина, также связан с воспалительными изменениями печеночной ткани.

Интересно, что только два из изученных маркеров дисфункции эндотелия (E-селектин и ICAM-1) оказались взаимосвязаны со структурными изменениями печени, характеризующими степень воспаления и степень фиброза.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают, что для пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП характерны высокий сердечно-сосудистый риск и высокий риск развития СД 2 типа.

Неблагоприятные метаболические нарушения, включая провоспалительные и прокоагулянтные сдвиги, взаимосвязаны с морфологическими изменениями ткани печени и усугубляются по мере прогрессирования НАЖБП.

Таблица 13. Статистически значимые зависимости между показателями, характеризующими морфологические изменения ткани печени, антропометрическими показателями и биохимическими маркерами.

	Степень стеатоза	Внутридольковая воспалительная инфильтрация	Выраженность фиброза	Индекс гистологической активности (ИГА)
ИМТ	$r = 0,36$ $p = 0,019$			
Окружность талии	$r = 0,34$ $p = 0,038$	$r = 0,39$ $p = 0,01$		
ТГ	$r = 0,46$ $p = 0,001$			
АЛТ	$r = 0,45$ $p = 0,005$	$r = 0,3$ $p = 0,019$		
АСТ			$r = 0,6$ $p = 0,001$	
ГГТ				$r = 0,33$ $p = 0,001$
ИРИ		$r = 0,36$ $p = 0,026$		
НОМА-IR		$r = 0,35$ $p = 0,035$		
Адипонектин		$r = -0,35$ $p = 0,013$		$r = -0,56$ $p = 0,007$
СРБ				$r = 0,3$ $p = 0,04$
Е-селектин		$r = 0,35$ $p = 0,005$	$r = 0,3$ $p = 0,003$	$r = 0,3$ $p = 0,003$
ICAM-1		$r = 0,3$ $p = 0,02$	$r = 0,4$ $p = 0,001$	$r = 0,5$ $p = <0,0001$

**- значения r (коэффициента корреляции) и p (уровень значимости) для метода ранговой корреляции Спирмена*

3.4. Сравнительный анализ эффективности терапии метформином и немедикаментозной терапии при абдоминальном ожирении и НАЖБП

Открытое проспективное рандомизированное исследование, основной целью которого было изучить эффективность терапии метформином при НАЖБП и ассоциированных с ней нарушениях метаболизма было выполнено на втором этапе работы. Эффективность метформина сравнивалась с немедикаментозной терапией. Исследование продолжалось, согласно дизайну, 12 месяцев. В исследование были включены 77 пациентов с верифицированной морфологически НАЖБП. Характеристики этой когорты пациентов были представлены выше в разделе 3.1.

Методом блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных были сформированы две группы пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП – терапевтическая группа и группа сравнения. В группе сравнения (n=37) проводилось немедикаментозное лечение ожирения и НАЖБП, включавшее рациональное гипокалорийное питание с индивидуальным подсчетом калорийности суточного рациона и содержания жира в нем 25-30 % и регулярные аэробные физические нагрузки продолжительностью не менее 40-60 минут непрерывно не реже 5 раз в неделю.

В терапевтической группе (n=40), кроме немедикаментозного лечения, был назначен метформин в дозе 2000 мг в сутки (по 1000 мг 2 раза в день после еды). Увеличение дозы метформина проводилось постепенно на 500 мг в неделю в течение 28 дней.

Через 12 месяцев было проведено повторное обследование пациентов и повторное определение всех биохимических и гормональных маркеров.

За время лечения и наблюдения никто из пациентов не выбыл из исследования. Клинические и лабораторные показатели пациентов 2 групп, сформированных путем рандомизации представлены в Таблицах 14, 15, 16.

Таблица 14. Клинические характеристики двух групп пациентов с НАЖБП (терапевтическая группа и группа сравнения), сформированных на 2 этапе исследования.

Показатель Me [25; 75]	Терапевтическая группа (n = 40)	Группа сравнения (n = 37)	p*
Возраст	44,0 [41,0; 46,0]	43,0 [40,0; 45,0]	0,3690
Масса тела	92,0 [87,0; 105,0]	90,0 [80,0; 95,0]	0,0655
Окружность талии	104,0 [97,0; 110,5]	101,0 [94,0; 107,0]	0,1254
ИМТ	32,7 [29,7; 35,7]	31,3 [29,0; 34,3]	0,0718
Систолическое АД, мм рт.ст.	140 [130; 160]	140 [130; 140]	0,1984
Диастолическое АД, мм рт.ст.	90 [85; 100]	90 [80; 90]	0,2718

**- тест Манна-Уитни*

Таблица 15. Биохимические показатели в двух группах пациентов с НАЖБП (терапевтическая группа и группа сравнения), сформированных на 2 этапе исследования.

Показатель Ме [25; 75]	Терапевтическая группа (n = 40)	Группа сравнения (n = 37)	p*
ХС, ммоль/л	6,2 [5,9; 7,0]	6,4 [5,9; 7,2]	0,8992
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,4]	1,1 [1,0; 1,2]	0,0977
ЛПНП, ммоль/л	3,8 [3,4; 4,5]	3,9 [3,6; 4,3]	0,6223
Триглицериды, ммоль/л	2,4 [2,0; 2,9]	2,3 [2,1; 2,6]	0,9555
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,7; 6,5]	5,9 [5,4; 6,3]	0,1925
Глюкоза (120 мин ОГТТ), ммоль/л	7,4 [6,0; 9,1]	6,7 [5,9; 7,8]	0,1878
ИРИ, Ед/л	19,7 [16,1; 26,6]	17,9 [14,1; 24,2]	0,1174
НОМА-IR	5,3 [3,8; 7,4]	4,9 [3,0; 7,4]	0,1655
АЛТ, Ед/л	52,0 [38,6; 60,8]	38,0 [32,0; 57,4]	0,0681
АСТ, Ед/л	37,5 [31,0; 44,9]	28,0 [24,0; 38,0]	0,0602
ГГТП, Ед/л	48,6 [26,7; 99,0]	34,9 [26,0; 59,0]	0,2530

*- тест Манна-Уитни

Таблица 16. Уровень адипонектина, маркеры системного воспаления, фибринолиза и дисфункции эндотелия в двух группах пациентов с НАЖБП (терапевтическая группа и группа сравнения), сформированных на 2 этапе исследования.

Показатель Me [25; 75]	Терапевтическая группа (n = 40)	Группа сравнения (n = 37)	p*
Адипонектин, мкг/мл	6,4 [4,6; 9,1]	5,7 [4,3; 8,5]	0,7418
СРБ, мг/л	2,5 [1,6; 5,4]	3,6 [2,1; 6,8]	0,2019
ИАП-1, нг/мл	94,4 [70,7; 108,4]	106,3 [90,7; 122,0]	0,144
Эндотелин, фмоль/мл	0,5 [0,4; 0,6]	0,5 [0,4; 1,1]	0,2703
Е-селектин, нг/мл	88,5 [69,1; 115,6]	81,2 [59,8; 99,8]	0,3855
ICAM-1, нг/мл	365,9 [308,1; 396,7]	346,3 [300,7; 400,1]	0,5874
VCAM-1, нг/мл	1087,8 [801,3; 1281,1]	989,0 [770,7; 1203,9]	0,2324

*- *тест Манна-Уитни*

Статистический анализ показал, что сформированные группы сравнимы по изучаемым признакам. Разница по массе тела, ИМТ и уровню аминотрансфераз между группами не достигала критического уровня значимости.

В терапевтической группе НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея) отмечались у 6 из 40 пациентов, получавших метформин (15,0%) и носили

транзиторный характер. Других нежелательных явлений, помимо диареи, за весь период терапии зафиксировано не было.

3.4.1. Результаты лечения: сравнение антропометрических показателей

Через 12 месяцев в обеих группах пациентов наблюдалось значимое снижение массы тела, ИМТ и ОТ ($p < 0,001$ для трех указанных антропометрических параметров, тест Вилкоксона). В терапевтической группе медиана снижения массы тела составила 6,3 кг (6,5%), медиана снижения ИМТ – 2,3 (6,5%), а медиана снижения ОТ – 6,0 см (2,2%). В группе немедикаментозной терапии аналогичные показатели были ниже: 3,0 кг (3,8%), 1,2 (3,9%) и 4,0 см (1,3%). Динамика антропометрических параметров представлена в Таблице 18.

Снижение массы тела более чем на $>5\%$ от исходной расценивалось как клинически значимое. За год в группе пациентов, получавших метформин, клинически значимого снижения массы тела достигли 72,5% пациентов (29). Из них 30 % похудели более чем на 10% (12 пациентов).

В группе сравнения за 12 месяцев лечения клинически значимого снижения массы тела достигли 14 пациентов (37,8%), более чем на 10% снизили массу тела 6 пациентов (16,2%). Очевидно, что немедикаментозное лечение хотя и было эффективным, но доля пациентов, достигших целевых показателей была ниже в сравнении с пациентами, получавшими метформин (Таблица 17).

Таблица 17. Степень снижения массы тела (в % от исходной) в терапевтической группе и группе сравнения.

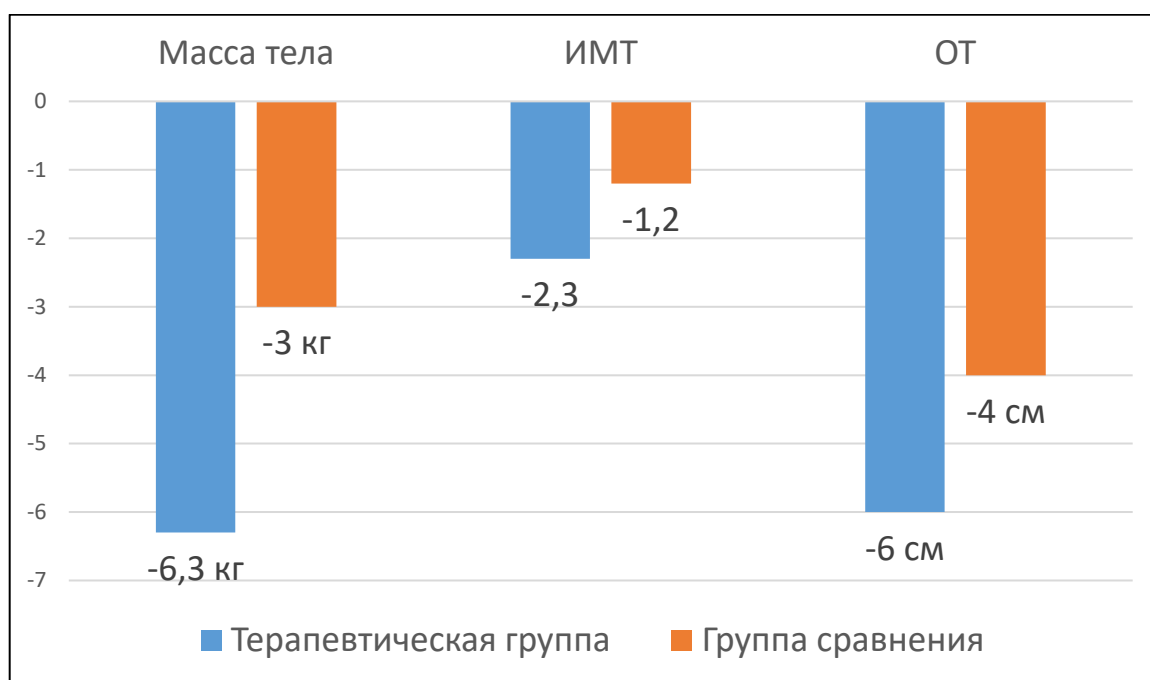
Снижение массы тела от исходной	Терапевтическая группа (n=40)	Группа сравнения (n=37)
Менее 5%	11 (27,5%)	22 (59,5%)
$\geq 5\%$	29 (72,5%)	15 (40,5%)

Таблица 18. Изменения массы тела, ИМТ и окружности талии в терапевтической группе и в группе сравнения за 12 месяцев лечения.

Показатель	Терапевтическая группа			Группа сравнения		
	Исходно	Через 12 месяцев	Медиана снижения	Исходно	Через 12 месяцев	Медиана снижения
Масса тела (кг)	92,0 [87,0; 105,0]	84,0 [78,8; 93]	-6,3	90,0 [80,0; 95,0]	82,0 [78,0; 90,5]	-3,0
ИМТ (кг/м ²)	32,7 [30,0; 35,7]	30,2 [27,9; 33,1]	-2,3	31,3 [29,2; 34,3]	29,9 [28,0; 32,3]	-1,2
ОТ (см)	104 [97,0; 111,5]	96,5 [90,0; 102,5]	-6,0	101,0 [94,0; 107,0]	95,5 [90,0; 103,0]	-4,0

Сравнительная динамика антропометрических показателей в терапевтической группе и группе сравнения за 12 месяцев лечения представлена на Рисунке 19.

Рисунок 19. Изменение антропометрических показателей в терапевтической группе и группе сравнения за 12 месяцев лечения.



Таким образом, в терапевтической группе на фоне приема метформина в дозе 2000 мг в сутки в течение 12 месяцев, пациенты достигли лучшего снижения массы тела. В терапевтической группе также значительно больше уменьшилась ОТ, что косвенно указывает на снижение массы висцерального жира.

3.4.2. Результаты лечения: сравнение показателей углеводного обмена

Через 12 месяцев в обеих группах пациентов наблюдалось улучшение метаболических показателей и печеночных аминотрансфераз, однако в терапевтической группе эти изменения были выражены в большей степени. Динамика показателей углеводного обмена в двух группах представлена в Таблице 19.

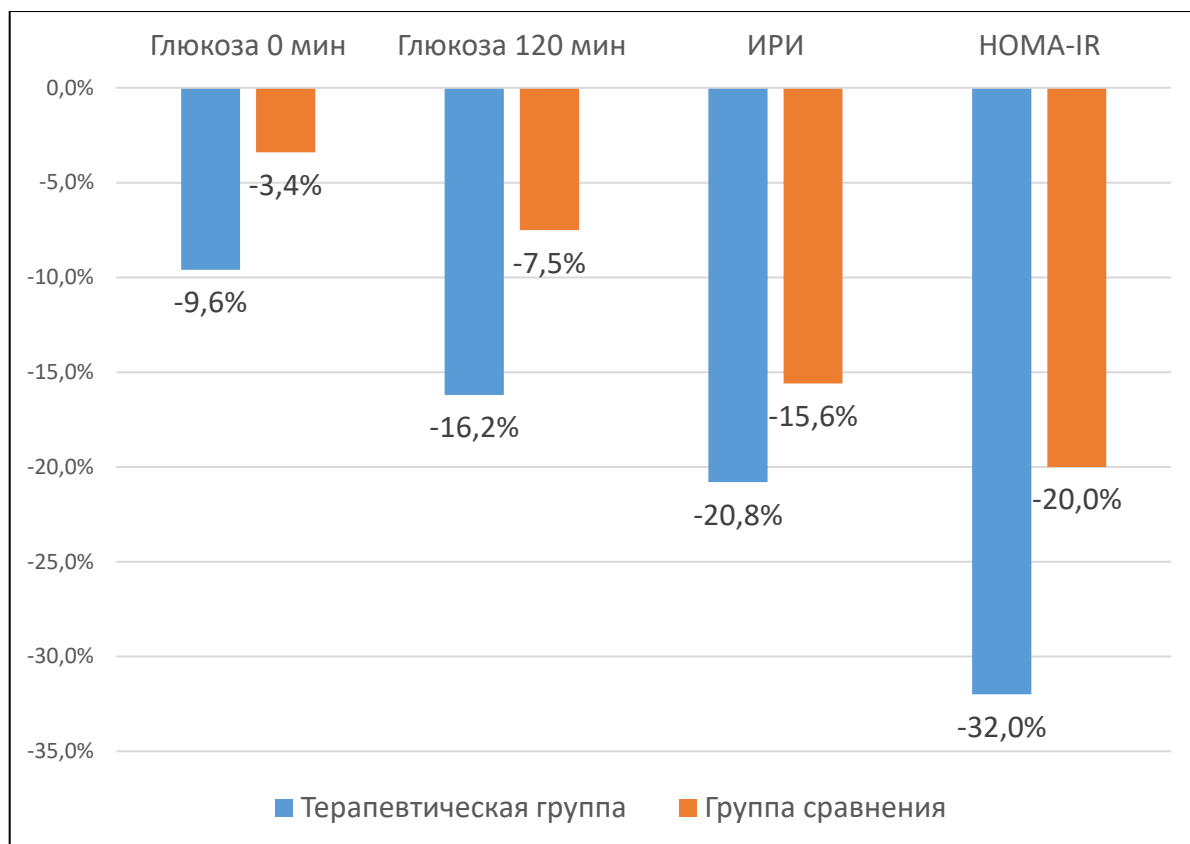
Таблица 19. Изменение показателей углеводного обмена и уровня инсулина в терапевтической группе и группе наблюдения за 12 месяцев лечения.

Показатель Ме [25; 75]	Терапевтическая группа (n=40)			Группа сравнения (n=37)		
	До	После	p*	До	После	p*
Глюкоза 0 мин (ммоль/л)	6,2 [5,7; 6,5]	5,6 [5,1; 5,8]	<0,001	5,9 [5,4; 6,3]	5,7 [5,4; 6,0]	0,034
Глюкоза 120 мин (ммоль/л)	7,4 [6,0; 9,1]	6,2 [5,7; 7,5]	<0,001	6,7 [5,9; 7,8]	6,2 [5,5; 7,6]	0,0025
ИРИ (Ед/л)	19,7 [16,1; 26,6]	15,6 [12,0; 19,9]	<0,001	17,9 [14,1; 24,2]	15,1 [11,5; 20,8]	0,0536
НОМА-IR	5,3 [3,8; 7,4]	3,6 [2,7; 5,1]	<0,001	4,9 [3,0; 7,4]	3,9 [2,8; 5,4]	0,0375

*- *тест Вилкоксона*

Данные, представленные в Таблице, подтверждают, что изменения базального уровня глюкозы и глюкозы после пероральной нагрузки в ходе ОГТТ были статистически значимыми. Что касается базальной концентрации инсулина, то в группе сравнения уровень значимости при анализе повторных измерений был выше 0,05. Расчетный показатель НОМА-IR снизился в обеих группах. Диаграмма позволяет наглядно продемонстрировать различия в динамике показателей между группами (Рисунок 20).

Рисунок 20. Сравнение динамики показателей углеводного обмена в терапевтической группе и группе сравнения.



3.4.3. Результаты лечения: сравнение показателей липидного обмена

У пациентов обеих групп снизились уровни общего ХС, ЛПНП и ТГ. Существенным отличием группы сравнения от терапевтической группы было отсутствие динамики уровня холестерина ЛПВП. В Таблице 20 представлена динамика показателей липидного обмена в двух группах.

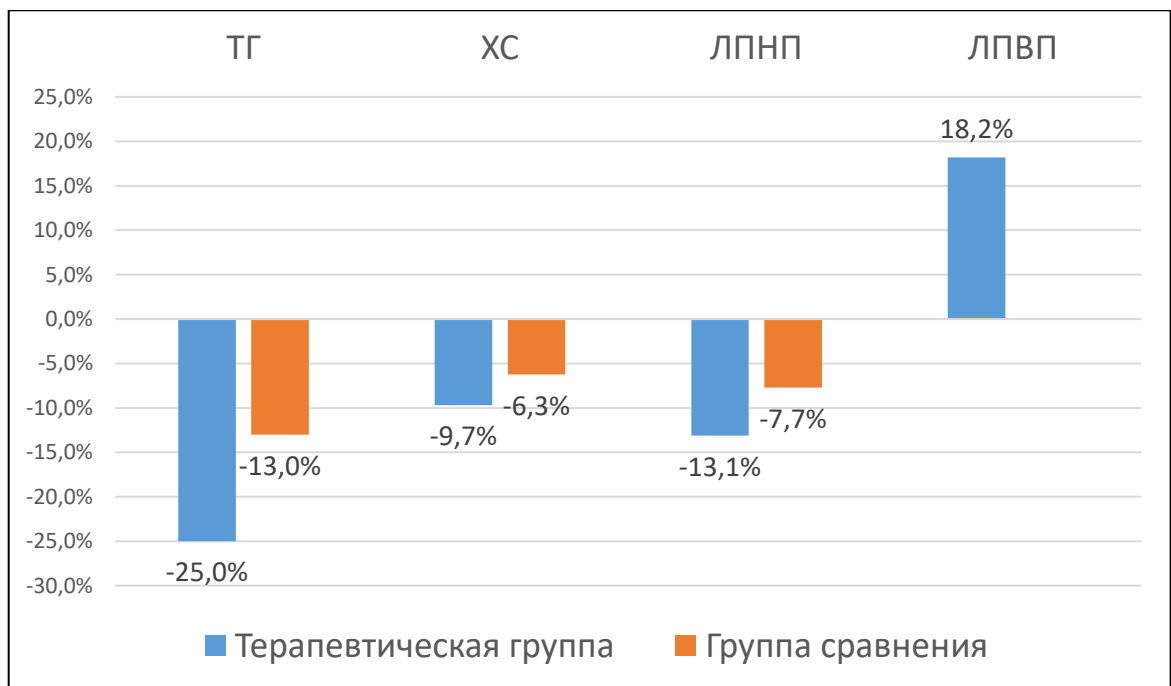
Анализ динамики показателей липидного обмена и сравнение результатов лечения в двух группах позволяют заключить, что на фоне терапии метформином удастся достичь целевых показателей ТГ, общего ХС и ЛПНП у большей части пациентов. Снижение показателей липидного обмена относительно исходного уровня в обеих группах представлены на Рисунке 21.

Таблица 20. Изменение показателей липидного обмена в терапевтической группе и группе наблюдения за 12 месяцев лечения.

Показатель Ме [25; 75]	Терапевтическая группа (n=40)			Группа сравнения (n=37)		
	До	После	p*	До	После	p*
ТГ (ммоль/л)	2,4 [2,0; 2,9]	1,8 [1,5; 2,0]	<0,001	2,3 [2,1; 2,6]	2,0 [1,8; 2,4]	<0,001
ХС (ммоль/л)	6,2 [5,9; 7,0]	5,6 [5,3; 6,0]	<0,001	6,4 [5,9; 7,2]	6,0 [5,7; 6,6]	<0,001
ЛПНП (ммоль/л)	3,8 [3,4; 4,5]	3,3 [2,9; 3,9]	<0,001	3,9 [3,6; 4,3]	3,6 [3,3; 4,1]	<0,001
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 [1,0; 1,4]	1,3 [1,2; 1,5]	<0,001	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,3]	<0,069

*- тест Вилкоксона

Рисунок 21. Сравнение динамики показателей липидного обмена в терапевтической группе и группе сравнения.



3.4.4. Результаты лечения: печеночные аминотрансферазы и ГГТП

За 12 месяцев лечения в обеих группах пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП снизились сывороточные уровни АЛТ, АСТ и ГГТП. Медианы уровней аминотрансфераз и ГГТП на момент начала исследования и через год, а также уровни значимости при анализе повторных измерений представлены в Таблице 21.

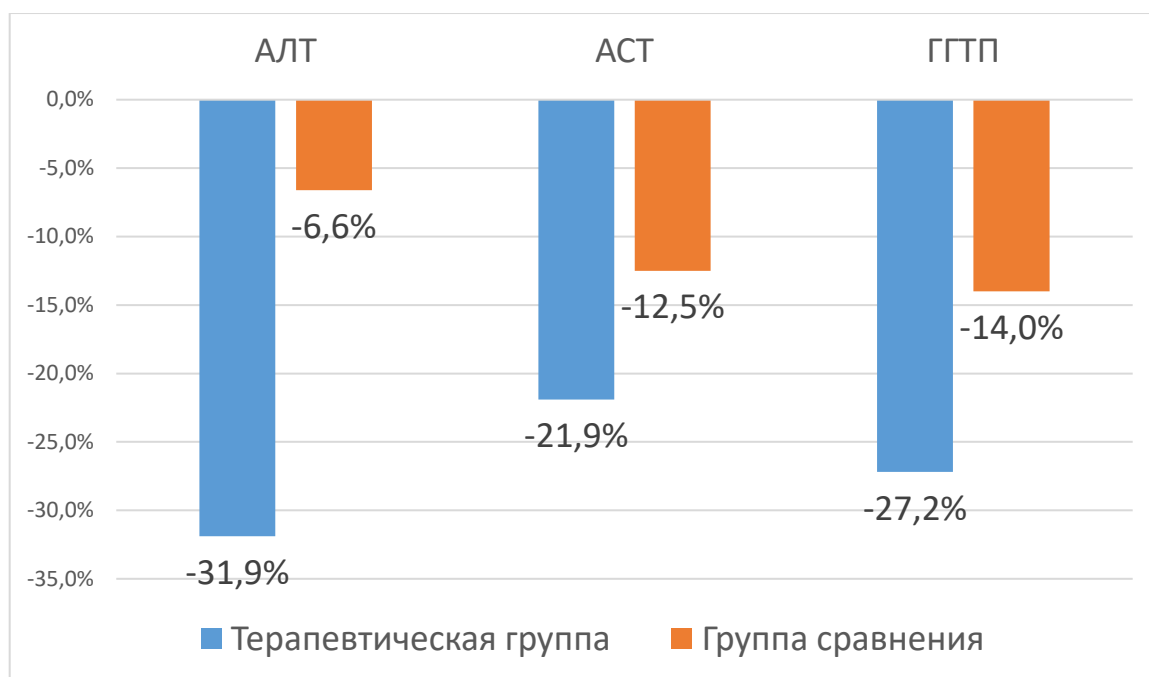
Таблица 21. Изменение уровней аминотрансфераз и ГГТП в терапевтической группе и группе наблюдения за 12 месяцев лечения.

Показатель Ме [25; 75]	Терапевтическая группа (n=40)			Группа сравнения (n=37)		
	До	После	p*	До	После	p*
АЛТ (Ед/л)	52,0 [38,6; 60,8]	35,4 [27,8; 44,1]	<0,001	38,0 [32,0; 57,4]	35,5 [29,0; 47,0]	<0,001
АСТ (Ед/л)	37,5 [31,0; 44,9]	29,3 [21,8; 32,2]	<0,001	28,0 [24,0; 38,0]	24,5 [21,5; 31,4]	<0,001
ГГТП (Ед/л)	48,6 [26,7; 99,0]	35,4 [23,0; 59,0]	<0,001	34,9 [26,0; 59,0]	30,0 [23,0; 50,3]	<0,001

*- тест Вилкоксона

На момент включения пациентов в исследование уровень АЛТ был повышен в большей степени, чем уровень АСТ. За 12 месяцев лечения в терапевтической группе мы наблюдали более выраженную динамику уровней АЛТ и ГГТП по сравнению с АСТ. В группе сравнения уровень АСТ и ГГТП снизились сильнее, чем уровень АЛТ. На Рисунке 22 представлена динамика этих биохимических маркеров в 2 группах.

Рисунок 22. Сравнение динамики уровней аминотрансфераз и ГГТП в терапевтической группе и группе сравнения.



Помимо снижения медиан концентрации аминотрансфераз и ГГТП, как на фоне немедикаментозного лечения, так и на фоне комбинированного лечения у значительной части пациентов уровни этих показателей нормализовались. В терапевтической группе доля таких пациентов была выше. Эти данные представлены в Таблице 22.

Таблица 22. Доля пациентов терапевтической группы и группы сравнения, достигших нормализации уровней аминотрансфераз и ГГТП за 12 месяцев лечения.

Доля пациентов (%)	Терапевтическая группа (n=40)	Группа сравнения (n=37)
АЛТ	62,5%	37,8 %
АСТ	70,0%	53,0%
ГГТП	27,0%	16,8%

3.4.5. Результаты лечения: адипонектин и С-реактивный белок

При повторном исследовании концентрация адипонектина в сыворотке крови значительно увеличилась в терапевтической группе. В группе сравнения также имела место небольшая положительная динамика уровня адипонектина. Однако, уровень значимости, полученный при анализе повторный измерений в группе сравнения, превышал критический уровень.

Более выраженное снижение уровня СРБ было отмечено в терапевтической группе, хотя динамика была статистически значимой в обеих группах. Медианы концентраций СРБ и адипонектина до и после лечения, а также уровень значимости представлены в Таблице 23.

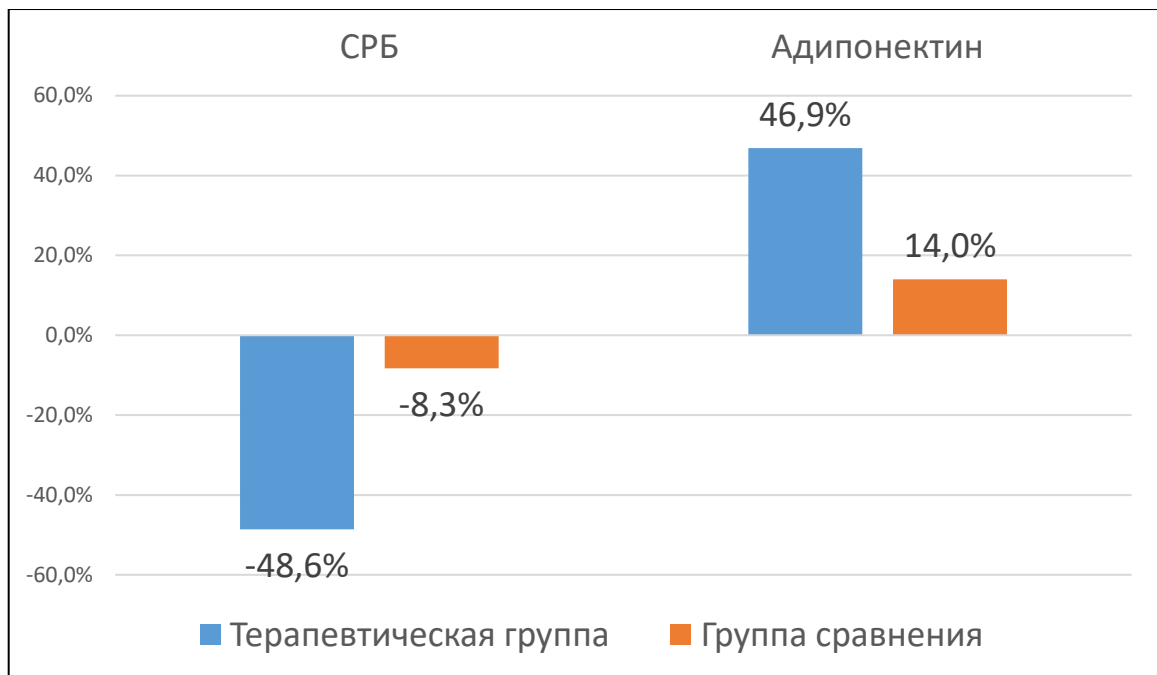
Таблица 23. Изменение уровней адипонектина и С-реактивного белка в терапевтической группе и группе наблюдения за 12 месяцев лечения.

Показатель Ме [25; 75]	Терапевтическая группа (n=40)			Группа сравнения (n=37)		
	До	После	p*	До	После	p*
Адипонектин (мкг/мл)	6,4 [4,6; 9,1]	9,4 [6,8; 11,3]	<0,001	5,7 [4,3; 8,5]	6,5 [4,3; 9,2]	0,051
СРБ (мг/мл)	4,98 [2,72; 11,95]	2,56 [1,92; 6,76]	<0,001	3,6 [2,1; 6,8]	3,3 [2,3; 6,0]	0,008

*- тест Вилкоксона

На Рисунке 23 представлено сравнение динамики СРБ и адипонектина в сыворотке крови в терапевтической группе и группе сравнения за 12 месяцев.

Рисунок 23. Сравнение динамики уровней СРБ и адипонектина в терапевтической группе и группе сравнения.



3.4.6. Результаты лечения: маркеры эндотелиальной дисфункции и системы фибринолиза

Анализ динамики показателей, отражающих эндотелиальную дисфункцию и степень активации системы фибринолиза, показал наличие принципиальных отличий между двумя группами. В терапевтической группе наблюдалось снижение E-селектина, эндотелина-1, ICAM-1 и VCAM-1, а также снижение активности ИАП-1, что позволяет говорить о снижении сосудистого воспаления и снижении риска протромбогенных состояний. В группе сравнения вышеперечисленные показатели имели тенденцию к росту, хотя их увеличение не достигало статистически значимого уровня. Результаты повторных измерений представлены в Таблице 24.

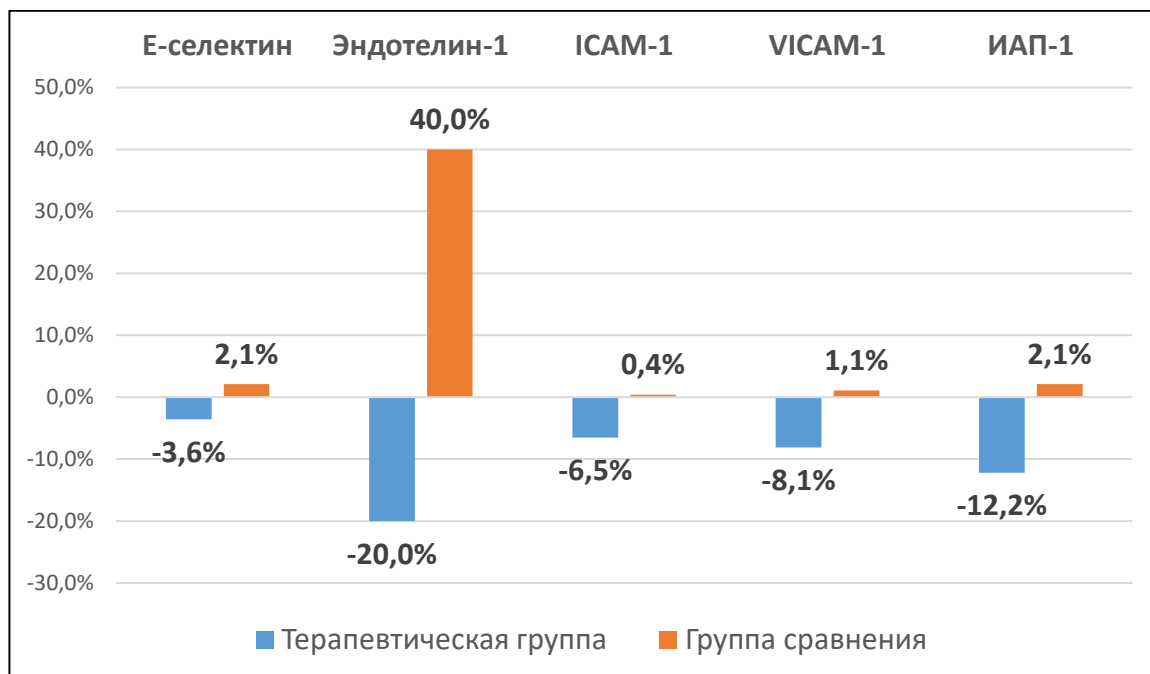
Сравнение динамики уровней E-селектина, эндотелина-1, ICAM-1 и VCAM-1 и ИАП-1 в двух исследуемых группах представлена на Рисунке 24.

Таблица 24. Изменение маркеров эндотелиальной дисфункции и системы фибринолиза в терапевтической группе и группе сравнения за 12 месяцев лечения.

Показатель Ме [25; 75]	Терапевтическая группа (n=40)			Группа сравнения (n=37)		
	До	После	p*	До	После	p*
Эндотелин (фмоль/мл)	0,5 [0,4; 0,6]	0,4 [0,3; 0,6]	<0,001	0,5 [0,4; 1,1]	0,7 [0,4; 1,3]	0,83
Е-селектин (нг/мл)	88,5 [69,1; 115,6]	85,3 [63,3; 109,9]	<0,001	81,2 [59,8; 99,8]	82,9 [58,8; 102,9]	0,65
ICAM-1 (нг/мл)	365,9 [308,1; 396,7]	342,1 [290,3; 394,9]	<0,001	346,3 [300,7; 400,1]	347,7 [284,7; 400,6]	0,99
VCAM-1 (нг/мл)	1087,8 [801,3; 1281,1]	1000,0 [790,7; 1228,7]	<0,001	989,0 [770,7; 1203,9]	1000,0 [798,3; 1255,6]	0,66
ИАП-1 (нг/мл)	94,4 [70,7; 108,4]	83,0 [65,7; 100,4]	<0,001	106,3 [90,7; 122,0]	108,5 [90,0; 121,5]	0,60

*- *тест Вилкоксона*

Рисунок 24. Сравнение динамики уровней Е-селектина, эндотелина-1, ICAM-1 и VCAM-1 и ИАП-1 в терапевтической группе и группе сравнения.



3.4.7. Взаимосвязь между динамикой клинических, биохимических и гормональных показателей на фоне лечения

При проведении корреляционного анализа лишь часть лабораторных показателей зависела от снижения массы тела пациентов и уменьшения ОТ. В группе пациентов, получавших метформин, динамика антропометрических показателей ассоциировалась со снижением уровней глюкозы натощак и после пероральной нагрузки, снижением базальной концентрации ИРИ. Также с динамикой антропометрических показателей были взаимосвязаны снижение уровня ИАП-1, эндотелина-1, Е-селектина, и ICAM-1.

В терапевтической группе не удалось выявить зависимостей между снижением массы тела и ОТ и динамикой концентрации СРБ, общего ХС, ЛПНП и ЛПВП, а также адипонектина.

Статистически значимые взаимосвязи между изменением клинических, биохимических и гормональных показателей на фоне лечения в терапевтической группе представлены в Таблице 25.

Таблица 25. Статистически значимые зависимости между динамикой антропометрических показателей и биохимических маркеров на фоне лечения в терапевтической группе.

Изменение показателя	Уменьшение массы тела	Уменьшение ИМТ	Уменьшение ОТ
Глюкоза натощак (0 мин)	$r = 0,34$ $p = 0,035$	$r = 0,36$ $p = 0,024$	
Глюкоза (120 минут)	$r = 0,51$ $p = 0,001$	$r = 0,48$ $p = 0,024$	$r = 0,56$ $p < 0,001$
ИРИ	$r = 0,47$ $p = 0,004$	$r = 0,43$ $p = 0,006$	$r = 0,55$ $p < 0,001$
ИАП-1	$r = 0,5$ $p = 0,001$	$r = 0,5$ $p = 0,001$	$r = 0,49$ $p = 0,001$
Эндотелин	$r = 0,47$ $p = 0,002$	$r = 0,53$ $p = 0,001$	$r = 0,45$ $p = 0,003$
Е-селектин	$r = 0,41$ $p = 0,008$	$r = 0,41$ $p = 0,008$	$r = 0,53$ $p = 0,001$
ICAM-1	$r = 0,35$ $p = 0,027$	$r = 0,39$ $p = 0,013$	$r = 0,35$ $p = 0,027$

**- значения r (коэффициента корреляции) и p (уровень значимости) для метода ранговой корреляции Спирмена*

В группе сравнения, в отличие от терапевтической группы, несмотря на значимую динамику показателей углеводного обмена мы не выявили зависимости между снижением уровня глюкозы плазмы и снижением массы

тела. В группе сравнения снижение уровня общего ХС и его фракций также не были ассоциированы с изменением антропометрических показателей. Положительная корреляция была установлена только между снижением уровня ТГ и снижением массы тела ($r=0,72$; $p<0,001$), а также между снижением уровня ТГ и уменьшением ОТ ($r=0,64$; $p<0,001$).

Поскольку изменение уровня адипонектина, снижение ИАП-1 и маркеров эндотелиальной дисфункции на фоне немедикаментозного лечения не были статистически значимыми, то оценка взаимосвязей между динамикой этих показателей и динамикой клинических показателей не проводилась.

Заключение

Таким образом, немедикаментозное лечение, несмотря на значимые изменения массы тела и показателей углеводного и липидного обмена у пациентов группы сравнения, оказалось неэффективным в отношении прокоагулянтных и провоспалительных нарушений.

Терапия метформином позволила достичь не только более выраженной динамики антропометрических и метаболических показателей, но и снизить степень хронического системного воспаления, улучшить функцию эндотелия и улучшить состояние системы фибринолиза.

Помимо более выраженного снижения массы тела, на фоне терапии метформином отмечены эффекты, не связанные напрямую с его сахароснижающим действием. Можно предполагать, что повышение чувствительности гепатоцитов к инсулину, корректирует неблагоприятные системные нарушения, характерные для пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП.

Глава 4

ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ

4.1. Показатели обмена кальция и витамина D

Для выполнения одной из задач, поставленных при планировании данной части исследования, а именно, чтобы изучить и сравнить обеспеченность витамином D, уровень ПТГ и состояние обмена кальция, в каждой из 3 групп (пациенты, страдающие морбидным ожирением, пациенты, перенесшие билиопанкреатическое шунтирование и контрольная группа) были одномоментно определены уровни общего и ионизированого кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, общего белка, креатинина, мочевины крови, а также сывороточные уровни ПТГ и 25(ОН)D. Результаты определения этих показателей, характеризующих обмен кальция в 3 сравниваемых группах пациентов, суммированы в Таблице 26.

Интерпретация результатов определения 25(ОН)D проводилась согласно Клиническим рекомендациям эндокринологического общества по оценке, лечению и профилактике дефицита витамина D (2011 г) и Клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2016 г): уровень ≥ 30 нг/мл расценивался как нормальная обеспеченность, уровень ниже 20 нг/мл - как дефицит витамина D, диапазон от 20 до 29 нг/мл – недостаточность витамина D, а термин «неадекватная обеспеченность» - использовался при всех значениях $25(\text{OH})\text{D} < 30$ нг/мл [162, 163].

Полученные значения биохимических показателей и ПТГ сравнивались с границами референсных интервалов, установленных для используемого метода определения.

Таблица 26. Показатели обмена кальция, уровень 25(ОН)D и ПТГ в 3 группах пациентов.

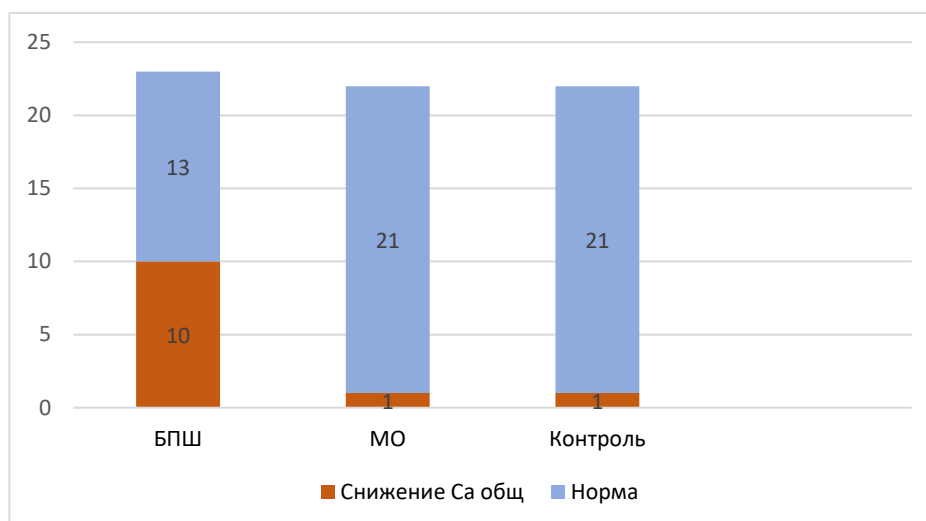
Показатель Ме, [25; 75]	Референсные значения	1-я группа (МО)	2-я группа (БПШ)	3-я группа (контроль)
Кальций общий	2,15-2,55 ммоль/л	2,32 [2,27; 2,42]	2,16 [2,09; 2,30]	2,34 [2,30; 2,39]
Кальций ионизированный	1,03-1,29 ммоль/л	1,05 [1,02; 1,08]	1,05 [0,97; 1,07]	1,06 [1,03; 1,09]
Фосфор	0,87-1,45 ммоль/л	1,15 [1,0; 1,3]	1,3 [1,1; 1,5]	1,2 [1,1; 1,3]
ЩФ	62-106 мЕд/л	182,7 [168,6; 222,0]	169,0 [100,0; 254,0]	115,6 [102,3; 137,0]
Общий белок	60-87 г/л	79,8 [76,8; 81,6]	75,0 [69,1; 79,0]	78,2 [74,8; 81,2]
Креатинин	62-106 мкмоль\л	70,5 [62; 78]	55 [52; 70]	66,5 [59; 76]
Мочевина	1,7-8,3 ммоль\л	5,4 [4,6; 5,7]	4,6 [3,7; 6,0]	4,6 [3,3; 5,0]
ПТГ	9,4-81,6 пг/мл	40,4 [33,7; 59,6]	88,0 [56,7; 130,0]	33,9 [23,9; 42,3]
25(ОН)D	30-100 нг/дл	8,8 [5,7; 13,0]	8,6 [5,7; 21,7]	21,8 [17,7; 29,3]

4.1.1. Общий и ионизированный кальций

Статистический анализ показал, что 3 обследованные группы различались по уровню общего кальция ($p=0,0007$). Снижение уровня общего

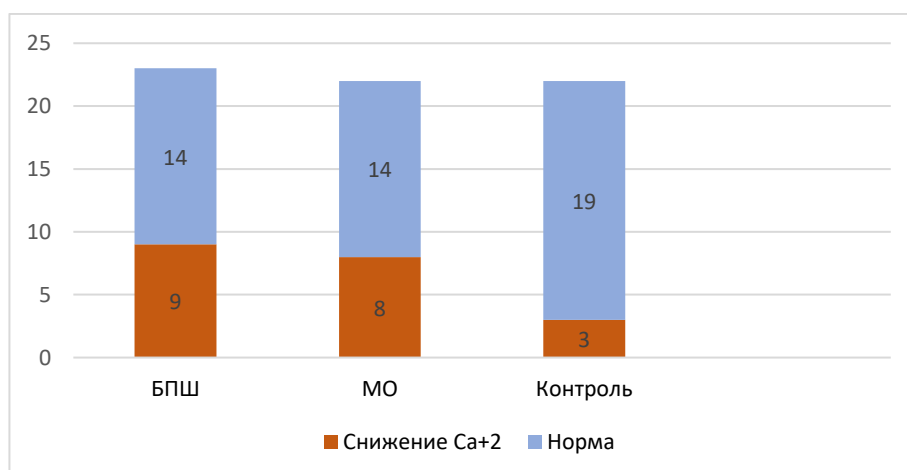
кальция отмечалось в 10 случаях из 23 в группе оперированных пациентов (43,5%), только в 1 случае в группе контроля и в 1 случае в группе пациентов, страдающих МО, уровень общего кальция был ниже референсных показателей (Рисунок 25).

Рисунок 25. Снижение уровня общего кальция в 3 обследованных группах.



Уровень ионизированного кальция был снижен в 39% случаев (n=9) у пациентов, перенесших БПШ. В группе больных, страдающих МО, и в контрольной группе ионизированный кальций в ряде случаев также был ниже нормы: 8 пациентов (36%) и 3 пациента (14%) соответственно. (Рисунок 26).

Рисунок 26. Уровень ионизированного кальция в 3 обследованных группах

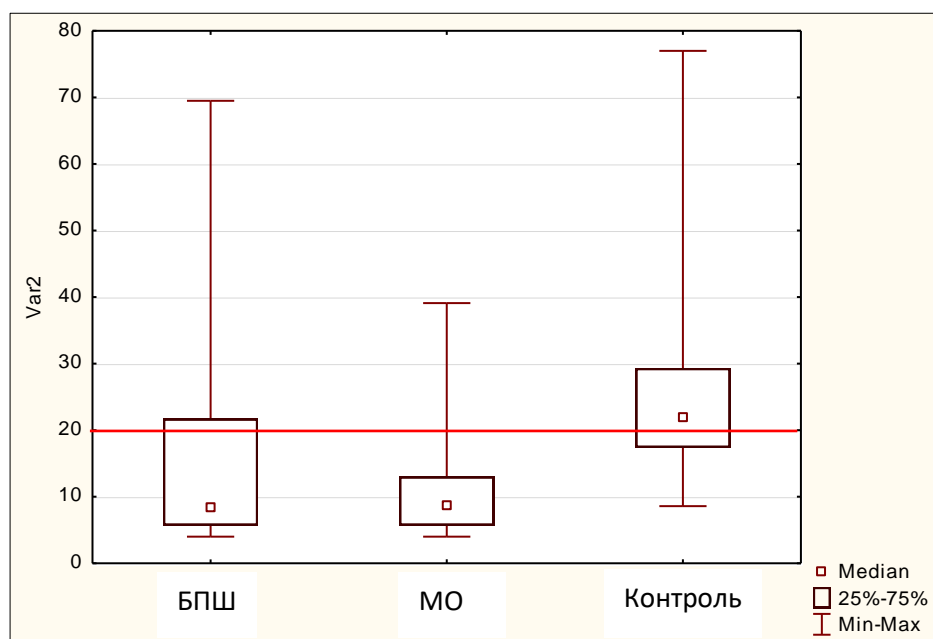


Несмотря на то, что уровень ионизированного кальция ниже референсных значений чаще определялся у пациентов с МО и пациентов, перенесших БПШ, выявленные различия между группами не были статистически значимыми ($p=0.276$).

4.1.2. Обеспеченность витамином D

Результаты определения сывороточного 25(OH)D в трех группах пациентов представлены на Рисунке 27. Различия в уровне 25(OH)D были статистически значимыми ($p=0.0001$).

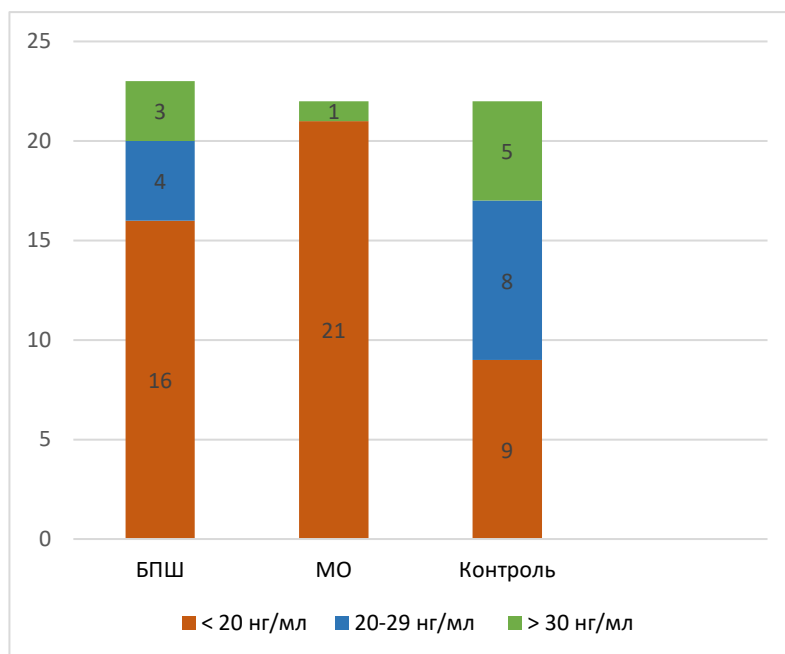
Рисунок 27. Уровень сывороточного 25(OH)D в трех группах пациентов.



В группе больных МО дефицит витамина D (25(OH)D <20 нг/мл) был выявлен у всех обследованных, за исключением 1 пациента. В группе пациентов, перенесших БПШ дефицит витамина D был определен у 16 человек (69,5 %), а в контрольной группе – в 9 случаях (40,9 %). На Рисунке 28 представлена обеспеченность витамином D в 3 группах пациентов: дефицит

витамина D, недостаточность витамина D и нормальная обеспеченность витамином D определены согласно вышеуказанным критериям [162, 163].

Рисунок 28. Обеспеченность витамином D в 3 обследованных группах.



Следующим этапом было проведено попарное сравнение групп с помощью точного критерия Фишера (двусторонний вариант). Значимых различий по такому признаку, как частота дефицита витамина D, между пациентами, перенесшими БПШ, и пациентами с МО мы не подтвердили ($p=0,321$). При этом была подтверждена более высокая частота дефицита витамина D среди пациентов с МО по сравнению с контрольной группой ($p=0,005$). При сравнении оперированных пациентов и пациентов группы контроля выявленные различия по частоте дефицита витамина D не достигали статистически значимого уровня ($p=0,157$).

4.1.3. Уровень паратиреоидного гормона

Повышение уровня ПТГ было отмечено у 4 (18%) больных, страдающих морбидным ожирением у 12 (52 %) больных, перенесших БПШ. У всех пациентов контрольной группы уровень ПТГ находился в пределах референсного интервала. Сочетание высокого уровня ПТГ с нормальными или

сниженными значениями общего и ионизированного кальция расценивалось как вторичный гиперпаратиреоз. Различия между группами как по уровню ПТГ, так и по частоте ВГПТ также были значимыми ($p < 0.001$) (Рисунки 29, 30).

Рисунок 29. Уровень ПТГ в 3 группах пациентов

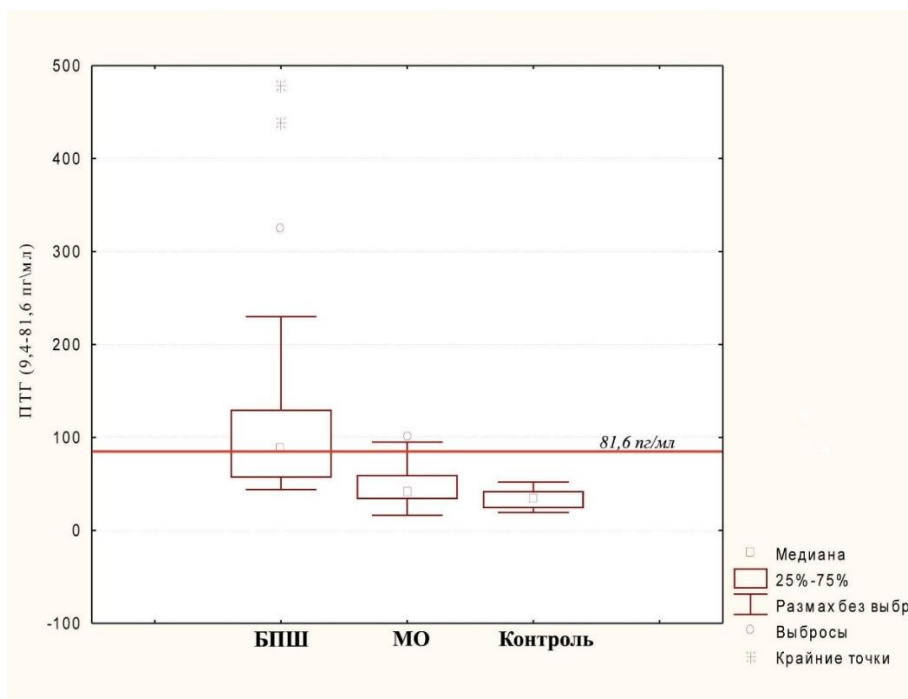
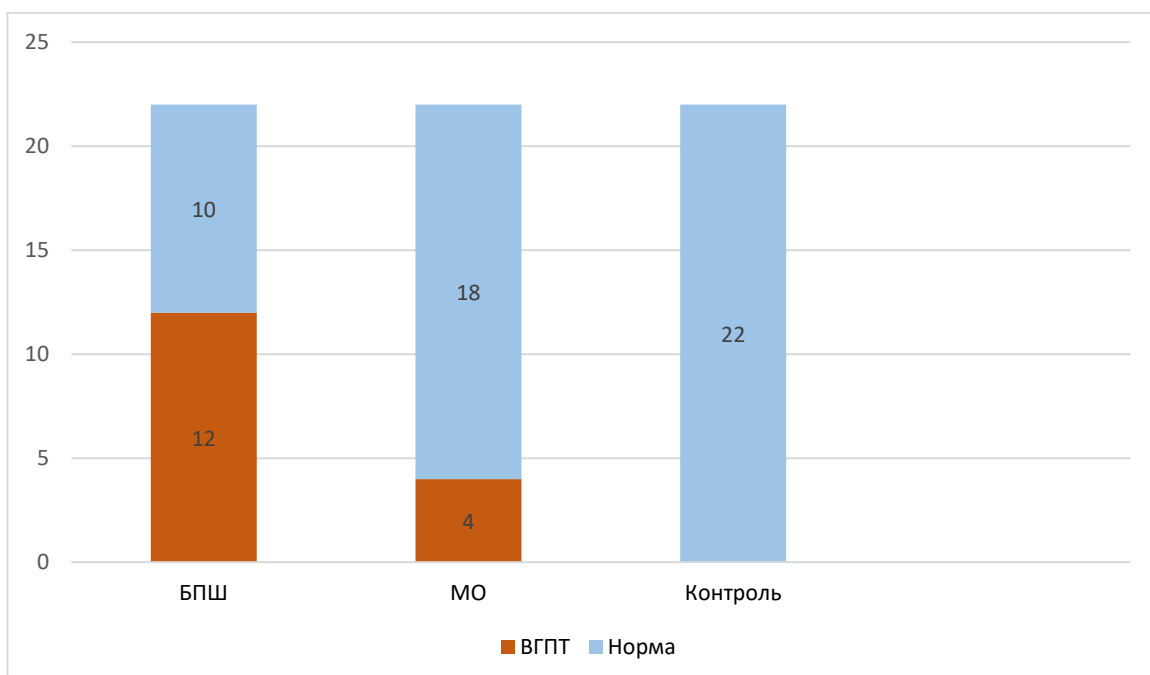


Рисунок 30. Распространённость вторичного гиперпаратиреоза (ПТГ > 81,6 пг/мл) в 3 группах пациентов.



Мы сравнили частоты повышения ПТГ в группах БПШ и МО с помощью двустороннего варианта точного критерия Фишера. Статистический анализ подтвердил более высокую распространенность ВГПТ среди оперированных пациентов ($p=0,029$).

В группе пациентов, страдающих МО дефицит витамина D был диагностирован у всех 4-х пациентов с повышенным уровнем ПТГ. При этом у пациентов, перенесших БПШ, повышение уровня ПТГ в 9 из 12 случаев было ассоциировано с дефицитом витамина D, в 2 случаях уровень 25(OH)D в сыворотке крови соответствовал недостаточности витамина D, а в 1 случае – превышал 30 нг/мл, то есть соответствовал норме.

Заключение

Анализ полученных результатов позволяет определить нарушения обмена кальция и витамина D, характерные для больных МО, и для пациентов, перенесших шунтирующие бариатрические операции. Несмотря на высокую частоту дефицита витамина D как среди пациентов с морбидным ожирением, так и среди оперированных пациентов, развитие ВГПТ является характерным именно для последних. На фоне синдрома мальабсорбции также отмечено развитие гипокальцемии, что является дополнительным фактором, стимулирующим компенсаторную выработку ПТГ.

4.2. Показатели углеводного обмена и продукция инкретинов

Для определения особенностей углеводного обмена и постпрандиальной регуляции уровня глюкозы у больных МО, пациентов, перенесших БПШ, и здоровых лиц, в каждой из 3 обследуемых групп проводился стандартный ОГТТ с 75 г глюкозы. На 0-ой, 30-ой, 60-ой и 120-ой минутах ОГТТ были исследованы плазменные уровни глюкозы, ИРИ, ГПП-1, ГИП и глюкагона.

4.2.1. Уровень глюкозы

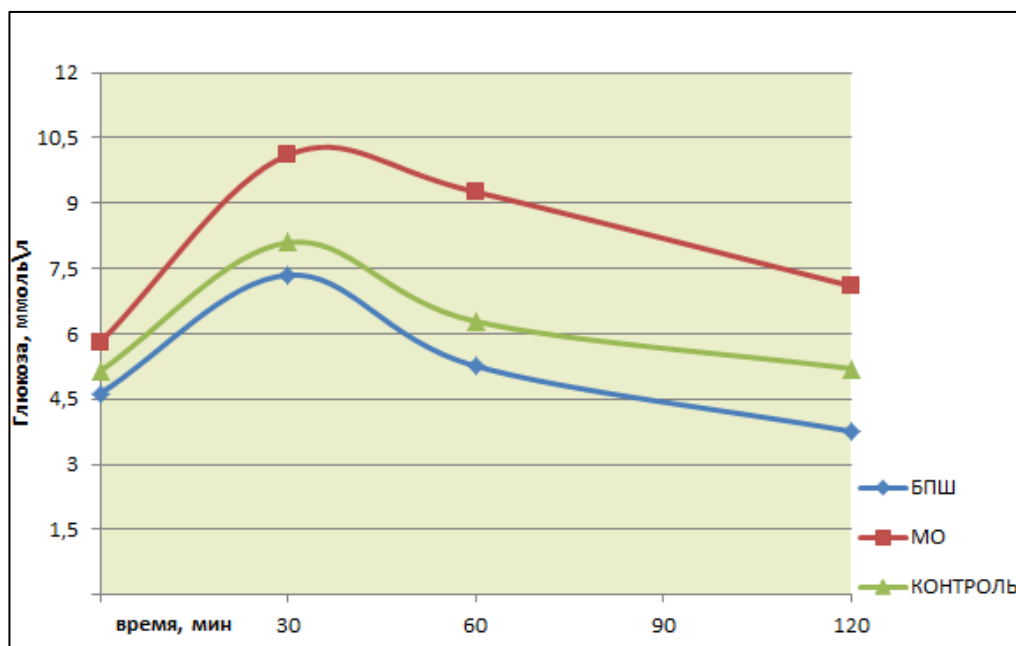
Значения концентрации глюкозы плазмы крови, полученные в 4 контрольных точках при проведении ОГТТ представлены в Таблице 27.

Таблица 27. Уровень глюкозы в ходе ОГТТ и площадь под кривой концентрации глюкозы в 3 обследованных группах.

Показатель (Me, [25; 75])	1-я группа (МО)	2-я группа (БПШ)	3-я группа (контроль)
Глюкоза (ммоль/л) 0 мин	5,86 [5,5; 6,2]	4,8[4,4; 5,0]	5,1[4,9; 5,4]
Глюкоза (ммоль/л) 30 мин	10,05 [9,2; 11,7]	7,4[6,7; 8,0]	8,0[7,6; 8,4]
Глюкоза (ммоль/л) 60 мин	9,45 [8,2; 10,3]	5,2[4,7; 5,9]	6,0 [5,8; 6,5]
Глюкоза (ммоль/л) 120 мин	7,3 [5,9; 8,9]	3,9[3,0; 4,3]	5,2[4,8; 6,6]
АUC глюкозы	1015,4 [918,0; 1140,0]	647,1 [576,0; 690,0]	744,0 [726,0; 780,0]

Динамика уровня гликемии в ходе ОГТТ у пациентов, страдающих морбидным ожирением, пациентов, перенесших билиопанкреатическое шунтирование и пациентов контрольной группы представлена на Рисунке 31.

Рисунок 31. Изменение концентрации глюкозы в ходе ОГТТ в 3 обследованных группах

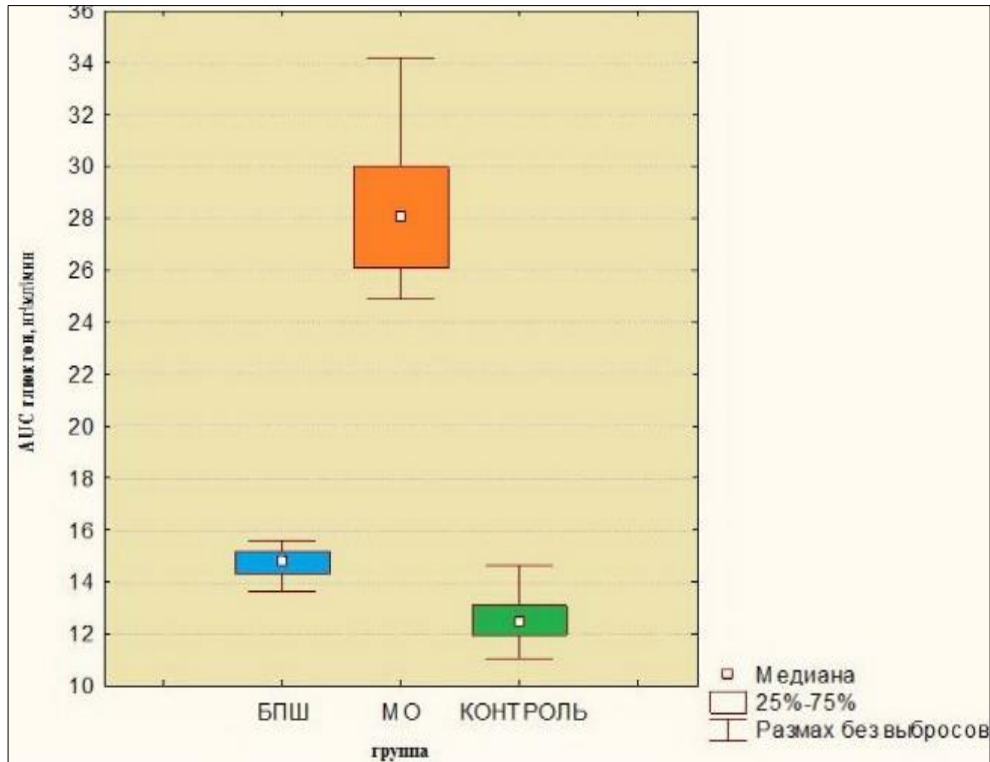


Самый высокий уровень глюкозы натощак был у пациентов из группы МО (5,86 ммоль/л vs 4,8 ммоль/л и 5,1 ммоль/л). При этом у 68,2 % больных МО (15 человек) в ходе проведения ОГТТ были диагностированы нарушения углеводного обмена: НГН - у 4 человек и НТГ - у 11 человек.

Уровни глюкозы плазмы после перорального приема в группе оперированных пациентов и в группе контроля статистически значимо не отличались ($p=0,09$), однако в группе пациентов, перенесших БПШ, отмечалась тенденция к более низким показателям гликемии после нагрузки. При этом у 4 оперированных пациентов (17,4%) было зафиксировано снижение уровня глюкозы до 2,1 - 2,6 ммоль/л на 120-ой минуте ОГТТ. Гипогликемия сопровождалась характерной симптоматикой (сердцебиение, тремор, бледность, тревожность) только у 1 пациента, у остальных 3 пациентов гипогликемия была бессимптомной.

Определение AUC глюкозы (площади под кривой концентрации глюкозы) позволило более наглядно продемонстрировать различия между 3 группами (Рисунок 32).

Рисунок 32. Площадь под кривой концентрации глюкозы (AUC глюкозы) в ходе ОГТТ в 3 группах пациентов.



На Рисунке 32 видно, что максимальным значение AUC глюкозы при пероральной нагрузке в ходе ОГТТ было в группе МО, а у пациентов, перенесших бариатрическую операцию, значение AUC глюкозы было минимальным, ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы.

4.2.2. Секреция ИРИ

В 3 группах пациентов были оценены базальные и стимулированные уровни ИРИ, также на основе базальной концентрации ИРИ и уровня глюкозы плазмы натощак вычислялся индекс НОМА-IR, как суррогатный показатель инсулинорезистентности. Результаты определения ИРИ и расчета НОМА-IR суммированы в Таблице 28.

Таблица 28. Значения ИРИ, площадь под кривой концентрации ИРИ в ходе ОГТТ и значения индекса НОМА-IR в 3 обследованных группах.

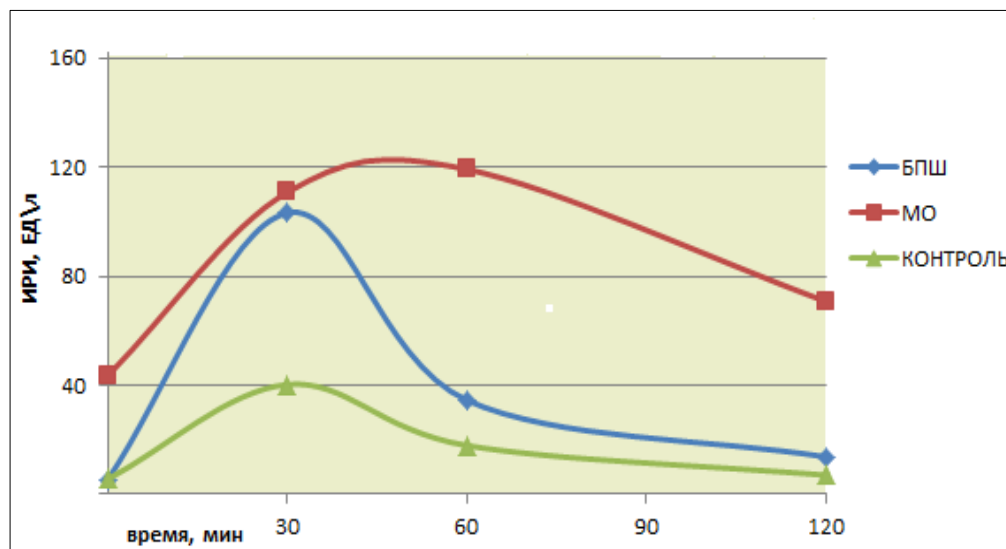
Показатель (Me, [25; 75])	1-я группа (МО)	2-я группа (БПШ)	3-я группа (контроль)
ИРИ Ед/л 0 мин	44,9 [39,0; 50,0]	5,2 [3,9; 6,0]	5,7 [4,3; 6,0]
ИРИ Ед/л 30 мин	100,0 [91,0; 130,0]	98,1 [87,0; 111,0]	39,0 [35,0; 47,0]
ИРИ Ед/л 60 мин	111,5 [100,0; 120,0]	34,0 [27,0; 42,1]	17,5 [15,0; 21,0]
ИРИ Ед/л 120 мин	68,0 [59,0; 80,0]	12,0 [9,0; 19,0]	7,0 [6,0; 9,0]
АУС ИРИ	10783,5 [10170; 11985,0]	4894,5 [4381,5; 5863,5]	2298,7 [1987,5; 2565,0]
НОМА-IR	11,85 [9,53; 13,44]	1,01 [0,78; 1,1]	1,27 [0,97; 1,46]

Базальный уровень ИРИ (44,9 Ед/л) был самым высоким в группе пациентов, страдающих МО ($p < 0,001$). Так как в этой группе и уровень глюкозы натощак был максимальным, то закономерно при вычислении индекса НОМА-IR были получены самые высокие значения.

У здоровых лиц в контрольной группе концентрация ИРИ достигала пикового значения на 30-ой минуте ОГТТ. В группе БПШ пик секреции ИРИ также наступал через 30 минут после пероральной нагрузки глюкозой. Стимулированный уровень ИРИ в группе оперированных больных существенно превышал аналогичный показатель в контрольной группе ($p=0,026$). В группе МО наиболее высокие значения ИРИ определялись на 60-ой минуте ОГТТ (111,5 Ед/л). Форма кривой концентрации ИРИ в этой группе была сглаженной. В отличие от двух других групп, где к 120-ой минуте

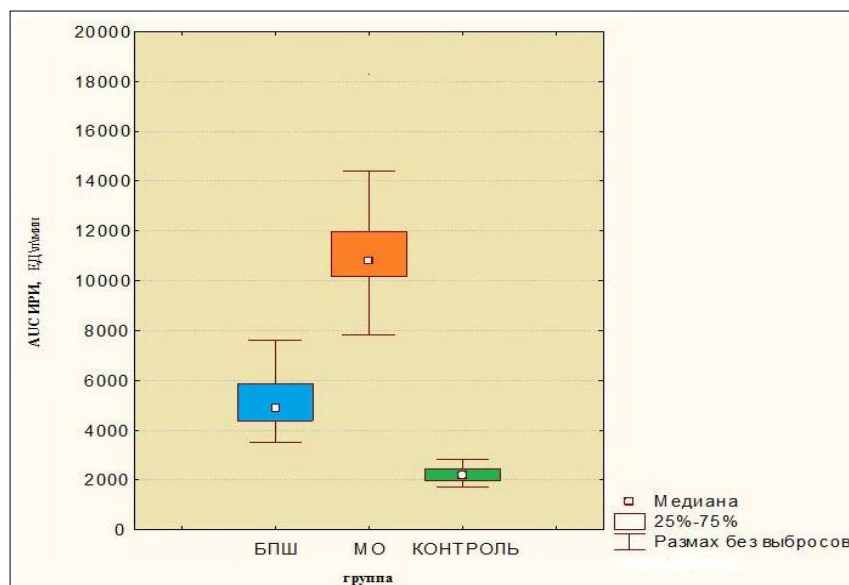
происходило значительное снижение ИРИ, у пациентов с МО к моменту завершения теста уровень ИРИ все еще превышал исходный (Рисунок 33).

Рисунок 33. Динамика концентрации ИРИ в ходе ОГТТ в 3 группах.



AUC ИРИ, рассчитанная по результатам ОГТТ, в группе МО была значимо выше ($p=0,008$) (Рисунок 34). Это подтвердило существующие между исследуемыми группами различия в характере постпрандиальной секреции ИРИ.

Рисунок 34. Площади под кривой концентрации ИРИ (AUC ИРИ) в ходе ОГТТ в 3 обследованных группах.



4.2.3. Секреция ГПП-1

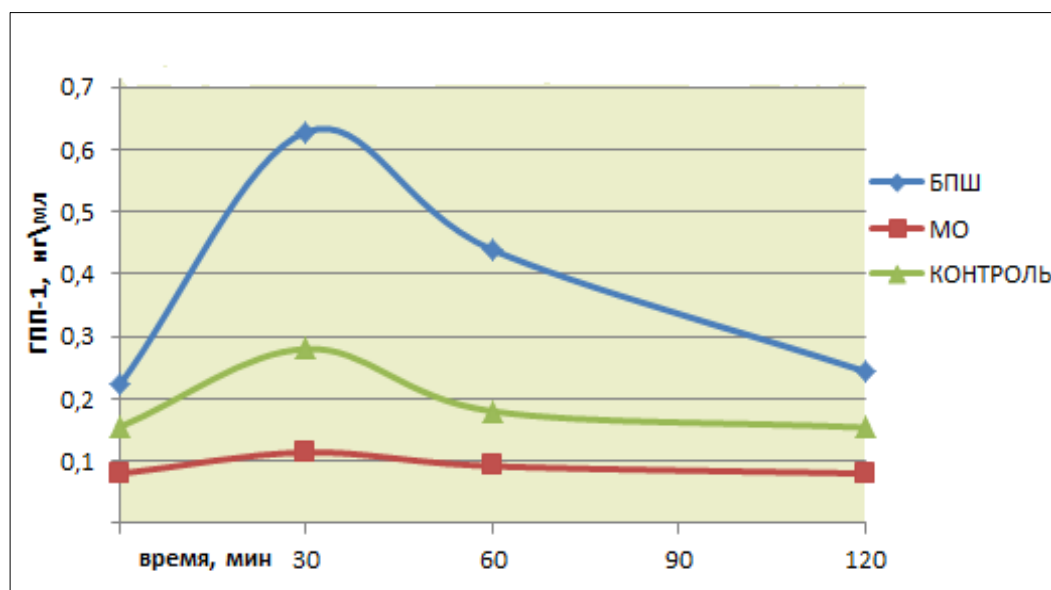
Значения ГПП-1, полученные в ходе ОГТТ представлены в Таблице 29. Выявленные различия в продукции ГПП-1 касались как базальной, так и стимулированной секреции. В группе больных МО продукция ГПП-1 характеризовалась низким базальным уровнем, а также незначительным повышением в ответ на стимуляцию (Рисунок 35).

Максимальные значения стимулированной концентрации ГПП-1 во всех группах фиксировались на 30-ой минуте ОГТТ. Самые высокие базальные и пиковые уровни ГПП-1 определялись у пациентов, подвергшихся БПШ. При сравнении показателей с группой МО и группой здоровых добровольцев эти различия были статистически значимыми ($p=0,037$ для базального уровня ГПП-1, $p=0,022$ для уровня ГПП-1 на 30-ой минуте ОГТТ). В группе БПШ пик секреции ИРИ коррелировал с пиком секреции ГПП-1 на 30-ой минуте ОГТТ ($r = 0,653$, $p = 0,013$).

Таблица 29. Уровень ГПП-1 в ходе ОГТТ и площадь под кривой ГПП-1 (AUC ГПП-1) в 3 обследованных группах.

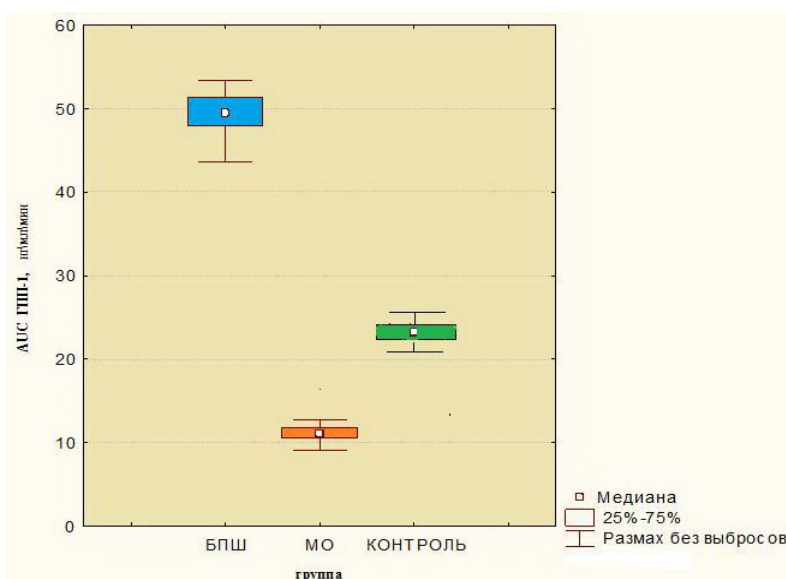
Показатель (Me, [25; 75])	1-я группа (МО)	2-я группа (БПШ)	3-я группа (контроль)
ГПП-1 нг/мл 0 мин	0,08 [0,05; 0,09]	0,224 [0,215; 0,231]	0,156 [0,153; 0,161]
ГПП-1 нг/мл 30 мин	0,12 [0,1; 0,14]	0,63 [0,61; 0,65]	0,283 [0,278; 0,289]
ГПП-1 нг/мл 60 мин	0,09 [0,07; 0,11]	0,437 [0,419; 0,471]	0,18 [0,171; 0,187]
ГПП-1 нг/мл 120 мин	0,08 [0,06; 0,1]	0,243 [0,221; 0,26]	0,155 [0,149; 0,16]
AUC ГПП-1	11,17 [10,56; 11,83]	49,56 [48,03; 51,37]	23,33 [22,8; 23,76]

Рисунок 35. Динамика концентрации ГПП-1 в ходе ОГТТ в 3 обследованных группах.



Площадь под кривой концентрации ГПП-1 (AUC ГПП-1) у оперированных пациентов была очевидно выше ($p=0,043$) (Рисунок 36). Проведение корреляционного анализа показало наличие взаимосвязи между AUC ГПП-1 и AUC ИРИ ($r = 0,215$, $p = 0,025$).

Рисунок 36. Площади под кривой концентрации ГПП-1 в ходе ОГТТ в 3 обследованных группах.



Нам не удалось обнаружить корреляционной взаимосвязи между секрецией ГПП-1 и уровнем глюкозы. Самая высокая суммарная секреция ГПП-1 и ИРИ (AUC ГПП-1 и AUC ИРИ) в ходе ОГТТ была отмечена у 4 пациентов с гипогликемиями из хирургической группы. Небольшое число этих пациентов ограничило возможность сравнить эти показатели с показателями пациентов без гипогликемии с помощью статистических методов.

4.2.4. Секреция ГИП

Результаты определения сывороточной концентрации ГИП в ходе ОГТТ в 3 группах пациентов представлены в Таблице 30.

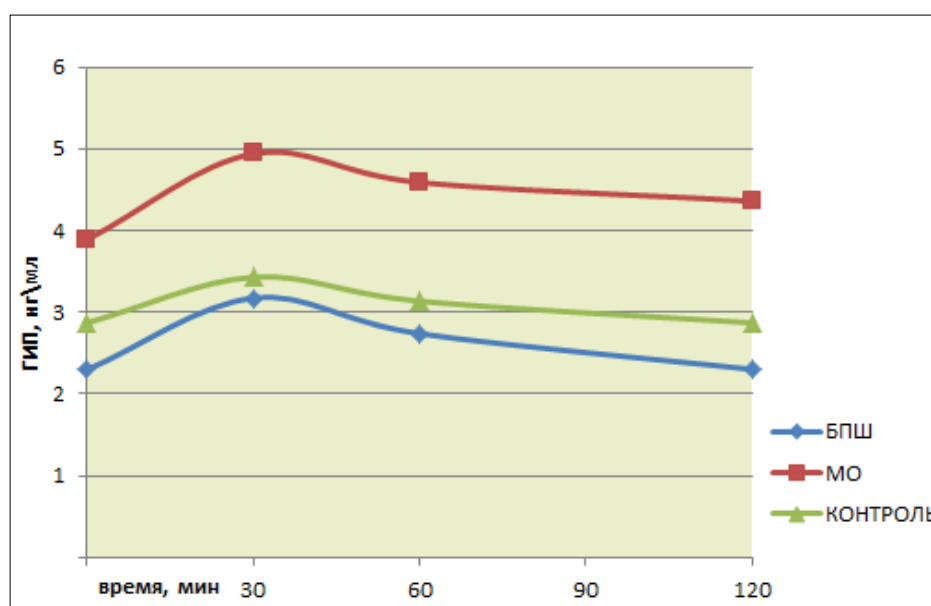
Таблица 30. Значения концентрации ГИП в ходе ОГТТ в 3 обследованных группах.

Показатель (М _ы , [25; 75])	1-я группа (МО)	2-я группа (БПШ)	3-я группа (контроль)
ГИП нг/мл 0 мин	3,92 [3,67; 4,1]	2,296 [2,1; 2,4]	2,9 [2,79; 3,0]
ГИП нг/мл 30 мин	4,94 [4,6; 5,23]	3,171 [3,1; 3,3]	3,465 [3,29; 3,6]
ГИП нг/мл 60 мин	4,63 [4,44; 4,79]	2,7 [2,6; 2,8]	3,154 [2,98; 3,33]
ГИП нг/мл 120 мин	4,41 [4,0; 4,6]	2,297 [2,1; 2,41]	2,88 [2,79; 3,0]
AUC ГИП	548,63 [505,8; 571,05]	318,0 [304,5; 334,5]	374,1 [358,3; 393,4]

По сравнению с оперированными пациентами и лицами из группы контроля в группе больных МО базальная концентрация ГИП (3,92 нг/мл) была значимо выше ($p=0,027$). У пациентов, перенесших БПШ (группа 2),

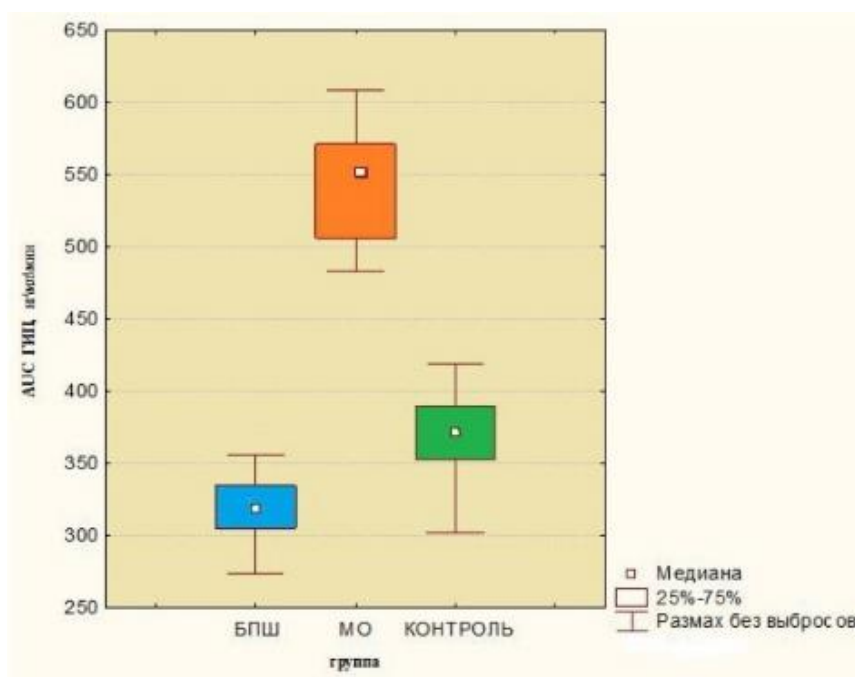
значения ГИП натощак были наименьшими. Во всех группах пиковое повышение уровня ГИП наблюдалось на 30-ой минуте ОГТТ с последующим его снижением к 120-ой минуте теста (Рисунок 37). У пациентов с МО концентрация ГИП во всех исследуемых точках превосходила соответствующие значения, полученные в двух других группах.

Рисунок 37. Динамика концентрации ГИП в ходе ОГТТ в 3 обследованных группах.



Был произведен расчет площади под кривой концентрации ГИП (AUC ГИП) в ходе ОГТТ (Рисунок 38). Сравнение этого параметра в 3 обследованных группах подтвердило статистически значимое повышение продукции ГИП у лиц, страдающих морбидным ожирением ($p=0,041$).

Рисунок 38. Площади под кривой концентрации ГИП в ходе ОГТТ в 3 обследованных группах.



4.2.5. Секретция глюкагона

Результаты определения концентрации глюкагона в ходе проведения ОГТТ представлены в Таблице 31.

Таблица 31. Значения концентрации глюкагона в 3 обследованных группах в ходе ОГТТ.

Показатель (Me, [25; 75])	1-я группа (МО)	2-я группа (БПШ)	3-я группа (контроль)
Глюкагон (нг/мл) 0 мин	0,25 [0,24; 0,27]	0,182 [0,174; 0,187]	0,166 [0,161; 0,168]
Глюкагон (нг/мл) 30 мин	0,23 [0,21; 0,25]	0,08 [0,078; 0,082]	0,053 [0,051; 0,061]
Глюкагон (нг/мл) 60 мин	0,23 [0,22; 0,25]	0,116 [0,114; 0,12]	0,105 [0,096; 0,121]
Глюкагон (нг/мл) 120 мин	0,23 [0,21; 0,25]	0,15 [0,14; 0,151]	0,12 [0,117; 0,127]
AUC глюкагона	28,05 [26,1; 30,0]	14,82 [14,34; 15,18]	12,49 [11,97; 13,09]

По характеру секреции глюкагона в ходе ОГТТ группа пациентов, страдающих МО, отличалась от двух других групп. При МО была выявлена

базальная гиперглюкагонемия ($p=0,013$). Кроме того, в этой группе во всех контрольных точках уровень глюкагона был выше, чем у оперированных пациентов и здоровых добровольцев (Рисунок 39). Базальные концентрации глюкагона в группе бариатрических пациентов и в контрольной группе значимо не отличались.

В ходе проведения ОГТТ у пациентов, перенесших БПШ, и у пациентов контрольной группы на 30-ой минуте отмечалось снижение уровня глюкагона по сравнению с базальным. В дальнейшем наблюдалось постепенное увеличение его концентрации к 120-ой минуте (0,15 нг/мл и 0,12 нг/мл соответственно). В группе МО, уровень глюкагона оставался практически неизменным. Незначительное снижения концентрации глюкагона по сравнению с базальным на 30-ой минуте ОГТТ не было статистически значимым ($p=0,076$) (Рисунок 39).

Рисунок 39. Динамика концентрации глюкагона в ходе ОГТТ в 3 обследованных группах.

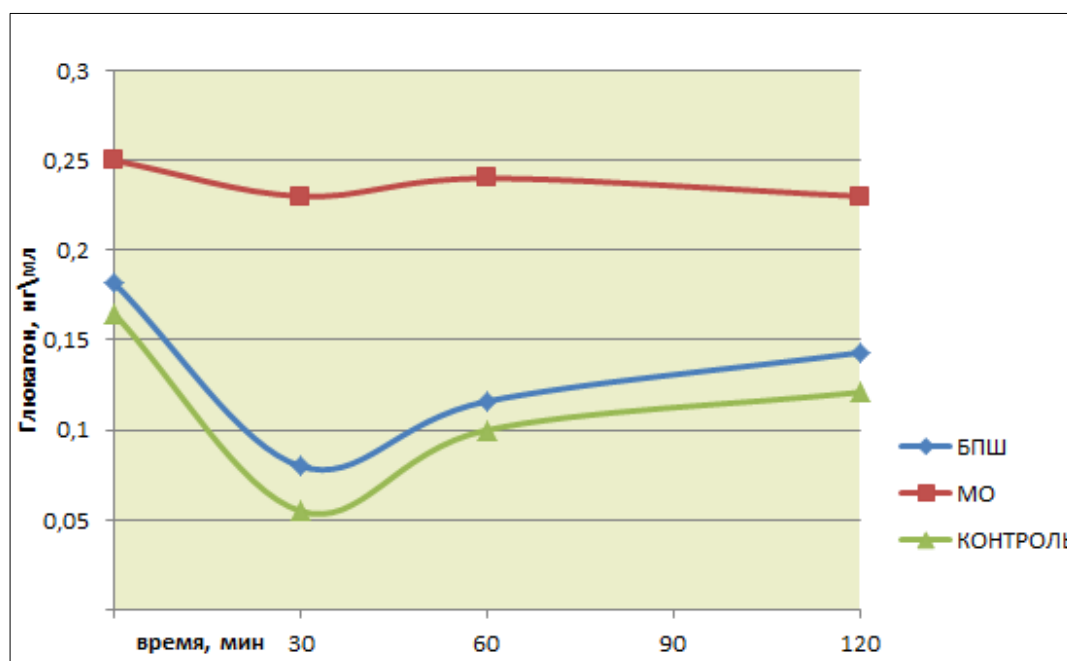
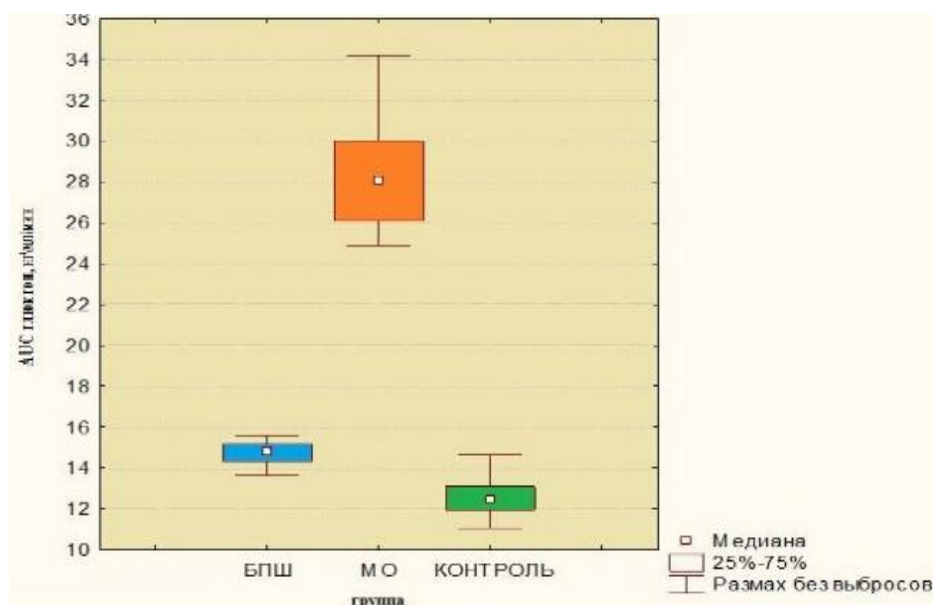


Рисунок 40. Площади под кривой концентрации глюкагона в ходе ОГТТ в 3 обследованных группах.



Сравнение площадей под кривой концентрации глюкагона (AUC глюкагона) (Рисунок 40) позволило подтвердить, что в группе пациентов, страдающих МО секреция глюкагона была максимальной ($p = 0,003$).

В нашем исследовании не удалось установить корреляционных взаимосвязей между ИМТ и уровнями глюкагона, ИРИ, ГПП-1 и ГИП ни в одной из 3 групп пациентов. Стоит отметить, что гиперглюкагонемия в сочетании с повышением уровня ГИП и снижением секреции ГПП-1 были особенно выражены у лиц с предиабетом, диагностированным при проведении ОГТТ.

Заключение

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно заключить, что при МО имеют место гиперинсулинемия, гиперглюкагонемия, повышенная продукция ГИП-1, а также снижение секреции ГПП-1, ассоциированные с высокой частотой нарушений углеводного обмена.

Мы получили данные, подтверждающие, что влияние шунтирующих бариатрических операций, в частности, операции БПШ, на углеводный обмен

сохраняются длительно. Особенности регуляции углеводного обмена в отдаленном периоде после проведения БПШ являются:

- повышение базальной и стимулированной секреции ГПП-1
- повышение пиковой стимулированной концентрации ИРИ
- риск возникновения постпрандиальной гипогликемии

Глава 5

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *TPH2*, *SERT*, *GNB3*, *NET* И КЛИНИЧЕСКИЕ
ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ СИБУТРАМИНОМ**

5.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Задачами первого этапа работы по оценке влияния полиморфизмов генов *SERT*, *NET*, *TPH2* и *GNB3* на результаты лечения ожирения сибутрамином были формирование двух групп пациентов для последующего проведения генетических исследований, а также оценка пищевого поведения и определение клинических и лабораторных показателей. Всего в исследование вошли 118 пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте от 18 до 65 лет, соответствующие критериям включения/исключения, определенным на этапе планирования. Клинические и антропометрические данные всей когорты пациентов представлены в Таблице 32.

Таблица 32. Клинические и антропометрические характеристики когорты пациентов (n=118), включенных в исследование по оценке результатов лечения сибутрамином.

	Всего	Мужчины	Женщины
Число пациентов (n)	118	32	86
Возраст*	43 [32; 55]	45 [32; 61]	43 [31; 54]
Масса тела (кг)*	98,0 [88; 105]	103,5 [94; 120]	96,0 [86; 104]
ИМТ (кг/м ²)*	36,3 [31,3; 39,6]	32,4 [31,0; 39,7]	37,1 [32,3; 39,6]
Ожирение 1 степени	56 (47,5%)	19	37
Ожирение 2 степени	62 (52,5%)	13	49

* данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me, [25; 75])

Таблица 33. Клинические и лабораторные характеристики двух групп пациентов до начала лечения сибутрамином.

Параметр Ме, [25; 75]	Группа 1 «Неудовлетворительный результат терапии» (n=52)	Группа 2 «Удовлетворительный результат терапии» (n=66)	p
Пол (м/ж)	13/39	19/47	0,802*
Возраст	45,5 [31,5; 55]	43 [32; 55]	0,985**
Масса тела (кг)	100,5 [93; 110]	96,5 [85; 104]	0,044**
ИМТ (кг/м ²)	38,5 [33,3; 39,7]	33,1 [31,2; 39,2]	0,026**
САД (мм рт.ст.)	128 [120; 140]	125 [120; 130]	0,266**
ДАД (мм рт.ст.)	80 [70; 85]	78 [0; 80]	0,056**
ЧСС (уд/мин)	71 [68; 79]	68 [65; 70]	0,001**
ХС (ммоль/л)	5,35 [4,57; 5,97]	5,24 [4,4; 5,93]	0,664**
ЛПНП (ммоль/л)	3,3 [2,67; 3,92]	3,17 [2,7; 3,6]	0,179**
ТГ (ммоль/л)	1,66 [1,11; 2,44]	1,9 [1,27; 2,3]	0,237**
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 [0,92; 1,27]	1,21 [0,97; 1,34]	0,108**
АЛТ (Ед/л)	25,0 [19; 41,5]	24,0 [18; 34]	0,329**
АСТ (Ед/л)	24,0 [18; 33]	22,0 [18; 29]	0,306**
Глюкоза (ммоль/л)	5,2 [4,7; 6,2]	5,5 [4,9; 6,2]	0,359**
ИРИ (мкЕд/л)	25 [18,7; 34]	23,5 [17; 34]	0,515**

* χ^2 с поправкой Йетса

** тест Манна-Уитни

Основным критерием, использованным при формировании двух групп пациентов, было достижение или недостижение снижения массы тела на 5% от исходной за 3 месяца терапии ожирения сибутрамином. По истечении 3 месяцев лечения и формирования двух групп пациентов с учетом результатов терапии, исходные данные были проанализированы ретроспективно.

Исходные клинические и лабораторные характеристики двух образованных групп до начала лечения представлены в Таблице 33.

Группа 1 («Неудовлетворительный результат терапии») и Группа 2 («Удовлетворительный результат терапии») были сопоставимы по основным характеристикам. Нельзя не отметить, что между группами имелись различия по массе тела, ИМТ и ЧСС (Таблица). Основной задачей этой части работы был поиск клинических и генетических критериев персонализации терапии сибутрамином, поэтому дизайн исследования предусматривал формирование второй группы («Удовлетворительный результат терапии») путем попарного подбора. При включении пациентов в эту группу соблюдалось условие, что исходный ИМТ мог отличаться от ИМТ пациента первой группы не более, чем на $0,5 \text{ кг/м}^2$. Очевидно, была допущена системная ошибка и группу «Удовлетворительный результат терапии» вошли пациенты с более низкой массой тела. Кроме того, в этой группе оказалось больше пациентов: еще 14 пациентов были включены, чтобы сохранить соотношение между числом мужчин и женщин. Поскольку основным критерием при формировании групп было снижение массы тела, выраженное процентах от исходной, а основной задачей исследования – оценка взаимосвязей полиморфизмов генов с результатами лечения, различие между группами по ИМТ не является серьезным ограничением при интерпретации результатов.

Мониторинг нежелательных явлений (НЯ) проводился в течение 3 месяцев, когда пациенты получали лечение сибутрамином. Частота НЯ составила 11,9%: зарегистрировано 14 случаев на 118 пациентов. Увеличение ЧСС более чем на 10 ударов в минуту, отмечалось у 6 пациентов. В 5 из этих 6 случаев повышение ЧСС было отмечено на следующем визите после увеличения дозы сибутрамина с 10 мг до 15 мг. Также при увеличении дозы препарата с 10 мг до 15 мг у трех пациентов наблюдалось повышение САД более чем на 10 мм рт. ст. Как повышение САД, так и повышение ЧСС, фиксировались однократно и не требовали отмены проводимой терапии. Среди побочных эффектов, не связанных с влиянием сибутрамина на

сердечно-сосудистую систему, были отмечены следующие: бессонница - у 5 пациентов, тошнота – в 3 случаях, у 1 пациента - сухость во рту. Все зарегистрированные НЯ были расценены как незначительные, лечение сибутрамином было продолжено.

Таким образом, среди 118 пациентов, принявших участие в исследовании, не было зарегистрировано серьезных НЯ, послуживших основанием для отмены проводимой терапии.

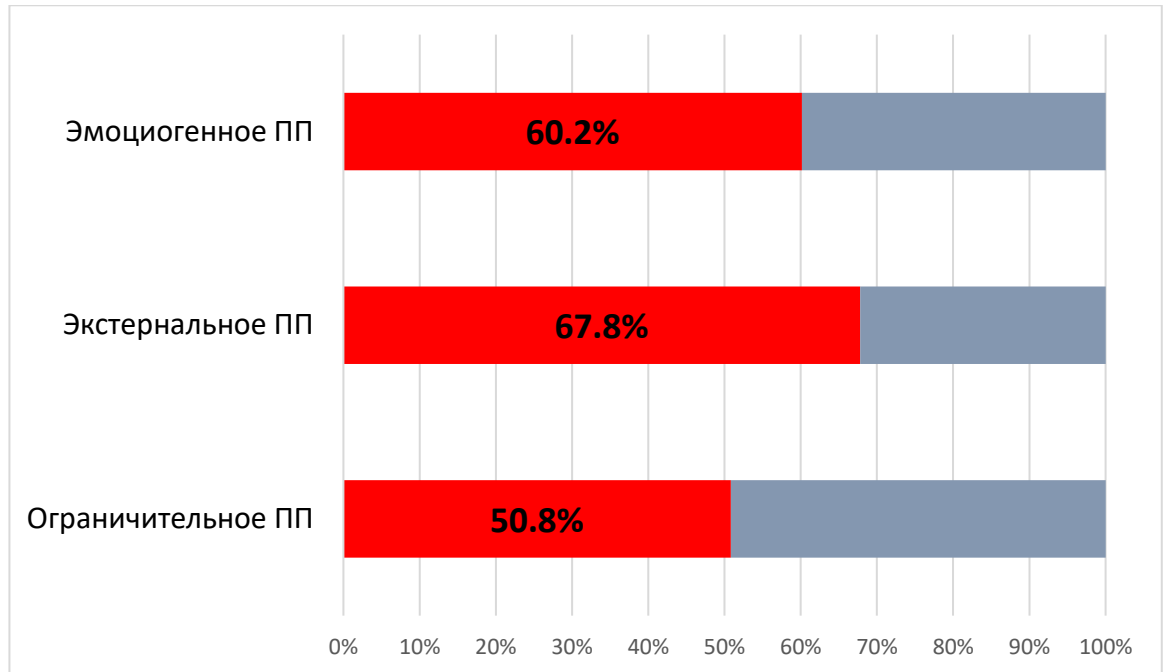
5.2. Оценка пищевого поведения

Пищевое поведение тесно связано с изменением уровней нейромедиаторов в гипоталамусе, а при ожирении те или иные нарушения пищевого поведения диагностируются у подавляющего большинства пациентов [308, 309]. Клиническим следствием снижения обратного захвата серотонина и норадреналина в гипоталамических центрах, регулирующих энергетический гомеостаз, является снижение аппетита, поэтому до начала терапии сибутрамином было проведено анкетирование всех пациентов с целью диагностики типов нарушения пищевого поведения. В дальнейшем полученные данные были использованы для оценки взаимосвязи с изучаемыми полиморфизмами.

С помощью опросника DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) была проведена оценка по трем шкалам, характеризующим основные типы нарушений пищевого поведения, результаты представлены в виде диаграммы (Рисунок 41). У части пациентов встречалось сразу несколько типов нарушений пищевого поведения. Экстернальный и эмоциогенный типы пищевого поведения у пациентов обследованной группы были выражены примерно в одинаковой степени: 2,4 [1,7; 3,1] балла и 1,8 [1,15; 2,46] балла соответственно, значения медиан оценки по этим шкалам соответствовали верхней границе нормы. В обследованной когорте медиана оценки по шкале

ограничительного пищевого поведения составила 2,15 [1,6; 3,1] балла при норме до 2,4 баллов.

Рисунок 41. Частота различных типов нарушений пищевого поведения в когорте пациентов, включенных в исследование (n=118), по данным опросника DEBQ.



После формирования двух групп пациентов (в зависимости от клинических результатов лечения ожирения) результаты тестирования были проанализированы повторно – отдельно для каждой группы (Таблица 34). Статистически значимых различий между группами пациентов по нарушениям пищевого поведения и шкале депрессии выявлено не было.

Таблица 34. Результаты оценки типов пищевого поведения в группах «Удовлетворительный результат терапии» и «Неудовлетворительный результат терапии».

Баллы (Me, [25; 75])	Группа 1 «Неудовлетворительный результат терапии» (n=66)	Группа 2 «Удовлетворительный результат терапии» (n=52)	p*
Экстернальный тип ПП	2,4 [1,8; 3,0]	2,2 [1,5; 3,25]	0,348**
Эмоциогенный тип ПП	1,88 [1,15; 2,46]	1,85 [1,19; 2,5]	0,831**
Ограничительный тип ПП	2,0 [1,5; 3,0]	2,65 [1,75; 3,5]	0,08**

* χ^2 с поправкой Йетса

** тест Манна-Уитни

5.3. Динамика массы тела на фоне терапии сибутрамином

Динамика массы тела в группах «Удовлетворительный результат терапии» и «Неудовлетворительный результат терапии» была статистически значимой (Таблицы 35, 36) несмотря на то, что согласно дизайну исследования, в первой группе пациенты не достигли целевого клинического показателя. На Рисунках 42 и 43 представлены изменения массы тела и ИМТ на фоне лечения в обеих группах.

Таблица 35. Масса тела и ИМТ пациентов группы «Неудовлетворительный результат терапии» исходно и через 3 месяца лечения (n=52).

Me, [25; 75]	Исходно	Через 3 месяца	p*
Масса тела (кг)	100,5 [93; 110]	98,0 [90; 107]	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	38,5 [33,3; 39,7]	37,3 [32,3; 38,6]	<0,001

*тест Уилкоксона

Таблица 36. Масса тела и ИМТ пациентов группы «Удовлетворительный результат терапии» исходно и через 3 месяца лечения (n=66).

Me, [25; 75]	Исходно	Через 3 месяца	p*
Масса тела (кг)	96,5 [85; 104]	85,5 [77; 92]	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	33,1 [31,2; 39,2]	30,1 [28,7; 34,6]	<0,001

*тест Уилкоксона

Рисунок. Динамика ИМТ в двух группах на фоне терапии сибутрамином.

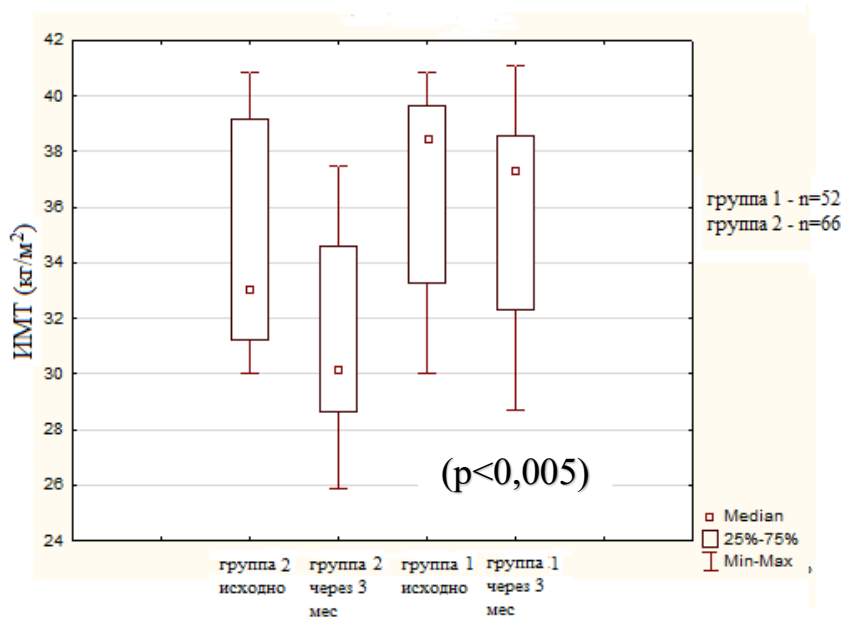
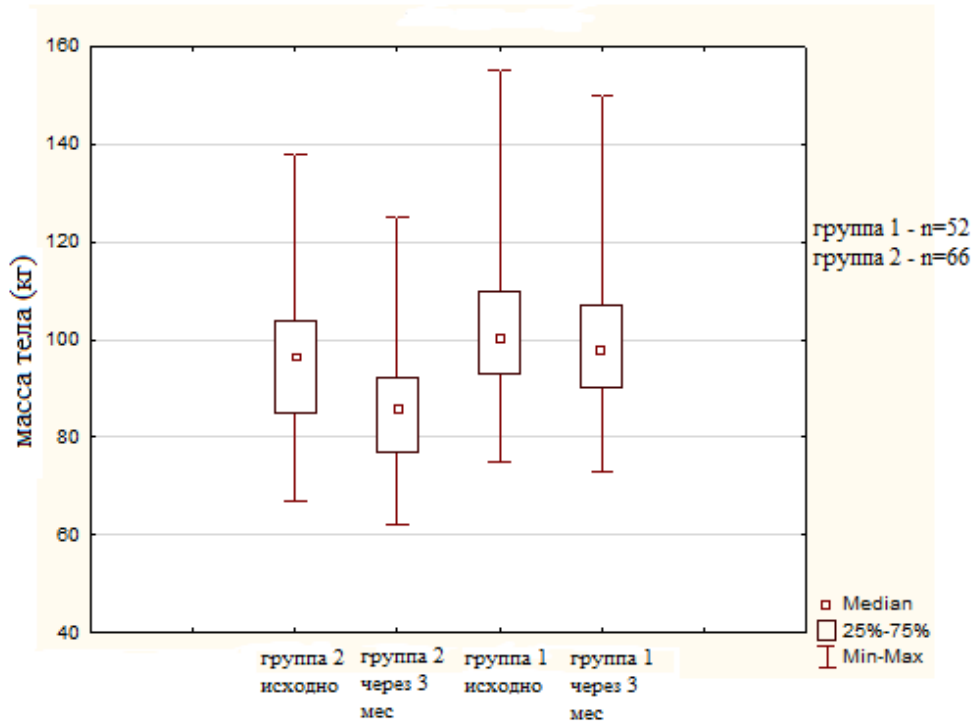


Рисунок 43. Динамика массы тела в двух группах на фоне терапии сибутрамином.



В первой группе медиана снижения массы тела составила 3 кг, во второй группе – 9 кг. В группе «Неудовлетворительный результат терапии» медиана снижения ИМТ составила -1,03, в группе «Удовлетворительный результат терапии» -3,28. Статистический анализ подтвердил, что результаты лечения в двух группах, отличались не только по качественному признаку (достижение снижения массы тела на 5% от исходной) но и по количественным признакам (Таблица 37).

Таблица 37. Сравнение результатов лечения сибутрамином в двух группах пациентов.

Показатель Me, [25; 75]	1-ая группа «Неудовлетворительный результат терапии» (n=52)	2-ая группа «Удовлетворительный результат терапии» (n=66)	Уровень значимости p*
Снижение массы тела (кг)	-3 [-2,0; -3,0]	-9 [-6, -13]	<0.001
Снижение массы тела от исходной (%)	-2,73 [-2,05; -3,48]	-8,94 [-7,23; -12,99]	<0.001
Снижение ИМТ	-1,03 [-0,73; -1,24]	- 3,28 [-2,37; -4,24]	<0.001

**тест Манна-Уитни*

5.4. Динамика клинических и метаболических показателей на фоне терапии сибутрамином

Сравнительная характеристика биохимических показателей, АД и ЧСС в двух группах пациентов исходно и через 3 месяца, а также уровень значимости для повторных измерений представлены в Таблице 38.

Оценка взаимосвязей между динамикой метаболических показателей и клиническими результатами лечения ожирения не входила в число задач исследования, тем не менее данные, полученные через 3 месяца при повторном обследовании всей когорты пациентов, были проанализированы. Несмотря на принципиальное различие, существующее между 2 группами, объединение данных позволило выявить наличие слабой взаимосвязи между снижением массы тела и снижением уровня ТГ (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,27$; $p = 0,002$), а также между снижением массы тела и

повышением уровня ЛПВП (коэффициент корреляции Спирмена $r = -0,19$; $p = 0,035$). Достаточно короткий срок наблюдения и особенности дизайна исследования в полной мере объясняют этот результат.

Тем не менее, даже за 3 месяца лечения между двумя группами пациентов возникли различия в динамике состояния углеводного и липидного обмена. В группе «Удовлетворительный результат терапии» была достигнута положительная динамика практически по всем показателям, характеризующим метаболические нарушения, развивающиеся на фоне ожирения, в том числе, отмечалось снижение САД и ДАД. В группе «Неудовлетворительный результат терапии» статистически значимые изменения касались лишь ряда показателей, таких как ХС, ЛПНП, ЛПВП и концентрация ИРИ натощак.

Ни в одной, ни в другой группе не отмечалось принципиальной динамики уровня АД. В группе эффективного лечения уровень САД несколько снизился ($p=0,002$), хотя медиана уровня САД исходно и через 3 месяца составляла 125 [120; 130] мм рт. ст. В группе «неэффективного лечения» уровень САД существенно не изменился ($p>0,05$).

Мониторирование ЧСС является обязательным условием контроля безопасности терапии сибутрамином. Ни в первой, ни во второй группе пациентов с ожирением за 3 месяца лечения ЧСС практически не менялась ($p>0,05$).

Сравнительная динамика показателей обмена липидов за 3 месяца терапии в двух группах относительно исходного уровня представлена на Рисунке 44, медианы различий, полученных при повторном определении и уровни значимости изменений в Таблице 39.

Таблица 38. Клинические характеристики и лабораторные показатели в двух группах пациентов исходно и через 3 месяца терапии (* - тест Вилкоксона).

Показатель Me, [25; 75]	Группа «Неудовлетворительный результат терапии» (n=52)			Группа «Удовлетворительный результат терапии» (n=66)		
	Исходно	Через 3 мес. терапии	p*	Исходно	Через 3 мес. терапии	p*
САД (мм рт.ст.)	128 [120; 140]	130 [120; 137]	0,140	125 [120; 130]	125 [120; 130]	0,002
ДАД (мм рт.ст.)	80 [70; 85]	80 [72,5; 85]	0,977	78 [70; 80]	75 [70; 80]	0,002
ЧСС (уд/мин)	71 [68; 79]	73 [68; 78]	0,677	68 [65; 70]	66 [66; 70]	0,465
ХС (ммоль/л)	5,35 [4,57; 5,97]	5,02 [4,45; 5,75]	<0,001	5,24 [4,4; 5,93]	4,8 [4,1; 5,3]	<0,001
ЛПНП (ммоль/л)	3,3 [2,67; 3,92]	3,0 [2,33; 3,55]	<0,001	3,17 [2,7; 3,6]	2,62 [2,1; 3,0]	<0,001
ТГ (ммоль/л)	1,66 [1,11; 2,41]	1,4 [1,3; 2,14]	0,290	1,9 [1,27; 2,3]	1,4 [1,12; 1,9]	<0,001
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 [0,92; 1,27]	1,2 [1,01; 1,4]	0,003	1,21 [0,97; 1,34]	1,35 [1,2; 1,6]	<0,001
АЛТ (Ед/л)	25,0 [19; 41,5]	24,0 [18,5;33]	0,012	24,0 [18; 34]	22,0 [17; 27]	0,001
АСТ (Ед/л)	24,0 [18; 33]	24,0 [19; 29]	0,087	22,0 [18; 29]	21,5 [17; 24]	0,009
Глюкоза (ммоль/л)	5,2 [4,7; 6,2]	5,1 [4,8; 5,8]	0,273	5,5 [4,9; 6,2]	5,0 [4,6; 5,8]	<0,001
ИРИ (мкЕд/л)	25,0 [18,7; 34]	23,5 [19,5; 32]	0,001	23,5 [17; 34]	22,0 [17; 27]	<0,001

Рисунок 44. Сравнительная динамика показателей липидного обмена в 2 группах за 3 месяца терапии сибутрамином.

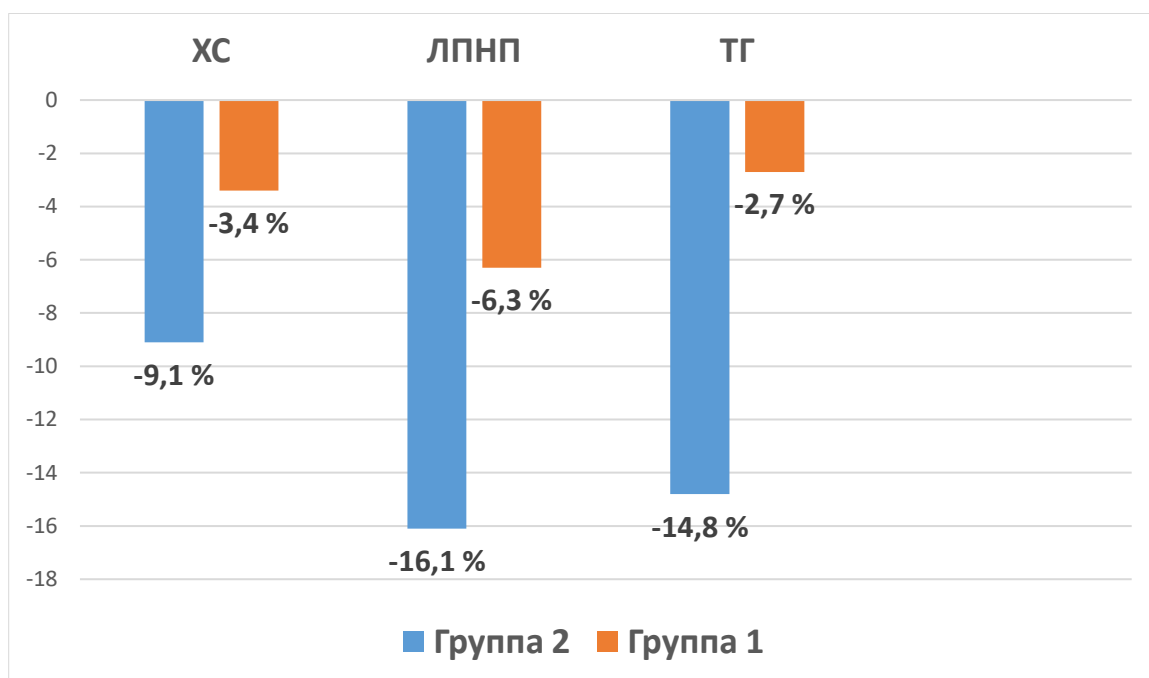


Таблица 39. Изменение показателей липидного обмена и уровень значимости при анализе повторных измерений в двух группах за 3 месяца терапии сибутрамином.

	Группа «Неудовлетворительный результат терапии» (n=52)	p*	Группа «Удовлетворительный результат терапии» (n=66)	p*
Δ ХС (ммоль/л)	-0,18 [-0,45; -0,04]	<0,001	-0,47 [-0,9; -0,1]	<0,001
Δ ЛПНП (ммоль/л)	-0,2 [-0,4; -0,09]	<0,001	-0,49 [-0,84; -0,24]	<0,001
Δ ЛПВП (ммоль/л)	0,11 [-0,06; 0,23]	0,003	0,19 [0,09; 0,31]	<0,001
Δ ТГ (ммоль/л)	-0,06 [-0,26; 0,2]	>0,05	-0,28 [-0,64; -0,11]	<0,001

На фоне снижения массы тела в обеих группах имела место положительная динамика показателей углеводного обмена (Таблица 40). В группе «Удовлетворительный результат терапии» отмечалось снижение уровня глюкозы и ИРИ натошак.). В группе «Неудовлетворительный результат терапии» статистически значимым ($p < 0,05$) было только снижение базального уровня ИРИ.

Кроме того, снижение массы тела на фоне терапии сибутрамином сопровождалось снижением уровня аминотрансфераз, характеризующих метаболическую функцию печени. В группе «Удовлетворительный результат терапии» отмечалось статистически значимое снижение АЛТ (на 5,9%) и АСТ (на 2,2%) ($p < 0,05$). В группе «Неудовлетворительный результат терапии» через 3 месяца также отмечалось снижение аминотрансфераз: статистически значимое снижение уровня АЛТ ($p < 0,05$), и снижение АСТ, которое составило 4,6%, но не было статистически значимым ($p = 0,087$).

Таблица 40. Изменение показателей углеводного обмена и уровень значимости при анализе повторных измерений в двух группах за 3 месяца терапии сибутрамином.

	Группа «Неудовлетворительный результат терапии» (n=52)	p*	Группа «Удовлетворительный результат терапии» (n=66)	p*
Δ глюкоза натошак (ммоль/л)	-0,01 [-0,26; 0,17]	>0,05	-0,27 [-0,46; -0,12]	<0,05
Δ ИРИ (мкЕд/л)	-2,0 [-6,2; 1,0]	<0,05	-2,5 [-8,0; 0,01]	<0,05

Таким образом, терапия сибутрамином в течение 3 месяцев сопровождалась улучшением метаболических показателей. Динамика показателей углеводного и липидного обмена зависела от степени снижения массы тела. На фоне снижения

массы тела более чем на 5% (группа «Удовлетворительный результат терапии») отмечалась положительная динамика уровней САД и ДАД, показателей липидного обмена, углеводного обмена и уровня аминотрансфераз. У пациентов, снизивших массу тела за 3 месяца лечения менее чем на 5% (группа «Неудовлетворительный результат терапии»), также отмечалась положительная динамика ряда показателей (уровень ХС, ЛПНП, ЛПВП, АЛТ, базальная концентрация ИРИ), но менее выраженная.

5.5. Влияние генетических факторов на результаты терапии ожирения сибутрамином

Данные отечественных и зарубежных научных публикаций свидетельствуют, что примерно у 10% пациентов, получавших сибутрамин не менее 3 месяцев, терапия оказывается неэффективной [296, 303-305]. Задачей нашего исследования был поиск маркеров, позволяющих прогнозировать результаты лечения. Фармакогенетика - одно из наиболее перспективных направлений персонализированной медицины, поэтому на втором этапе работы было проведено определение полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме нейромедиаторов в ЦНС. Для этой цели были отобраны ген триптофангидроксилазы, изоформа, экспрессируемая в ЦНС (*TPH2*), ген серотонинового транспортера (*SERT*), ген β -3 субъединицы G-белка (*GNB3*) и ген транспортера норадреналина (*NET*). Выбор генов-кандидатов основывался на имеющихся в научной литературе сведениях о фармакодинамике и фармакокинетике сибутрамина, а также на результатах фармакогенетических исследований, проведенных ранее.

5.5.1. Результаты генотипирования

Данные о распределении частот встречаемости полиморфизмов rs5443, 5'-HTTLPR, rs4570625 и rs28386840 изучаемых генов-кандидатов в двух группах

пациентов («Удовлетворительный результат терапии» и «Неудовлетворительный результат терапии») представлены на Рисунках 45-48.

Рисунок 45. Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера C825T (rs5443) гена *GNB3* в двух группах пациентов.

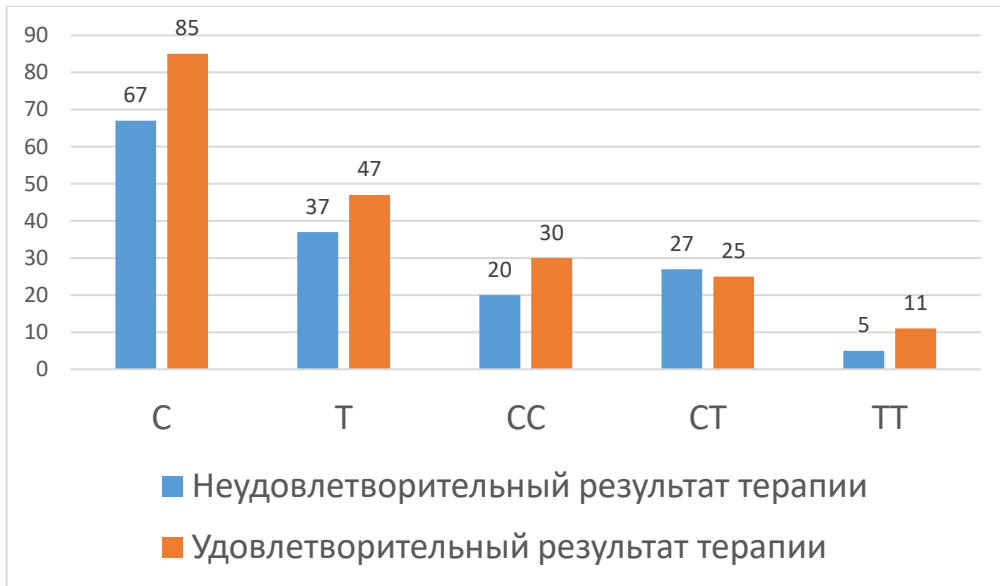


Рисунок 46. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма 5'-HTTLPR гена *SERT* в двух группах пациентов.

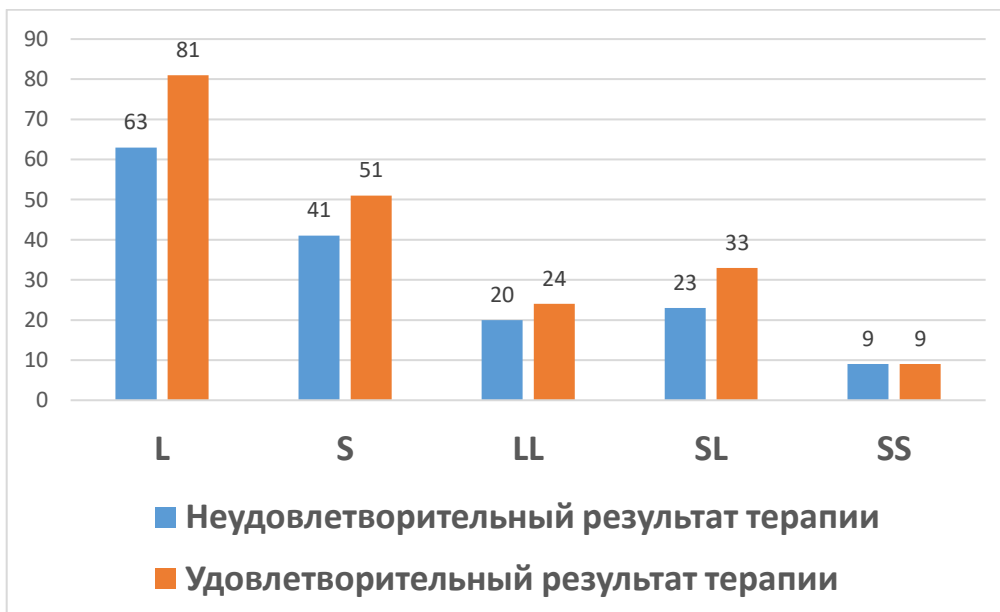


Рисунок 47. Распределение аллелей и генотипов однонуклеотидного полиморфизма 703(G/T) (rs4570625) гена *TPH2* в двух группах пациентов.

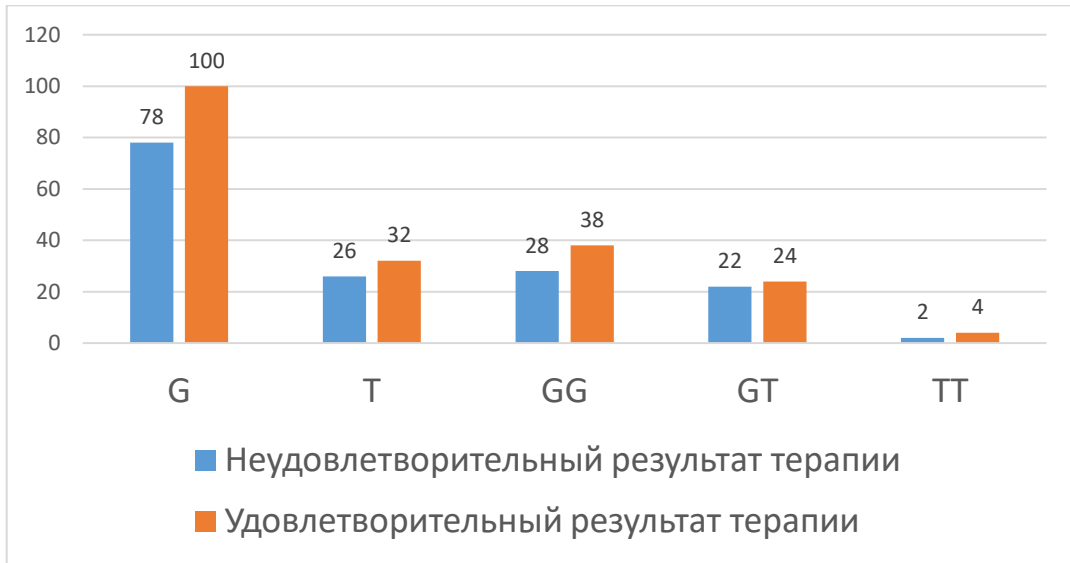
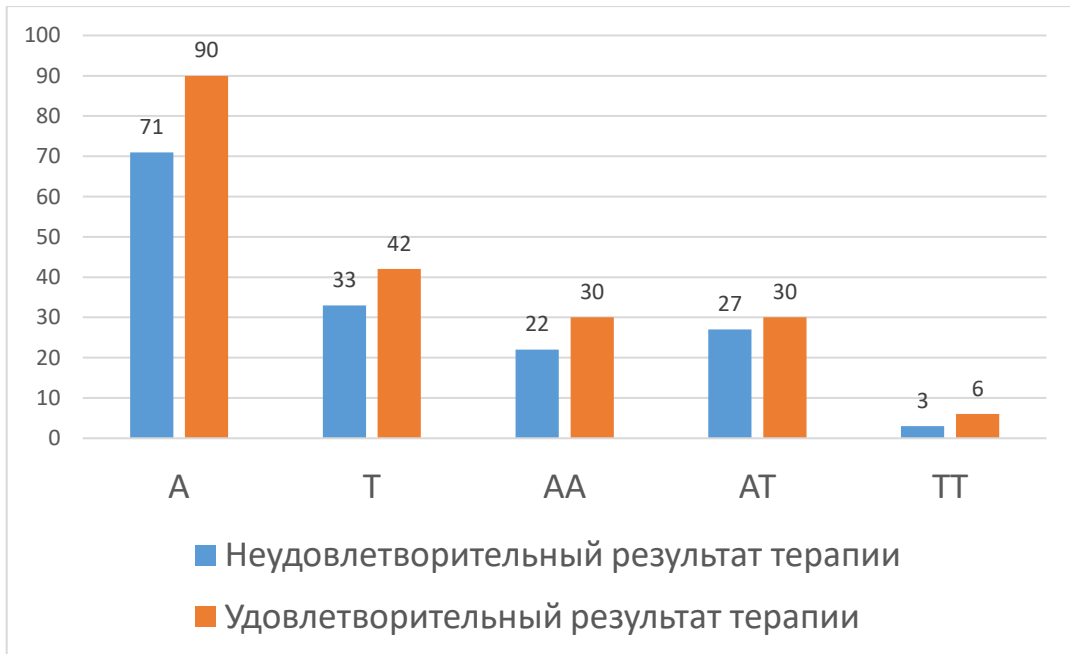


Рисунок 48. Распределение аллелей и генотипов однонуклеотидного полиморфизма 3081(A/T) (rs28386840) гена *NET* в двух группах пациентов.



Для ответа на вопрос о том, ассоциированы ли изучаемые нами генетические полиморфизмы с результатами лечения ожирения сибутрамином, мы провели сравнение частот встречаемости данных маркеров в группах пациентов достигших клинически значимого снижения массы тела и не достигших клинически значимого снижения массы тела на фоне терапии (Таблицы 41-44).

Таблица 41. Частоты аллелей и генотипов гена *GNB3* в группах «Неудовлетворительный результат терапии» и «Удовлетворительный результат терапии».

Генетический маркер	«Неудовлетворительный результат терапии» (n=52)	«Удовлетворительный результат терапии» (n=66)	p*
Аллель С	0,635	0,545	0,17
Аллель Т	0,365	0,455	
Генотип СС	0,385	0,379	0,05
Генотип СТ	0,5	0,333	
Генотип ТТ	0,115	0,288	

* χ^2

Таблица 42. Частоты аллелей и генотипов полиморфизма 5'-HTTLPR гена *SERT* в группах «Неудовлетворительный результат терапии» и «Удовлетворительный результат терапии».

Генетический маркер	«Неудовлетворительный результат терапии» (n=52)	«Удовлетворительный результат терапии» (n=66)	p*
Аллель S	0,394	0,386	0,90
Аллель L	0,606	0,614	
Генотип SS	0,173	0,136	0,78
Генотип SL	0,442	0,50	
Генотип LL	0,385	0,364	

* χ^2

Таблица 43. Частоты аллелей и генотипов гена *TPH2* в группах «Неудовлетворительный результат терапии» и «Удовлетворительный результат терапии».

Генетический маркер	«Неудовлетворительный результат терапии» (n=52)	«Удовлетворительный результат терапии» (n=66)	p*
Аллель G	0,75	0,758	0,89
Аллель T	0,25	0,242	
Генотип GG	0,538	0,576	0,73
Генотип GT	0,423	0,364	
Генотип TT	0,038	0,061	

* χ^2

Таблица 44. Частоты аллелей и генотипов гена *NET* в группах «Неудовлетворительный результат терапии» и «Удовлетворительный результат терапии».

Генетический маркер	«Неудовлетворительный результат терапии» (n=52)	«Удовлетворительный результат терапии» (n=66)	p*
Аллель A	0,683	0,682	0,99
Аллель T	0,317	0,318	
Генотип AA	0,423	0,455	0,69
Генотип AT	0,519	0,455	
Генотип TT	0,058	0,091	

* χ^2

Как видно из результатов, представленных на диаграммах и в таблицах, различия в частотах аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов в двух сравниваемых группах отсутствовали.

Распределения аллелей и генотипов, полученные при генотипировании каждого из исследуемых генов, были протестированы на соответствие равновесию

Харди-Вайнберга (Таблица 45). В ходе проверки было обнаружено несоответствие распределения аллелей С и Т гена *GNB3* данной математической модели, что было принято во внимание в дальнейшем при формировании статистических гипотез.

Таблица 45. Уровень значимости p при проверке результатов генотипирования на соответствие равновесию Харди-Вайнберга.

Исследуемые гены	«Неудовлетворительный результат терапии» (n=52)	«Удовлетворительный результат терапии» (n=66)
<i>TPH2</i>	0,36	0,94
<i>SERT</i>	0,59	0,66
<i>NET</i>	0,15	0,7
<i>GNB3</i>	0,57	0,008

5.5.2. Оценка ассоциации полиморфизмов генов *SERT*, *NET*, *GNB3* и *TPH2* с результатами терапии сибутрамином

При описании дизайна исследования уже упоминалось, что достижение клинически значимого снижения массы тела за 3 месяца терапии ($\geq 5\%$) послужило основным критерием при формировании 2 групп пациентов. В то же время, внутри каждой группы результаты лечения варьировали в достаточно широких пределах. Минимум и максимум потери массы тела в группе «Удовлетворительный результат терапии» составили 5,1% и 28%. В группе «Неудовлетворительный результат терапии» размах был меньше, однако, были пациенты, которые потеряли 4,6% исходного веса, и пациенты, которые совсем не похудели. В этой связи мы провели статистический анализ для определения наличия взаимосвязи между генотипами и динамикой массы тела на фоне лечения сибутрамином во всей выборке. Результаты анализа представлены в Таблице 46.

Таблица 46. Динамика массы тела и носительство различных вариантов генотипов *SERT*, *NET*, *GNB3*, *TPH2*.

	Уровень значимости p *			
	GNB3	NET	SERT	TPH2
Снижение массы тела (кг)	0,038	0,780	0,6	0,950
Снижение массы тела (%)	0,070	0,740	0,75	0,980
Снижение ИМТ	0,066	0,760	0,74	1,000

**тест Краскела-Уоллиса*

Таким образом, оценка всей выборки пациентов дала возможность выделить один ген из 4 генов-кандидатов. Как показано в Таблице 46, у носителей различных генотипов *GNB3* динамика массы тела на фоне терапии сибутрамином статистически значимо различалась.

С учетом полученных данных мы провели оценку динамики массы тела и ИМТ в изучаемой выборке пациентов в зависимости от генотипа *GNB3* (Таблица 47).

Таблица 47. Снижение массы тела и ИМТ у пациентов с различными генотипами полиморфного маркера rs5443 гена *GNB3* (Me, [25; 75]).

Генотип	ТТ (n=25)	СТ (n=48)	СС (n=45)	p*
Снижение массы тела (кг)	-8 [-12; -5]	-4 [-9; -3]	-5 [-8; -3]	0,038
Снижение массы тела (%)	-8,24 [-10,34; -6,12]	-4,2 [-8,5; -2,59]	-5,88 [-8,75; 3,48]	0,071
Снижение ИМТ	-2,99 [-4,04; -1,92]	-1,38 [-3,24; -0,94]	-1,86 [-3,13; -1,17]	0,066

**критерий Краскела-Уоллиса*

Применительно к нашей группе не могла использоваться мультипликативная модель наследования (оценка аллелей), поскольку одна из групп не соответствовала равновесию Харди-Вайнберга. Мы сопоставили клинические результаты с генотипами *GNB3*.

При попарном сравнении генотипов полиморфного маркера гена *GNB3* статистически значимые различия по результатам лечения были получены между носителями генотипа ТТ и носителями с генотипа СТ (Таблица 47).

Таблица 48. Уровень значимости изменения массы тела и ИМТ у пациентов с различными генотипами полиморфного маркера rs5443 гена *GNB3*.

Генотип <i>GNB3</i>	Снижение массы тела (кг)	Снижение массы тела (%)	Снижение ИМТ
	значение p*		
СС и СТ	0,278	0,34	0,239
СС и ТТ	0,051	0,103	0,082
СТ и ТТ	0,02	0,028	0,038

*тест Манна-Уитни

Так как на фоне терапии сибутрамином большая потеря массы тела отмечена среди носителей генотипа ТТ в сравнении с носителями генотипа СТ, для дополнительной оценки была выбрана рецессивная модель наследования (Таблица 48).

Таблица 49. Динамика массы тела в группах пациентов с различными генотипами полиморфного маркера rs5443 гена *GNB3* (рецессивная модель наследования).

Генотип	ТТ (n=25)	СТ+СС (n=93)	p*
Снижение массы тела (кг)	-8 [-12; -5]	-5 [-8; -3]	0,018
Снижение массы тела (%)	-8,24 [-10,34; -6,12]	-5,1 [-8,75; -2,91]	0,034
Снижение ИМТ	-2,99 [-4,04; -1,92]	-1,73 [-3,16; -1,05]	0,036

*критерий Манна-Уитни

Таким образом, были выявлены значимые различия между группами пациентов с различными генотипами – носители генотипа ТТ статистически значимо больше снизили массу тела по сравнению с носителями генотипов СС+СТ, что в наибольшей степени соответствует рецессивной модели наследования.

Для трех других изучаемых полиморфных маркеров (5'-HTTLPR, rs4570625 и rs28386840) был проведен аналогичный статистический анализ. Сопоставление снижения массы тела на фоне терапии сибутрамином с генотипами свидетельствует об отсутствии ассоциации данных полиморфизмов с результатами лечения. Уровни значимости, полученные при сравнении результатов лечения у носителей различных генотипов *SERT*, *NET* и *TPH2* представлены в Таблице 49.

Таблица 50. Сравнение результатов лечения у носителей различных генотипов полиморфных маркеров 5'-HTTLPR, rs4570625 и rs28386840 генов *SERT*, *NET* и *TPH2* (уровень значимости p).

Исследуемые гены	Снижение массы тела	
	% от исходной	кг
<i>SERT</i>	0,751	0,604
<i>TPH2</i> *	0,464	0,519
<i>NET</i> *	0,981	0,929

*Для двух отмеченных генов было проведено объединение редко встречающихся гомозиготных носителей генотипов ТТ (4 пациента и 6 пациентов) с гетерозиготами. Для гена *TPH2* генотипы ТТ и GT сравнивались с гомозиготным носительством GG, в случае гена *NET* – генотипы ТТ и AT с гомозиготным носительством AA.

При проведении генетических исследований, в первую очередь при исследовании предрасположенности к многофакторным заболеваниям с дизайном «случай-контроль», результаты принято представлять в виде отношения шансов (ОШ). ОШ достижения клинически значимого результата лечения сибутрамином для генотипа ТТ в сравнении с генотипами СТ и СС гена *GNB3* составило 3,1 [95% ДИ 1,04; 9,61]. Значимость генетического маркера можно считать высокой при

нижней границе 95% ДИ не ниже 2,2. В данном случае, несмотря на статистическую значимость полученного ОШ, недостаточно высокое значение нижней границы 95% ДИ в определенной степени снижает его биологическую ценность.

5.5.3. Типы пищевого поведения и полиморфизм генов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, ингибирующих обратный захват серотонина и норадреналина

Особенности пищевого поведения пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением были оценены на этапе включения в исследование, до начала терапии сибутрамином. При сравнении двух групп пациентов с разными результатами лечения мы не обнаружили различий в распределении типов нарушения пищевого поведения и степени их выраженности. Однако, учитывая наличие патогенетической взаимосвязи пищевого поведения с функцией гипоталамических центров, была предпринята попытка установить взаимосвязь между полиморфизмами rs5443, 5'-HTTLPR, rs4570625, rs28386840 и вариантами нарушений пищевого поведения. В Таблицах 50-53 представлены результаты тестирования пациентов с различными генотипами с помощью опросника DEBQ.

Таблица 51. Результаты оценки нарушений пищевого поведения с помощью опросника DEBQ у носителей различных генотипов полиморфного маркера 5'-HTTLPR гена *SERT*.

Оценка в баллах*	Генотип LL	Генотип SL	Генотип SS
Экстернальное ПП	2,35 [1,75; 3,15]	2,3 [1,6; 3,05]	2,5 [2,0; 3,2]
Эмоциогенное ПП	1,85 [1,27; 2,54]	1,85 [1,12; 2,5]	1,8 [1,0; 2,07]
Ограничительное ПП	2,2 [1,65; 3,3]	2,25 [1,55; 3,5]	2,0 [1,7; 3,5]

* Me, [25; 75]

Таблица 52. Результаты оценки нарушений пищевого поведения с помощью опросника DEBQ у носителей различных генотипов полиморфного маркера rs28386840 гена NET.

Оценка в баллах*	Генотип AA	Генотип AT	Генотип TT
Экстернальное ПП	2,3 [1,6; 2,9]	2,4 [1,9; 3,2]	3,1 [2,2; 4,1]
Эмоциогенное ПП	1,85 [1,19; 2,38]	1,85 [1,5; 3,3]	1,92 [1,15; 2,31]
Ограничительное ПП	2,45 [1,7; 3,3]	2,1 [1,5; 3,4]	2,5 [1,0; 3,5]

* Me, [25; 75]

Таблица 53. Результаты оценки нарушений пищевого поведения с помощью опросника DEBQ у носителей различных генотипов полиморфного маркера rs5443 гена GNB3.

Оценка в баллах*	Генотип CC	Генотип CT	Генотип TT
Экстернальное ПП	2,3 [1,5; 2,9]	2,2 [1,7; 3,05]	2,6 [2,2; 3,5]
Эмоциогенное ПП	1,85 [1,15; 2,07]	1,85 [1,15; 2,54]	2,07 [1,15; 2,69]
Ограничительное ПП	2,0 [1,6; 3,3]	2,05 [1,55; 3,15]	2,5 [2,0; 3,5]

*Me, [25; 75]

Таблица 54. Результаты оценки нарушений пищевого поведения с помощью опросника DEBQ у носителей различных генотипов полиморфного маркера rs4570625 гена TPH2.

Оценка в баллах*	Генотип GG	Генотип GT	Генотип TT
Экстернальное ПП	2,35 [1,7; 3,0]	2,4 [1,7; 3,3]	2,4 [2,2; 3,5]
Эмоциогенное ПП	1,8 [1,15; 2,38]	1,88 [1,23; 2,54]	2,27 [1,77; 2,85]
Ограничительное ПП	2,1 [1,6; 3,3]	2,3 [1,7; 3,5]	2,5 [0; 3,1]

*Me, [25; 75]

Для проверки предположения о наличии ассоциации между изучаемыми генетическими маркерами и нарушениями пищевого поведения, мы провели статистический анализ с использованием теста Манна-Уитни. Сопоставление генотипов полиморфного маркера rs28386840 гена *NET* с типами нарушения пищевого поведения, диагностированными у пациентов, вошедших в исследование, выявило статистически значимую взаимосвязь с экстернальным пищевым поведением. Пациенты с генотипом ТТ имели более высокие баллы, характеризующие нарушение пищевого поведения по экстернальному типу, по сравнению с носителями генотипом АА: 3,1 [2,2; 4,1] и 2,3 [1,6; 2,9] соответственно ($p=0,042$). При попарном сравнении остальных генотипов *NET* мы не выявили статистически значимых различий по степени выраженности экстернального пищевого поведения.

При использовании рецессивной модели наследования (сравнение генотипа ТТ с генотипами АТ и АА) пациенты с генотипом ТТ также имели более высокие баллы, однако выявленные различия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,056$). При оценке полиморфизма гена *NET* по доминантной модели наследования (сравнение генотипов ТТ и АТ с генотипом АА) мы не получили значимых различий ($p=0,149$).

Аналогичный анализ был проведен и по остальным полиморфным маркерам (rs5443, 5'-HTTLPR, rs4570625). Различий в характере пищевого поведения и степени выраженности его нарушений между носителями разных генотипов генов *SERT*, *GNB3*, *TPH2* в обследованной выборке выявить не удалось.

Заключение

Проведенное исследование показало, что генетические факторы оказывают влияние на результаты терапии сибутрамином. При сопоставлении снижения массы тела на фоне лечения с носительством полиморфизмов 4 исследованных генов, нами была выявлена взаимосвязь с генотипом *GNB3*. Пациенты, имеющие гомозиготное носительство аллеля Т, достигли лучшего результата. Полиморфные

маркеры 5'-HTTLPR, rs4570625 и rs28386840 не показали взаимосвязи с результатами терапии.

Установить взаимосвязь между полиморфизмами генов *NET*, *SERT*, *GNB3*, *TRH2* и типами нарушения пищевого поведения у лиц с экзогенно-конституциональным ожирением не удалось.

Глава 6

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

6.1. Клинические и метаболические показатели на фоне медикаментозного и немедикаментозного лечения абдоминального ожирения и НАЖБП

Согласно современным представлениям, клиническое значение НАЖБП, определяется не столько риском прогрессирования заболевания до стадии цирроза, сколько повышением риска развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний, влияющих на продолжительность жизни и смертность пациентов, страдающих ожирением [11, 61, 64, 75, 78]. В Российской Федерации с 2007 г по 2014 г частота НАЖБП среди населения возросла с 27% до 37 % [390]. Учитывая высокую распространенность ожирения и ассоциацию НАЖБП с наиболее неблагоприятными метаболическими нарушениями, актуальным является поиск ответа на вопрос о подходах к лечению пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП.

Согласно дизайну нашего исследования, всем пациентам с абдоминальным ожирением с целью диагностики НАЖБП и ее формы была проведена чрезкожная пункционная биопсия печени, являющаяся “золотым стандартом” диагностики НАЖБП, ее формы и активности [15, 60, 86, 87]. После проведения пункционной биопсии печени и морфологического исследования, НАЖБП была подтверждена у 96,3% обследованных, причем у большинства был диагностирован неалкогольный стеатогепатит – 80% обследованных, стеатоз имели 13,8% пациентов, цирроз – двое. У троих пациентов, по данным проведенной пункционной биопсии, НАЖБП выявлено не было. У всех пациентов с НАЖБП (n=77) на фоне стеатоза и НАСГ выявлены фиброзные изменения разной степени выраженности.

Высокая частота НАЖБП и НАСГ в исследуемой выборке требует пояснений. Согласно литературным данным распространенность НАСГ среди больных ожирением составляет 18,5–26% [11, 14, 15]. Столь значимые различия в частоте НАСГ являются результатом отбора пациентов: согласно критериям включения в наше исследование, все пациенты имели абдоминальное ожирение с окружностью талии ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин. При проведении крупных когортных исследований наличие ожирения подтверждается, как правило, на основании ИМТ, то есть частота НАЖБП оценивается у пациентов с любым типом распределения жировой клетчатки. Кроме того, в нашем исследовании чрезкожная биопсия печени была проведена всем пациентам и наличие НАСГ было подтверждено результатами морфологического исследования. Очевидно, что при проведении популяционных исследований морфологическая верификация диагноза не представляется возможной. Можно предполагать, что частота НАСГ у лиц с ожирением несколько недооценивается.

Значимость полученных результатов определяется тем, что мы провели сопоставление клинических и биохимических параметров с результатами морфологических исследований. При проведении корреляционного анализа между антропометрическими измерениями и изменениями структуры печени, были выявлены значимые ассоциации между ИМТ, окружностью талии и выраженностью стеатоза. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, показывающими, что по мере увеличения степени ожирения увеличивается риск развития НАЖБП [57, 61, 66, 67], а абдоминальное ожирение является наиболее значимым фактором развития и прогрессирования воспаления при НАСГ [79-81, 85, 86].

У всех включенных в наше исследование пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП отмечалась гипертриглицеридемия выше 1,7 ммоль/л. Степень повышения ТГ достоверно различалась в группах пациентов с НАСГ и стеатозом печени ($p = 0,008$), также была получена положительная корреляция между уровнем триглицеридов и выраженностью стеатоза печени ($r = 0,46$; $p = 0,001$). Взаимосвязь между НАЖБП и дислипидемией, в особенно

гипертриглицеридемией подтверждена целым рядом исследований [58, 59, 70, 76, 77]. Особенно важно, что гипертриглицеридемия рассматривается как независимый и важный фактор риска ишемической болезни сердца [12, 13].

В нашем исследовании у 95,7% пациентов старше 40 лет с абдоминальным ожирением и НАЖБП была выявлена так называемая “гипертриглицеридемическая талия” - сочетание висцерального ожирения и гипертриглицеридемии. В нашей когорте при НАСГ “гипертриглицеридемическая талия” была диагностирована у 100% обследованных, при стеатозе – у 70,0%. Таким образом, гипертриглицеридемию при абдоминальном ожирении можно рассматривать в качестве маркера наличия НАЖБП, в особенности НАСГ.

По нашим данным увеличение активности ферментных маркеров цитолиза чаще отмечалось при НАСГ, чем при стеатозе печени. Тем не менее повышение аминотрансфераз было отмечено только у 76,6% пациентов с НАСГ. Это подтверждает, что нормальные значения аминотрансфераз не исключают некротически-воспалительных изменений печени [70, 86, 88].

Среди обследованных пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП была выявлена высокая частота нарушений углеводного обмена (76,6%): в 33,8% – НТГ, в 74,0% – НГН. Сочетание НГН и НТГ и нарушенной толерантности к глюкозе имели 31,2% пациентов. Нарушения углеводного обмена чаще встречались в подгруппе больных с НАСГ по сравнению с пациентами, имеющими стеатоз печени (78,1% и 63,6%, соответственно, $p=0,008$).

При сравнении показателей инсулинорезистентности на разных клинико-морфологических стадиях НАЖБП, в группе больных с НАСГ уровни базального инсулина и показателя НОМА-IR оказались значимо выше, чем в группе обследованных со стеатозом печени ($p = 0,005$, $p = 0,02$, соответственно). Нами были выявлены положительные корреляции уровня инсулина и индекса НОМА-IR с выраженностью воспаления в печени.

С нашей точки зрения, эти результаты представляют большой практический интерес, поскольку объективно указывают на важность ранней диагностики НАЖБП у больных ожирением и необходимость проведения терапевтических

мероприятий, направленных на профилактику прогрессирования комобидных заболеваний, прежде всего, нарушений углеводного обмена.

В ходе нашей работы было проведено определение концентрации адипонектина – единственного протективного адипоцитокина [72, 75, 99, 100]. У обследованных нами пациентов с НАЖБП зарегистрированы значимо более низкие уровни адипонектина в сыворотке крови, по сравнению с нормальными значениями.

У обследованных нами пациентов уровень адипонектина снижался при прогрессировании воспалительных изменений. Выявленные нами отрицательные корреляции уровня адипонектина со степенью воспаления в печени при НАСГ (индексом гистологической активности и внутридольковой воспалительной инфильтрацией), также позволяют рассматривать адипонектин в качестве перспективного неинвазивного маркера оценки эффективности лечения больных с НАЖБП и НАСГ.

Выявленное у пациентов с НАЖБП сочетание снижения протективных факторов - адипонектина и ХС ЛПВП, в комплексе с гипертриглицеридемией и инсулинорезистентностью, несомненно играет роль в увеличении сердечно-сосудистого риска и риска смертности.

В качестве маркера хронического подострого системного воспаления, нами был исследован уровень СРБ в сыворотке крови. Следует отметить, что СРБ является предиктором развития ССЗ и СД2 [96, 99, 102, 103]. Закономерно, что у обследованных нами пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП было выявлено повышение СРБ. У пациентов с НАСГ уровни СРБ были значительно выше, чем у пациентов со стеатозом печени. При анализе взаимосвязей между сывороточной концентрацией СРБ и морфологическими изменениями, была выявлена значимая положительная корреляция уровня СРБ со степенью воспаления в печени при НАСГ.

При анализе системы фибринолиза у пациентов с НАЖБП, в большинстве случаев было выявлено повышение активности ИАП-1. Следует отметить, что уровень ИАП-1 не коррелировал с морфологическими изменениями в печени, при

этом были выявлены значимые положительные корреляции активности ИАП-1 с антропометрическими параметрами, показателями инсулинорезистентности, уровнем СРБ, а также отрицательная с концентрацией адипонектина. Эти данные подтверждают развитие протромботического состояния и хронического воспалительного процесса по мере прогрессирования ожирения и участие ИАП-1 в патогенезе ССЗ при НАЖБП [391, 392].

Изменения маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, Е-селектин, молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1) были выявлены у всех обследованных нами пациентов с НАЖБП и абдоминальным ожирением. В нашем исследовании, между группами пациентов с НАСГ и стеатозом печени были выявлены достоверные различия по уровню эндотелина, Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1. Уровни Е-селектина и ICAM-1 коррелировали со степенью воспаления в печени, а также выраженностью фиброза печени, что подтверждает данные литературы [112, 115-119]. Выявленные положительные корреляции Е-селектина и эндотелина-1 с показателями углеводного обмена (уровнем глюкозы на 120 мин. ОГТТ, концентрацией инсулина в сыворотке крови и индексом НОМА-IR), свидетельствуют об усилении эндотелиальной дисфункции по мере прогрессирования инсулинорезистентности у пациентов с НАЖБП.

Таким образом, хронический воспалительный процесс, недостаточность фибринолиза и гипoadипоктинемия усугубляются по мере прогрессирования НАЖБП. Сочетание этих факторов с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией, определяет повышение общего кардиометаболического риска у данной категории больных.

Широкая распространенность МС и НАЖБП, сопровождающихся повышенным риском ССЗ, диктует необходимость поиска новых эффективных подходов к лечению. В настоящее время не разработано строгих алгоритмов ведения пациентов с НАЖБП. Единственной рекомендацией с высокой степенью доказательности является позиция, определяющая умеренное снижение массы тела на фоне гипокалорийной диеты и увеличение физической активности как

важнейшие составляющие лечения пациентов с НАЖБП, имеющих избыточный вес или ожирение [15, 123, 128].

Как уже упоминалось выше, в настоящее время ни один лекарственный препарат не зарегистрирован в качестве специфической терапии НАЖБП или НАСГ. Выбор метформина обусловлен его доказанной эффективностью в отношении профилактики СД2 иплейтропным влиянием на факторы риска ССЗ [18-22, 393].

Чтобы ответить на вопрос о преимуществах терапии метформином у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП, мы провели сравнительное рандомизированное исследование. Всем пациентам, включенным в проспективный этап нашего исследования, настоятельно рекомендовались мероприятия по модификации образа жизни, направленные на снижение массы тела: рациональное гипокалорийное питание с обязательным ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов, а также регулярные аэробные физические нагрузки продолжительностью не менее 40-60 минут. В результате в обеих группах пациентов по истечении 12 месяцев лечения было достигнуто статистически значимое снижение массы тела, ИМТ и ОТ.

Сочетание модификации образа жизни с назначением метформина оказалось более эффективным как по клиническим показателям, так и по гормональным и биохимическим параметрам. В группе пациентов, получавших метформин, снижение антропометрических показателей было более выраженным. Так, если в группе метформина клинически значимого снижения массы тела ($\geq 5\%$) достигли 72,5% пациентов, то в группе немедикаментозной терапии – только 40,5%. Медианы снижения массы тела и окружности талии также были выше на фоне лечения метформина. Влияние метформина на массу тела рассматривается как «нейтральное» или «незначительно» положительное, однако имеются свидетельства того, что данный препарат способствует улучшению композиционного состава тела, значимо уменьшая количество висцерального жира в организме, в частности результаты анализа результатов исследования UKPDS [393].

В нашем исследовании о снижении массы висцерального жира мы могли судить лишь косвенно по уменьшению ОТ.

Помимо снижения антропометрических показателей, на фоне терапии метформином мы отметили более выраженную положительную динамику показателей липидного и углеводного обмена, а также более выраженную динамику печеночных аминотрансфераз.

Изменения показателей углеводного обмена на фоне приема метформина вполне ожидаемы, поскольку напрямую отражают основные фармакологические эффекты метформина: улучшение чувствительности к инсулину, уменьшение гиперинсулинемии, повышение захвата глюкозы инсулин-зависимыми тканями, подавления глюконеогенеза в печени и снижение всасывания глюкозы в кишечнике.

Согласно литературным данным [131, 132, 134-141], в том числе по результатам систематического анализа, опубликованного в 2019 г [394], метформин оказывает благоприятное влияние на ряд сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе, способствует положительным изменениям липидного спектра крови. Так, по данным метаанализа рандомизированных исследований, терапия метформином сопровождается снижением уровней триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП; концентрация холестерина ЛПВП значимо не изменялась [132]. В нашем исследовании были получены результаты, согласующиеся с этими данными: в группе немедикаментозной терапии данные изменения липидного обмена были менее значимы. Полученные нами результаты указывают на такое преимущество терапии метформином, как снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП.

При проведении корреляционного анализа значимых ассоциаций между динамикой показателей липидного профиля и снижением массы тела, ИМТ и ОТ, а также с улучшением показателей углеводного обмена выявлено не было, то есть положительное воздействие метформина на липидный спектр крови не зависело от снижения массы тела и от основного фармакологического эффекта препарата.

Анализ результатов нашего исследования подтверждает положительное влияния метформина на уровень печеночных аминотрансфераз. Выявленная положительная корреляция между снижением АЛТ и ГГТП и снижением массы тела и ОТ, указывает на тесную патогенетическую взаимосвязь НАЖБП с массой висцерального жира. В группе немедикаментозного лечения отмечалось менее выраженное снижение уровня трансаминаз в сыворотке крови.

В нашей работе по завершении курса комбинированной терапии, включавшей прием метформина, у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП было выявлено значимое повышение уровня адипонектина на 3,0 мкг/мл (46,9%, $p < 0,0001$). В группе немедикаментозного лечения была выявлена тенденция к повышению концентрации адипонектина (медиана этого параметра выросла на 14,0%), однако эти изменения не достигли статистически значимого уровня ($p = 0,051$). По данным литературы, повышение концентрации адипонектина положительно ассоциировано со снижением ИМТ и улучшением чувствительности к инсулину [107, 109, 142]. Но, в нашем исследовании, изменение уровня адипонектина не зависело от снижения массы тела, ИМТ, ОТ и улучшений параметров углеводного обмена.

Одной из поставленных нами задач было сравнение эффективности двух терапевтических подходов в отношении коррекции провоспалительных нарушений у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП. В научной литературе имеются многочисленные данные, демонстрирующие положительное влияние снижения массы тела на выраженность хронического воспаления, ассоциированного с МС [97-99]. В нашей работе в обеих группах пациентов отмечалось значимое снижение концентрации СРБ, свидетельствующее об уменьшении выраженности хронического воспалительного процесса, ассоциированного с абдоминальным ожирением и НАЖБП. Однако, в группе пациентов получающих лечение метформином, данные изменения СРБ были более значимы. Этот результат подтверждает противовоспалительный эффект бигуанидов и согласуется с данными литературы, согласно которым, лечение

метформин у пациентов с МС с или без СД2 приводит к значимому снижению уровня СРБ [131, 135, 137, 139-141].

Результаты корреляционного анализа показали, что противовоспалительный эффект метформина оказался независимым от его сахароснижающего и инсулин-сенситайзерного действия: значимых взаимосвязей между снижением уровня СРБ в крови и изменением антропометрических параметров выявлено не было, то есть снижение концентрации СРБ не зависело от уменьшения массы тела, ИМТ и ОТ. Также не было выявлено значимых ассоциаций снижения уровня СРБ с динамикой показателей углеводного обмена.

По истечении года лечения в группе метформина отмечалось значимое снижение активности ИАП-1 в плазме крови на 12,1% ($p = 0,0005$), отражающее улучшение фибринолиза и снижение протромбогенного потенциала. В группе немедикаментозной терапии значимого изменения активности ИАП-1 выявлено не было, более того отмечалась тенденция к повышению данного показателя.

Наши результаты согласуются с литературными данными: так, значимое снижение активности ИАП-1 было продемонстрировано на фоне терапии метформин у пациентов с МС [143, 144]. При этом, как и в нашей работе, данный эффект не зависел от улучшения углеводного обмена.

Следует отметить, что снижение активности ИАП-1 было положительно ассоциировано с улучшением антропометрических параметров, то есть нормализация фибринолиза, произошедшая на фоне проведенного курса терапии, по крайней мере, частично была опосредована снижением массы жировой ткани в организме и в особенности – висцеральной жировой ткани.

На фоне лечения метформин у пациентов было отмечено и значимое уменьшение дисфункции эндотелия: снижение уровней эндотелина-1 на 0,1 фмоль/мл (20%), Е-селектина на 3,2 нг/мл (3,6%), ICAM-1 на 23,8 нг/мл (6,5%), VCAM-1 на 87,8 нг/мл (8,1%), ($p < 0,0001$). Поскольку изменение маркеров дисфункции эндотелия было положительно ассоциировано с улучшением антропометрических параметров (массы тела, ОТ и ИМТ), то можно считать, по крайней мере, частично это было опосредовано снижением массы жировой ткани. Кроме того, снижение маркеров

дисфункции эндотелия было положительно ассоциировано со снижением концентрации СРБ и активности ИАП-1, что подтверждает влияние хронического воспаления и системы фибринолиза на эндотелий сосудов. Значимых изменений маркеров дисфункции эндотелия в группе немедикаментозной терапии по завершении курса терапии выявлено не было.

К сожалению, в рамках нашего исследования мы не проводили повторную биопсию ткани печени и не получили данных о влиянии метформина на морфологию НАЖБП. Прежде всего, у пациентов, включенных в исследование, не было клинических показаний к проведению повторной биопсии. Вторым важным аргументом был срок наблюдения пациентов, который в нашем случае составил 12 месяцев. Большинство экспертов рекомендуют проведение повторной биопсии печени с целью оценки эффективности лечения не ранее чем через 3-5 лет [57, 60, 87, 128].

Таким образом, комбинированная терапия, включающая прием метформина в сочетании с модификацией образа жизни у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП, по сравнению с немедикаментозной терапией, является более эффективной для лечения и коррекции ассоциированных с НАЖБП метаболических нарушений, поскольку способствует большему снижению массы тела и жировой ткани в организме, и кроме того, в отличие от немедикаментозного лечения, приводит к значимому улучшению показателей фибринолиза, воспаления, а также углеводного, липидного обмена и трансаминаз печени, что в совокупности может способствовать снижению общего кардиометаболического риска и улучшению прогноза жизни у пациентов с НАЖБП.

6.2. Оценка гормональных и метаболических показателей в отдаленном периоде после хирургического лечения морбидного ожирения

У пациентов, перенесших бариатрические операции, недостаток витамина D и кальция находятся на первом месте по частоте среди всего спектра витаминно-нутриентной недостаточности [25, 33, 197, 198].

Результаты нашего исследования подтвердили, что нарушения обмена кальция в наибольшей степени характерны для пациентов, перенесших БПШ: гипокальцемию была выявлена почти у половины оперированных пациентов (43,5%). Интересно, что степень обеспеченности витамином D в группе пациентов с МО и в группе оперированных пациентов практически не отличались: медианы сывороточной концентрации 25(OH)D составили 8,8 нг/дл и 8,6 нг/дл соответственно.

Результаты обследования пациентов, страдающих МО, на предмет дефицита витамина D, полученные в нашей работе совпадают с литературными данными. Так, исследование Carlin A. и соавторов [187] показало, что дефицит витамина D имеет место у 60 % больных МО, обследующихся в связи с предстоящей бариатрической операцией. По данным Aasheim E. и соавторов [178], только 4% пациентов с МО имеют адекватный уровень 25(OH)D, превышающий 30 нг/дл, у остальных пациентов диагностируется дефицит витамина D или его недостаточность.

Снижение биодоступности витамина D при ожирении, как поступающего с пищей, так и синтезируемого в коже, зависит от его распределения в большом объеме жировой ткани. Очевидно, что снижение сывороточной концентрации жирорастворимого витамина D усугубляется по мере увеличения степени ожирения [171-174].

Требуют объяснения неблагоприятные результаты, полученные в контрольной группе здоровых лиц. Несмотря на то, что контрольная группа значительно отличалась по сывороточному уровню 25(OH)D от пациентов с ожирением и оперированных пациентов (медиана сывороточной концентрации 25(OH)D 21,8 нг/дл), только 5 пациентов имели целевые значения 25(OH)D. В 40,9 % случаев был выявлен дефицит витамина D, в 36,4% случаев – недостаточность витамина D. Анализируя эти данные следует учитывать, что забор крови для определения 25(OH)D проводился в период, соответствующий сезонному снижению инсоляции: ноябрь - март.

Более интересные данные были получены при определении уровня ПТГ. Так, несмотря на сопоставимый уровень 25(ОН)D в группах МО и БПШ, частота ВГПТ существенно отличалась: уровень ПТГ был повышен только у 18 % больных МО и более чем в половине случаев у оперированных пациентов. Можно предполагать, что гипокальцемиа на фоне синдрома мальабсорбции вносит дополнительный вклад в развитие ВГПТ, действуя как самостоятельный фактор. Это предположение подтверждается и тем, что уровень ПТГ не коррелировал с концентрацией 25(ОН)D. Относительно небольшая численность групп накладывает определенные ограничения на значимость результатов корреляционного анализа, тем не менее отсутствие строгой параллели между дефицитом витамина D и развитием ВГПТ после шунтирующих бариатрических вмешательств было отмечено и в ряде исследований, опубликованных ранее [36-39, 191]. Например, по данным Youssef Y. и соавторов [37] факторами риска развития ВГПТ после операции оказались раса, возраст и предоперационный ИМТ. Отмечалась положительная корреляция между уровнем ПТГ и длиной отводящей петли, однако, относительно уровня 25(ОН)D такая зависимость не прослеживалась. Дефицит витамина D наблюдался всего у 20,2% оперированных больных, и лишь у 30% лиц с высоким уровнем ПТГ.

Johnson M. и соавторы [36] при обследовании пациентов спустя 2-7 лет после ГШ обнаружили повышенный уровень ПТГ только у 88,9% пациентов, имеющих сниженный уровень 25(ОН)D. И наоборот, у 42,1% больных с ВГПТ отмечалась нормальная обеспеченность витамином D.

Следует принимать во внимание, что степень кишечной абсорбции кальция существенно варьирует у здоровых людей. Вклад витамина D в этот показатель очень значителен (до 80%), но не определяет его полностью [162]. Соответственно, и после бариатрических операций степень адаптации ЖКТ к анатомическим изменениям носит индивидуальный характер. Это отчасти может объяснять развитие ВГПТ на фоне адекватной обеспеченности витамином D или нормальный уровень ПТГ на фоне низкого уровня 25(ОН)D.

Множество исследований посвящено механизмам влияния БО на регуляцию углеводного обмена. Большинство из них оценивали продукцию инкретинов в

раннем периоде после операции ГШ [202-204, 216-219]. Одной из задач нашей работы был поиск ответа на вопрос о том, как долго сохраняется «инкретиновый эффект» шунтирующих БО. Постановка этой задачи определила критерии включения пациентов в наше исследование: длительность постоперационного периода наблюдения более 2 лет и отсутствие СД2 до операции.

При формировании группы пациентов с МО, СД2 в анамнезе также являлся критерием исключения. Тем не менее, проведение стандартного ОГТТ, выявило высокую частоту предиабета (НТГ и НГН) в этой когорте пациентов – 68,2%. Эти данные совпадают с результатами когортных исследований, согласно которым от 23 до 50% больных МО имеют пограничные нарушения углеводного обмена [198-200]. Наши результаты наиболее близки к результатам Vinciguerra F. и соавторов [200].

При оценке уровня основных гормонов, в том числе инкретинового ряда, принимающих участие в регуляции обмена глюкозы, мы установили, что для пациентов, страдающих МО, характерными являются базальная гиперинсулинемия и гиперглюкагонемия, а также снижение постпрандиальной секреции ГПП-1. В то же время, при ожирении выявлены недостаточное постпрандиальное подавление уровня глюкагона и более высокий стимулированный уровень ГИП.

ГПП-1 является наиболее изученным из гормонов инкретинового ряда. Снижение его постпрандиальной секреции при ожирении и СД2 показано во многих исследованиях [205, 207-212]. Есть данные, подтверждающие наличие взаимосвязи между ИМТ и уровнем ГПП-1: чем выше степень ожирения, тем ниже продукция ГПП-1 [212, 213]. При этом секреция ГПП-1 в большей степени снижена у лиц с нарушениями углеводного обмена и СД2. В целом, уровень ГПП-1 обратно пропорционален ИМТ, и уровню глюкозы [212].

Rask E. и соавторы показали, что снижение концентрации ГПП-1 в крови наблюдается у лиц с НТГ, но без ожирения [214]. При обследовании мужчин с различным ИМТ и различной чувствительностью к инсулину, измеренной с помощью клэмп-метода, множественная линейная регрессия показала, что не

столько ожирение, сколько инсулинорезистентность является предиктором снижения ГПП-1.

Снижение базального и стимулированного уровня ГПП-1 в группе пациентов с МО является вполне ожидаемым, поскольку медиана ИМТ составила 50,8 кг/м² и более половины пациентов имели нарушения углеводного обмена.

Повышение постпрандиального уровня ГИП у пациентов с ожирением, также хорошо согласуется с данными научной литературы [211, 225]. СД2 и предиабет также характеризуются повышением уровня ГИП [226].

Помимо нарушений инкретинового ответа, в качестве предиктора нарушений углеводного обмена при ожирении рассматривается гиперглюкагонемия [243]. При проведении перорального и внутривенного теста с глюкозой у лиц с различным ИМТ самый низкий уровень глюкагона отмечен у лиц без ожирения и без нарушений углеводного обмена, в то время как при ожирении и СД2 отмечается базально повышение уровня глюкагона и более выраженный его подъем в ответ на стимуляцию глюкозой [226].

Значительное и ранее увеличение секреции ГПП-1 после шунтирующих БО – хорошо изученный феномен [216-219]. Обследовав пациентов через 2-7 лет после БПШ, мы подтвердили, что инкретиновый эффект является не только значительным, но и стойким. По нашим данным, стимулированный уровень ГПП-1 на 60-ой минуте ОГТТ в группе оперированных пациентов более чем в 2 раза превышал аналогичный показатель в группе контроля и более чем в 4 раза – в группе МО. В других исследованиях пиковая концентрация ГПП-1 превышала показатели контрольной группы в 1,5- 3 раза, возрастая по мере увеличения времени, прошедшего с момента ГШ [218, 219, 221, 231].

Данные, касающиеся продукции ГИП после бариатрических операций, достаточно противоречивы [41-43, 231]. В нашем исследовании уровни ГИП в группе оперированных пациентов были сопоставимы с показателями контрольной группы, соответственно они были значимо ниже, чем у пациентов с МО.

Снижение продукции ГИП после шунтирующих операций объясняется несколькими факторами. Во-первых, из пищеварения исключаются

проксимальные отделы тонкой кишки, являющиеся местом основного синтеза ГИП. Во-вторых, желчь, стимулирующая секрецию ГИП, отводится в терминальные отделы тонкой кишки.

Вариабельность результатов, полученных различными авторами, могут зависеть как от особенностей проведенного оперативного вмешательства (различия в длине отводящей петли), так и от времени, прошедшего после операции [238]. Так, при более короткой отводящей петле вероятны более высокие уровни ГИП. Изменение циркуляции желчных кислот со временем может приводить к снижению продукции этого гормона.

В нашем исследовании получены результаты, подтверждающие постоперационное снижение продукции глюкагона до уровня, соответствующего показателям здоровых лиц с нормальной массой тела. Такие результаты вполне ожидаемы, так как снижение ИР и уровня глюкозы должны способствовать восстановлению чувствительности α -клеток поджелудочной железы.

Однако, в ряде исследований было отмечено повышение концентрации глюкагона после бариатрических операций. По данным Falken Y. и соавторов [218], которые провели тест со смешанной пищей на разных сроках после ГШ, базальная концентрация глюкагона не менялась, а послепрандиальный уровень глюкагона существенно увеличился через 3 дня и через 2 месяца после БО. При этом в более отдаленном периоде (через год после операции) стимулированный уровень глюкагона вернулся к исходному дооперационному уровню. Также постпрандиальное повышение секреции глюкагона через месяц после ГШ было описано Laferrere B. и соавторами [223].

Можно предполагать, что снижение продукции глюкагона является как раз отдаленным последствием шунтирующих БО. По-видимому, в течение первых нескольких месяцев после операции, когда масса тела остается высокой, постпрандиальная гиперсекреция глюкагона отражает перестройку функции нейроэндокринных клеток тонкой кишки.

Крайне важным аспектом изменения регуляции углеводного обмена после БО является возникновение постпрандиальных гипогликемических состояний

[251-257]. Истинные постбариатрические гипогликемии, в отличие от дэмпинг-синдрома, развиваются спустя год и более после хирургического лечения ожирения. В нашем исследовании снижение уровня глюкозы ниже 2,8 ммоль/л в ходе ОГТТ было зафиксировано у 17,4% пациентов, перенесших БПШ. Наиболее низкие значения концентрации глюкозы фиксировались на 120-ой минуте ОГТТ.

Постпрандиальные гипогликемии возникают как результат сочетанного действия двух факторов: гиперсекреция ГПП-1 и ИРИ и улучшение чувствительности к инсулину за счет выключения из пищеварения двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки, где секретируются гормоны, вызывающие инсулинорезистентность.

Распространенность постпрандиальных гипогликемий после ГШ по данным литературы варьирует от 1% до 38% [267]. Столь значительная вариабельность в частоте гипогликемических состояний у бариатрических пациентов объясняется использованием различных критериев диагностики, обследованием пациентов в разные сроки после оперативного вмешательства, использование различных провокационных тестов или результатов суточного мониторинга гликемии. Следует отметить, что в нашей работе проводился стандартный ОГТТ с 75 г глюкозы, что само по себе могло вызвать постпрандиальную гипогликемию у ряда пациентов. Использование именно этого теста определялось одной из задач нашего исследования – оценить продукцию гормонов инкретинового ряда.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало изменение гормональных и биохимических параметров, инициированное хирургическим лечением морбидного ожирения. Результаты работы выявили высокую частоту дефицита витамина D и ВГПТ в отдаленном периоде после БПШ, что требует не только мониторинга лабораторных показателей, но и назначения терапии препаратами кальция и витамина D с целью профилактики метаболических нарушений и потери МПКТ.

Результат проведенного исследования позволяют говорить о долгосрочном эффекте шунтирующих БО на механизмы регуляции углеводного обмена.

Изменение продукции гормонов инкретинового ряда сохраняется в отдаленном постоперационном периоде: от 2 до 7 лет после хирургического вмешательства.

6.3. Полиморфизм генов *TPH2*, *SERT*, *GNB3*, *NET* и клинические исходы лечения ожирения сибутрамином

Клинический ответ на фармакотерапию может значительно варьировать. В настоящее время одним из методов при разработке персонализированного подхода к лечению той или иной патологии является использование полиморфных маркеров, сцепленных с различными генами-кандидатами. Полиморфизм гена – это его эволюционно закрепленная вариабельность. Варианты гена (аллели) могут проявляться в качественных или количественных свойствах продукта – структуре, специфичности, сродстве к субстрату, концентрации, активности и так далее.

Фармакогенетические исследования позволяют выявить пациентов, которые могут извлечь наибольшую пользу из лекарственной терапии и прогнозировать результаты лечения. При изучении фармакопрепаратов для лечения ожирения результаты генетического исследования должны оцениваться параллельно с клиническими данными и анализом особенностей пищевого поведения.

Большинство лекарственных препаратов для лечения ожирения, используемых в клинической практике в настоящее время имеет центральный механизм действия, среди них отдельную подгруппу составляют серотонинергические и симпатомиметические препараты – сибутрамин, лоркасерин, фентермин, бупропион.

Механизм действия сибутрамина – ингибирование обратного захвата серотонина и НА из синаптической щели, поэтому в качестве генов-кандидатов при проведении данного исследования были выбраны гены, регулирующие метаболизм нейромедиаторов в ЦНС: 1) *TPH2* – ген, кодирующий фермент триптофангидроксилазу 2 типа, ответственный за ограничение скорости синтеза серотонина в головном мозге; 2) *SERT* – ген, кодирующий серотониновый транспортер, осуществляющий обратный захват серотонина пресинаптическими

серотонинергическими нейронами; 3) *NET* – ген, кодирующий транспортер норадреналина, осуществляющий обратный захват норадреналина пресинаптическими нейронами; 4) *GNB3* – ген, кодирующий бета 3-субъединицу G-белков, преобразующих сигналы между нейромедиаторами и рецепторами.

В результате проведенного исследования нам не удалось выявить различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма 703(G/T) гена *TPH2* и полиморфизма 5'-HTTLPR гена *SERT* в двух сравниваемых группах с различной эффективностью терапии. При попарном сравнении генотипов *TPH2* и *SERT* статистически значимых различий по показателям снижения массы тела получено не было.

Статистически значимой зависимости между генотипом либо аллелями полиморфизма -3081(A/T) гена *NET* и массой тела также не было выявлено. В то же время, носители генотипа ТТ гена *NET* имели более высокие баллов по шкале экстернального ПП с – 3,1 [2,2; 4,1] в сравнении с носителями генотипа АА – 2,3 [1,6; 2,9], $p=0,042$.

Наиболее интересные данные были получены при исследовании гена *GNB3*. В двух исследуемых группах носители генотипа ТТ полиморфного маркера С825Т гена *GNB3* продемонстрировали большее снижение массы тела на фоне лечения сибутрамином в сравнении с носителями С-аллеля – 8 (-12; -5) кг vs 5 (-8; -3) кг.

На данный момент опубликовано 2 исследования, посвященных связи между эффективностью терапии сибутрамином при ожирении и полиморфизмом гена *GNB3*. Первое из них была опубликована в 2003 г немецкими авторами [53]. В этом рандомизированном исследовании пациенты (n=111) были включены в структурированную программу по снижению массы тела и получали 15 мг сибутрамина или плацебо в течение 54 недель. Интересно, что в группе немедикаментозного лечения лучший результат показали носители ТТ и ТС генотипов *GNB3* (-7.1 кг vs -2.7 кг). Напротив, в когорте пациентов, получавших сибутрамин, лечение было более эффективным при генотипе СС. При проведении статистического анализа авторы сравнили носителей генотипа СС с группой плацебо: различия средней потери массы тела при этом составили -7.2 кг vs -4.1 кг. Для носителей генотипа СС отношение шансов похудеть на 5 % от исходной массы

тела составило 6.6 (95 % ДИ 1.8-25.6), а на 10 % - 9.6 (95 % ДИ 1.7-53.8). Достаточно широкий доверительный интервал при определении отношения шансов отражает не очень высокую надежность оценки, в том числе и тот факт, что этот метод статистического анализа обычно применяется при больших размерах выборки.

Второе исследование было проведено в тайваньской популяции [54]. Hsiao D. и соавторы провели генотипирование 131 пациента. Терапия сибутрамином оказалась более эффективной у носителей генотипов ТТ+ТС гена *GNB3* по сравнению с гомозиготными носителями аллеля С (7.4 кг vs 3.4 кг). Несколько позже эти же авторы опубликовали результаты исследования однонуклеотидного полиморфизма -866G/A гена *UCP2* (uncoupling protein 2) в той же самой выборке пациентов [55]. Согласно их данным, носители генотипов АА и GA на фоне лечения сибутрамином достигли лучших результатов по сравнению с носителями генотипа GG. Возможное взаимодействие между генами *UCP2* и *GNB3* было подтверждено с использованием множественной линейной регрессии. Таким образом, можно предполагать, что ответ на терапию сибутрамином определяется сочетанным влиянием этих двух генов. Интересно что в тайваньской популяции полиморфизм rs5443 (C825T) гена *GNB3* не был ассоциирован с наличием ожирения, но у носителей генотипа СС вне зависимости от наличия ожирения, отмечался более высокий уровень ТГ и ОХС [395].

Несмотря на полученные нами данные в отношении полиморфизма полиморфного маркера С825Т гена *GNB3*, необходимо отметить, что по данным генетической базы данных ExAC (exac.broadinstitute.org) ТТ вариант гена является доминирующим среди негроидной расы, и частота встречаемости данного аллеля составляет 0,7, при этом среди европеоидной расы его частота составляет 0,3. Данный фактор может объяснить отсутствие статистически значимых различий при сравнении генотипов ТТ и СС, и, наоборот, различия при сравнении ТТ и СТ – в исследуемой популяции встречаемость генотипа ТТ была частой и составила 25%, тогда как среди европеоидного населения по данным ExAC она составляет 9%.

Необходимо еще раз отметить, что ОШ для гена *GNB3* составляет 3,1 с 95% ДИ [1,04; 9,61]. По литературным данным значимость генетического маркера можно считать высокой при нижней границе 95% ДИ ОШ не менее 2,2. Таким образом, несмотря на полученный результат, биологическая ценность его, очевидно, недостаточно высока.

Следует принимать во внимание, что результаты лечения определяются совокупным влиянием многих факторов, поэтому определить вклад полиморфизма одного гена-кандидата достаточно сложно. В исследовании Grudell A. и соавторов в качестве генов-кандидатов, влияющих на результаты терапии сибутрамином были выбраны *α2A*, *SERT* и *GNB3* [56]. Из 3 выбранных генов только полиморфизм *GNB3* повлиял на результаты терапии: носители генотипов ТС и ТТ лучше ответили на терапию, чем носители генотипа СС. Наилучшие результаты продемонстрировали пациенты с генотипом ТТ/ТС *GNB3* и генотипом СС гена *α2A*. Однако, статистический анализ не выявил синергизма при комбинации двух генотипов.

Попытка ответить на вопрос о наличии или отсутствии ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов с эффективностью лечения ожирения требует проведения исследования на популяционном уровне. Учитывая высказанное, весьма важным становится вопрос о формировании выборки пациентов и ее репрезентативности.

В нашем исследовании некоторые критерии включения/исключения пациентов напрямую определялись инструкцией по применению сибутрамина в клинической практике. Так, основными противопоказаниями для назначения сибутрамина являются возраст старше 65 лет, наличие ССЗ в анамнезе и артериальная гипертензия. Следовательно, пациенты, вошедшие в исследование, соответствовали той когорте больных ожирением, которым может быть назначена терапия сибутрамином.

В нашем исследовании мужчины составили 27,1 % наблюдений, женщины – 72,9 %. Данная выборка существенно отличается от общей популяции больных ожирением. Согласно эпидемиологическим исследованиям (ВОЗ, 2016 г) в РФ

ожирением страдают 21,3% мужчин и 30,4% женщин. В то же время, в исследовании ПримаВера (более 90000 наблюдений) исследуемая популяция, которая формировалась из пациентов, получивших рекомендации о необходимости снижения массы тела от врачей различных специальностей, состояла на 82,3% из женщин и только на 17,7% из мужчин. Средний возраст пациентов в исследовании ПримаВера составил $39,39 \pm 10,37$ лет, в нашей работе медиана возраста составила 43 года [304, 305].

Таким, образом, можно утверждать, что наша выборка не является репрезентативной по отношению к общей популяции, но является репрезентативной по отношению к категории пациентов с ожирением, которые, не имея противопоказаний, могут получать терапию сибутрамином.

Полиморфизм генов, изученных в нашей работе, ассоциирован либо с депрессивными расстройствами [332, 335, 345, 353], либо с нарушениями пищевого поведения по типу анорексии и булимии [338, 349, 350], а также с эффективностью терапии антидепрессантами [396, 397, 360, 371, 385]. Так как механизм действия антидепрессантов сходен с механизмом действия сибутрамина (ингибирование обратного захвата серотонина), именно этот аргумент принимался во внимание в первую очередь.

Фармакотерапия ожирения должна не только эффективно влиять на массу тела, но и снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективность сибутрамина подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, в том числе результатами мета-анализа рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований [296, 297]. Лечение сибутрамином позволяет существенно увеличить число лиц, которые достигают клинически значимого снижения массы тела: так доля пациентов, похудевших на 5 % и 10 % от исходного веса на фоне терапии, увеличивается на 32 % и 18 % соответственно. Среди пациентов, получавших сибутрамин, также на 10-30 % больше лиц, которые успешно удерживали достигнутый результат (успешным считали сохранение 80-100 % потерянного веса) [296].

В то же время, сибутрамин обладает рядом норадренергических эффектов, определяемых снижением захвата норадреналина из синаптической щели. Повышение АД и ЧСС на фоне приема сибутрамина, были зафиксированы в ряде клинических исследований [296-297, 301, 398]. Для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, а также наличием предшествующих сердечно-сосудистых событий, эти эффекты являются крайне нежелательными. Мета-анализ плацебо контролируемых исследований позволяет оценить степень влияния сибутрамина на АД: по сравнению с плацебо повышение систолического АД составило 1,7 мм рт.ст. (95 % ДИ от 0,1 до 3,3 мм рт.ст.), а диастолического – 2,4 мм рт.ст. (95% ДИ от 1,5 до 3,3 мм рт. ст.). ЧСС увеличивалась в среднем на 4,5 удара в минуту (95% ДИ от 3,5 до 5,6 ударов в минуту). У пациентов, получающих сибутрамин, достоверно чаще наблюдались бессонница, тошнота, сухость во рту, частота нежелательных явлений варьировала от 7 до 20%.

Результаты рандомизированных исследований, в ходе которых сравнивались сибутрамин и орлистат, различия в уровнях как САД, так и ДАД были очень невелики и не достигали статистически значимого уровня. Непосредственное сравнение двух вариантов фармакотерапии ожирения, таким образом, не дает дополнительных оснований переоценивать влияние сибутрамина на АД [399].

Дальнейшие исследования показали, что у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, а также при наличии контролируемой АГ, прием сибутрамина не сопровождается повышением АД [304-306, 398]. Наблюдательные когортные исследования, когда сибутрамин назначался в соответствии с инструкцией также подтверждают его благоприятный профиль безопасности, в том числе по сравнению с орлистатом. Так в одном, из наиболее крупных исследований такого плана численность пациентов, получавших сибутрамин, составила более 12000 человек, медиана возраста – 45 лет. Повышение АД стало причиной отмены препарата у 1.6 % пациентов [399].

В нашем исследовании не было зафиксировано значимого повышения САД или ДАД. Полученные результаты следует трактовать с учетом двух принципиальных моментов. Во-первых, в нашем исследовании принимали участие

пациенты, не имеющие противопоказаний к назначению сибутрамина. Противопоказания к терапии сибутрамином (вторичная АГ, ИБС, сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, АГ с уровнем АД >145/90 мм рт.ст., в том числе на фоне приема гипотензивных препаратов, окклюзионные заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания) рассматривались как критерии исключения. Следует учитывать относительно молодой возраст - медиана возраста пациентов составила 43 года. Отмеченное снижение АД, очевидно, в наибольшей степени обусловлено снижением массы тела. Снижение массы тела является одной из доказанных эффективных мер по контролю за артериальной гипертензией, что отражено во всех клинических рекомендациях, посвященных гипотензивной терапии. Однако, в плацебо контролируемых исследованиях на фоне терапии сибутрамином не отмечалось снижения АД [298, 299, 301]. Важно отметить, что в эти исследования включались пациенты с артериальной гипертензией, в то время как в нашей когорте, медиана САД на момент начала терапии составляла 125 мм рт. ст.

Исследования с высоким уровнем доказательности подтверждают, что лечение ожирения сибутрамином сопровождается снижением уровня ТГ и повышением ЛПВП [296, 297]. В большинстве исследований также отмечено улучшение соотношения ОХС/ЛПНП. Применение многофакторного анализа подтверждает, что преимущественное влияние на показатели липидного спектра крови на фоне терапии сибутрамином оказывает именно снижение массы тела [296, 297].

По нашим данным, отмечалась положительная динамика показателей липидного обмена в обеих группах пациентов: в группе эффективного лечения отмечалось снижение ОХС на 9,1%, ЛПНП на 16,1%, ТГ на 14,8%, прирост ЛПВП составил 15,7%. В группе, где не был достигнут клинически значимый эффект в отношении массы тела (потеря веса составила менее 5 % от исходного веса), тем не менее, наблюдалось снижение уровней общего холестерина на 3,4%, ЛПНП на 6,3%, ТГ на 2,7% и увеличение уровня ЛПВП на 10,5%. Эти изменения могут быть также результатом снижения калорийности рациона и изменением качественного

состава пищи, в частности ограничением употребления жиров, в соответствии с рекомендациями специалиста.

Ожирение относится к той группе заболеваний, в патогенезе которых доминирует влияние окружающей среды, однако клиническая картина, в том числе спектр метаболических нарушений, зависят от наследственной предрасположенности. Полиморфные маркеры, представляющие собой переменный участок ДНК, не являются собственно этиологическими факторами. Однако, по наличию ассоциации полиморфного маркера с той или иной патологией или с результатом того или иного метода лечения можно судить об ассоциации с конкретным геном. Изучение полиморфных маркеров – это поиск ответа на вопрос, существуют ли для данного метода лечения генетические факторы, определяющие его эффективность, и можно ли с их помощью прогнозировать результаты.

Результаты нашей работы показали, что для прогнозирования эффективности терапии сибутрамином такие факторы существуют. Несмотря на значимость полученных результатов, наше исследование имеет ряд ограничений.

Во-первых, размер выборки был относительно небольшим ($n=118$), что может быть причиной увеличения риска как ложноотрицательных результатов, так и ложноположительных результатов. При этом статистическая мощность считается достаточной для исследования нарушений пищевого поведения, но не достаточна для генетического анализа. Следует отметить, что в аналогичных исследованиях, процитированных выше, размер выборки составлял от 111 до 181 пациента [53, 54, 56].

Во-вторых, в исследовании принимали участие только пациенты европеоидной расы, поэтому наши выводы не могут быть применимы к другим группам населения. Тем не менее, гомогенная популяция более выгодна для выявления специфических ассоциаций генов и заболеваний и имеет важное значение для исследований с эффектами генной среды.

В-третьих, генетические влияния на болезнь и эффективность ее лечения часто связаны с несколькими генами, каждый из которых в отдельности может оказывать незначительный вклад.

Таким образом, полученные результаты дают возможность, основываясь на результатах генетического исследования, выделить тех пациентов с ожирением, лечение которых сибутрамином может быть наиболее эффективным. Тем не менее, необходимо проведение дополнительных исследований с большим размером выборки для подтверждения полученных результатов и выявления других генетических полиморфизмов (изолированных или ассоциации нескольких) для оценки эффективности и безопасности терапии сибутрамином.

ВЫВОДЫ

1. Снижение массы тела при абдоминальном ожирении и НАЖБП сопровождается достоверными положительными изменениями показателей углеводного и липидного обмена, однако, положительная динамика маркеров эндотелиальной дисфункции, системы фибринолиза и хронического воспаления на фоне терапии метформином при НАЖБП не является прямым следствием уменьшения количества жировой ткани.
2. При НАЖБП и абдоминальном ожирении комбинированная терапия, включающая метформин в дозе 2000 мг в сутки, в сравнении с немедикаментозным лечением, является более эффективной в отношении снижения массы тела и позволяет добиться лучшей коррекции метаболических нарушений.
3. Нарушение регуляции углеводного обмена при МО характеризуется снижением базального и стимулированного уровня ГПП-1, повышением концентрации ГИП и гиперглюкагонемией.
4. Влияние шунтирующих бариатрических операций, в частности, операции БПШ, на углеводный обмен и продукцию инкретинов сохраняется в отдаленном периоде после хирургического лечения, и может быть связано с изменением анатомического строения желудочно-кишечного тракта и, соответственно, изменением пассажа пищи.
5. Особенности регуляции углеводного обмена в отдаленном периоде после проведения БПШ являются: повышенная продукция ГПП-1 и ИРИ в ответ на пероральный прием глюкозы, что определяет риск развития постпрандиальных гипогликемий.

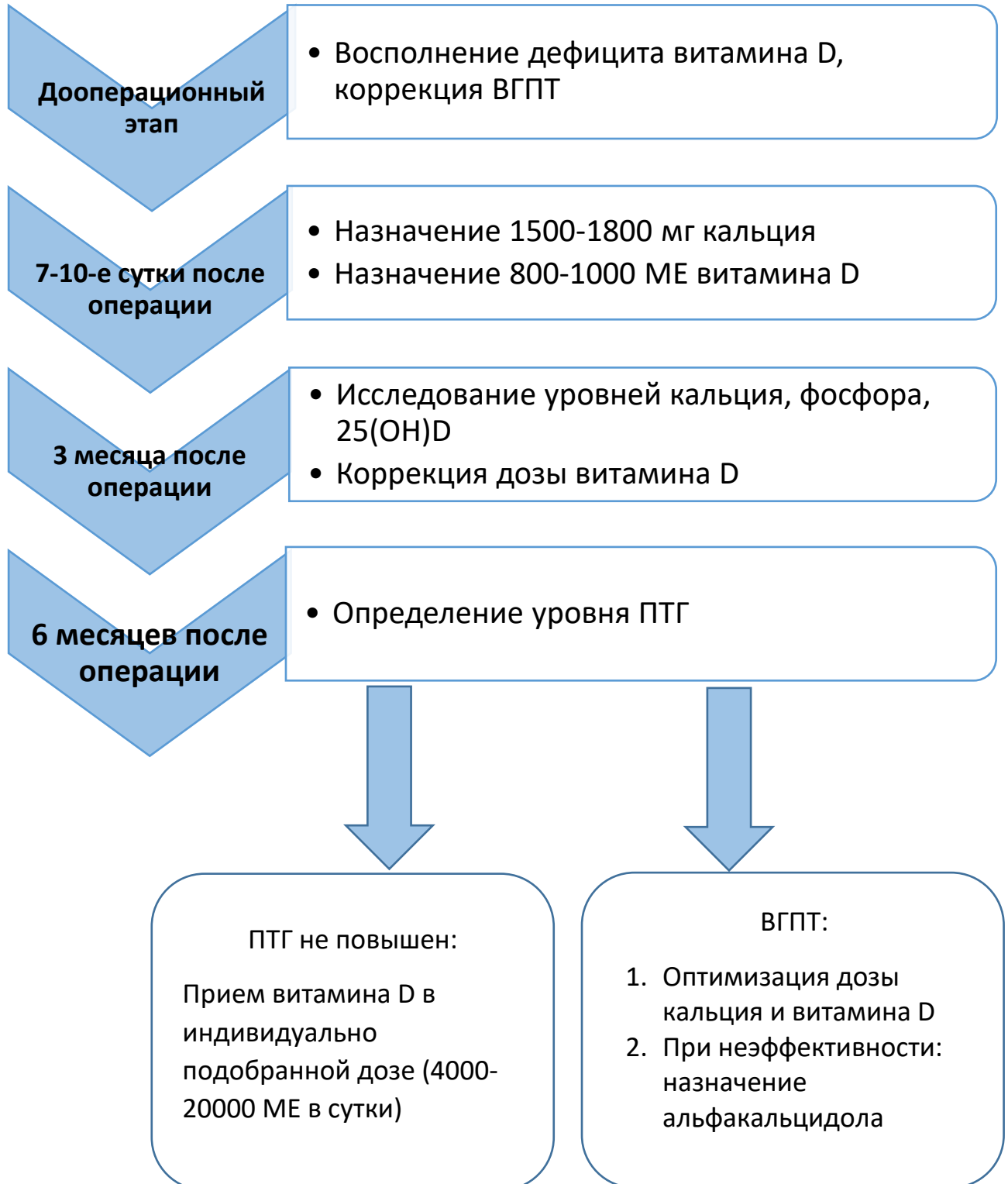
6. Дефицит витамина D является характерным как для больных МО, так и для пациентов, перенесших БПШ. Однако, гипокальцемия и развитие ВГПТ наблюдаются именно у оперированных пациентов.
7. Среди пациентов с ожирением преобладающим является экстернальный тип пищевого поведения (67,8%), который ассоциирован с генотипом ТТ полиморфизма 3081(А/Т) гена *NET*. При этом эффективность терапии сибутрамином не зависит от типа пищевого поведения.
8. Результат терапии ожирения сибутрамином ассоциирован с генетическими факторами: носители ТТ генотипа полиморфного маркера С825Т гена *GNB3* достигли большего снижения массы тела в сравнении с носителями генотипов СС+СТ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Обследование больных с абдоминальным ожирением и НАЖБП должно включать обязательную оценку состояния углеводного и липидного обмена с целью своевременного выявления неалкогольного стеатогепатита и факторов риска ССЗ и СД2.
2. Для лечения пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП и коррекции ассоциированных с ними метаболических нарушений, рекомендуется терапевтическая стратегия, предусматривающая прием метформина в дозе 2000 мг в сутки в сочетании с мероприятиями по изменению образа жизни.
3. Всем пациентам, являющимся кандидатами на хирургическое лечение ожирения, требуется обследование с целью определения обеспеченности витамином D и исключения ВГПТ с обязательным проведением коррекции выявленных нарушений на дооперационном этапе.
4. Пациенты, перенесшие бариатрические операции должны рассматриваться как потенциальная группа риска по развитию постпрандиальных гипогликемических состояний.
5. Для предупреждения развития метаболических осложнений после бариатрических операций пациентам показан пожизненный мониторинг показателей обмена кальция и обеспеченности витамином D и коррекция витаминной и нутриентной недостаточности под контролем лабораторных показателей.
6. Терапия ожирения с использованием сибутрамина может быть рекомендована пациентам, не имеющим противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как АГ, ИБС, цереброваскулярные заболевания, при любом типе пищевого поведения.

7. Персонализированное прогнозирование эффективности лечения ожирения сибутрамином целесообразно только в индивидуальном порядке с помощью генетического исследования - оценки полиморфного маркера С825Т гена *GNB3*. При наличии генотипов СС и СТ не следует продолжать терапию сибутрамином более 3-х месяцев при условии недостижения клинически значимого снижения массы тела.

Профилактика и восполнение дефицита витамина D и ВГПТ у бариатрических пациентов



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anderson J, et al. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74: 579-84.
2. Avenell A, 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.
3. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под редакцией Дедова И, Мельниченко Г. Москва: Медицинское информационное агентство; 2004.
4. Douketis J, et al. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond).* 2005; 29: 1153-67.
5. Summerbell C, et al. WITHDRAWN: Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 16: CD003640.
6. Дедов И, Шестакова М, Галстян Г. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19(2): 104-112.
7. Kanell W, et al. Effect of weight on cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1996; 63(Suppl): 419S-422S.
8. Shaper A, et al. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle-aged men. *British Medical Journal.* 1997; 314: 1311-17.
9. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. Available from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854>.
10. Freedman D, et al. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30: 822-829.
11. Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008; 28(4): 339-50.

12. Misra V, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. *Current Gastroenterology Reports*. 2009, 11: 50–55.
13. Stefan N, et al. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. *Endocrine Reviews*. 2008; 29(7): 939-60.
14. Musso G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*. 2010; 11(6): 430–45.
15. 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). *Journal of Hepatology*. 2016; 64(6): 1388–1402.
16. Bugianesi E, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005; 48: 634-42.
17. Dowman J, Tomlinson J, Newsome P. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010; 103(2): 71-83.
18. Driver C, et al. Cardioprotective effects of metformin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018; 72(2): 121-127.
19. Jenkins A, et al. Metformin, lipids and atherosclerosis prevention. *Curr Opin Lipidol*. 2018; 29(4): 346-353.
20. Nafisa A, et al. Endotelial function and dysfunction: impact of metformin. *Pharmacol Ther*. 2018; 192: 150-162.
21. Bhat A, et al. Systematic review: preventive and therapeutic application of metformin in liver disease. *World J Hepatol*. 2015; 7(12): 1652-9.
22. Zheng J, et al. Metformin and metabolic diseases: a focus on hepatic aspects. *Front Med*. 2015; 9(2): 173-86.
23. Pontiroli A, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg*. 2011; 253:484–487.

24. Buchwald H, et al. Overall mortality, incremental life expectancy, and cause of death at 25 years in the program on the surgical control of the hyperlipidemias. *Ann Surg.* 2010; 251:1034–1040.
25. Padwal R, et al. Bariatric surgery: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev.* 2011; 12:602–621.
26. Buchwald H, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systemic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009; 122: 248–256.
27. Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1577–1585.
28. Hofso D, 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; 163:735–745.
29. Морбидное ожирение. Под редакцией Дедова И. Москва: Медицинское информационное агентство; 2014.
30. Garb J, et al. Bariatric surgery for the treatment of morbid obesity: a meta-analysis of weight loss outcomes for laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg.* 2009; 19:1447–1455.
31. Valezi A, et al. Weight loss outcome after silastic ring Roux-en-Y gastric by-pass: 8 years of follow-up. *Obes Surg.* 2010; 20:1491–1495.
32. Skroubis G, 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: 551-558.
33. Gasteyger C, et al. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standart multivitamin supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1128-33.
34. Collazo-Clavell M, et al. Osteomalacia after Roux-en-Y gastric bypass. *Endocr Pract.* 2004; 10: 195-198.
35. Fleischer J, et al. The Decline in Hip Bone Density after Gastric Bypass Surgery Is Associated with Extent of Weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3735–3740.

36. Johnson M, et al. The Long-term Effects of Gastric Bypass on Vitamin D Metabolism. *Ann Surg.* 2006; 243: 701–705.
37. Youssef Y, et al. Risk of secondary hyperparathyroidism after laparoscopic gastric bypass surgery in obese women. *Surg Endosc.* 2007; 21: 1393–1396.
38. Clements R, et al. Hyperparathyroidism and vitamin D deficiency after laparoscopic gastric bypass. *Am Surg.* 2008; 74(6): 474-475.
39. Ybarra J, et al. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2005; 15: 330–335.
40. Arterburn D, 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.
41. Mingrone G, Castagneto-Gissey L. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab.* 2009; 35: 518-23.
42. Peterli R, 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.
43. Rubino F, et al. The early effect of Roux-en-Y gastric bypass on hormones is involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg.* 2004; 240: 236-42.
44. Cummings D, et al. Role of the bypassed proximal intestine in the antidiabetic effects of bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2007; 3: 109-115.
45. Vidal J, et al. Long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on plasma glucagon-like peptide-1 and islet function in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 884-91.
46. Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2005; 353: 249-54.
47. Vella A, et al. Incretin hypersecretion in postgastric bypass hypoglycemia: primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4563-4565.
48. Bernard B, et al. Hypoglycaemia following upper gastrointestinal surgery: case report and review of the literature. *BMC Gastroenterology.* 2010; 10: 77.

49. Berthoud H-R, Morrison C. The Brain, Appetite, and Obesity. *Ann Rev Psychol.* 2008; 59(1): 55-92.
50. Stice E, et al. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: A functional magnetic resonance imaging study. *J Abnorm Psychol.* 2008; 117(4): 924-935.
51. Berridge K, et al. The tempted brain eats: Pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Res.* 2010; 1350: 43-64. doi: 10.1016/j.brainres.2010.04.003.
52. Wang G-J, et al. The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opin Ther Targets.* 2005; 6(5): 601-609. doi: 10.1517/14728222.6.5.601.
53. Hauner H, et al. Prediction of successful weight reduction under sibutramine therapy through genotyping of the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) C825T polymorphism. *Pharmacogenetics.* 2003; 13 (8): 453-459.
54. Hsiao D, et al. Weight loss and body fat reduction under sibutramine therapy in obesity with the C825T polymorphism in the GNB3 gene. *Pharmacogenet Genomics.* 2009; 19 (9): 730-733.
55. Hsiao T, et al. Effect of the common 866G/A polymorphism of the uncoupling protein 2 gene on weight loss and body composition under sibutramine therapy in an obese Taiwanese population. *Mol Diagn Ther.* 2010; 14 (2): 101-106.
56. Grudell A, et al. A controlled pharmacogenetic trial of sibutramine on weight loss and body composition in obese or overweight adults. *Gastroenterology.* 2008; 135(4): 1142-54.
57. Ong J, Younossi Z. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis.* 2007; 11: 1-16, vii.
58. Leite N, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int.* 2009; 29: 113-119.
59. Assy N, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci.* 2000; 45: 1929-1934.
60. Chalasani N, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver

- Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 811–826.
61. Younossi Z, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64: 73-84.
62. Драпкина О, Ивашкин В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого много центрального проспективного исследования DIREGL 019030. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014; 24(4): 32-38.
63. Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17: 1021-1032.
64. VanWagner L, Rinella M. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Hepatol Rep.* 2016; 15: 75-85.
65. Sasaki A, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: current and potential future treatments. *Front Endocrinol.* 2014; 5: 164. doi: 10.3389/fendo.2014.00164.
66. Subichin M, et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2015; 11: 137-141.
67. Festi D, et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev.* 2004; 5 (1): 27-42.
68. Petersen K, et al. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 18273-18277.
69. Petersen K, et al. Apolipoprotein C3 Gene Variants in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1082–1089.
70. Petta S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future. *Dig Liver Dis.* 2009; 41(9): 615–625.

71. Romeo S, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008; 40: 1461-1465.
72. Мишина Е, и соавторы. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? *Сахарный диабет.* 2017;20(5):335-342.
73. Prashanth M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India.* 2009; 57: 205-210.
74. Fan N, et al. Sex-specific association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 3805372.
75. Fruci B, et al. Nonalcoholic fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 22933-22966.
76. Драпкина О, Корнеева О. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(4): 424-429.
77. Wu K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol.* 2016; 10: 420-425.e1.
78. Ong J, et al. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008; 49: 608–612.
79. Hashimoto E, et al. The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2005; 33: 72–76.
80. Adams L, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005; 129: 113–121.
81. Kichian K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients investigated for elevated liver enzymes. *Can J Gastroenterol.* 2003; 17: 38–42.
82. Ascha M, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010; 51: 1972–1978.
83. Hashimoto E, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol.* 2009; 44(Suppl. 19): 89–95.

84. Miyaaki H, et al. Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis. *Liver Int.* 2008; 28: 519–524.
85. Caldwell S. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology.* 1999; 29: 664–669.
86. Fassio E, et al. Natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of liver biopsies. *Hepatology.* 2004; 40: 820-806.
87. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. Available from <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/nafl-d-nash> [Assesed June 2012].
88. Jepsen P, et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver - a registry-based cogort study. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50: 2101-2104.
89. Lau E, et al. Gut microbiota: association with NAFLD and metabolic disturbances. *Biomed Res Int,* 2015; 2015: 979515.
90. Marchesini G, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999; 107 (5): 450-5.
91. Cortez-Pinto H, et al. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr.* 1999; 18(6): 353-358.
92. Bugianesi E, et al. Insulin resistance in non- diabetic patients with non- alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetogia.* 2005; 48: 634-42.
93. Knobler H, et al. Fatty liver – an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM.* 1999; 92: 73-79.
94. Utzschneider K, Kahn S. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (12): 4753-4761.
95. Cai D, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med.* 2005; 11: 183–190.
96. Targher G, 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): 1354-1358.

97. Tilg H, et al. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005; 54: 303-306.
98. Jeppesen J, et al. C-reactive protein, insulin resistance and risk of cardiovascular disease: a population-based study. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2008; 15: 594-598.
99. Choi K, et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 75: 235-40.
100. Cnop M, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003; 46: 459-469.
101. Kim J, et al. Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. *J. Clin. Invest*. 1998; 101(1): 1-9.
102. Browning J, Horton J. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*. 2004; 114: 147-152.
103. Carter-Kent C, et al. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1036-1042.
104. Hasegawa T, et al. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15 (10): 1667-1672.
105. Chalasani N, et al. Does leptin play a role in the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis? *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2771-2776.
106. Kadowaki T, et al. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Lett*. 2008; 582: 74-82.
107. Kadowaki T, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006; 116: 1784-1792.
108. Chandrasekar B, et al. Adiponectin blocks interleukin-18-mediated endothelial cell death via APPL1-dependent AMP-activated protein kinase

- (AMPK) activation and IKK/NF-kappaB/PTEN suppression. *J Biol Chem.* 2008; 283: 24889-24898.
109. Aygun C, et al. Serum levels of hepatoprotective peptide adiponectin in non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18 (2): 175-180.
110. Tilg H, Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2000; 343 (20): 1467-1476.
111. Brea A, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Carotid Atherosclerosis: A Case-Control Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1045–1050.
112. Torer N, et al. Importance of cytokines, oxidative stress and expression of BCL-2 in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Scandiavian Journal of Gastroenterology.* 2007; 42 (9): 1095-1101.
113. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28(11): 1357–1364.
114. Trost S, et al. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type II diabetes. *Curr Diab Rep.* 2006; 6: 47–54.
115. Chalasani N, et al. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 1497–1502.
116. Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003; 37: 917-923.
117. Sanyal A, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001; 120: 1183–1192.
118. Bonnefont-Rousselot D, et al Blood oxidative stress markers are unreliable markers of hepatic steatosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 91–98.
119. Chen Q, et al. Cytotoxicity and apoptosis produced by arachidonic acid in HepG2 cells overexpressing human cytochrome P-4502E1. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998; 22 (4): 782-784.

120. Skrha J, et al. Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63 (12): 1107–1114.
121. Haufe S, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology.* 2011; 53: 1504-1514.
122. Asrih M. et al. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr.* 2014; 33: 186-190.
123. Chalasani N, 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: 328-357.
124. Houmard J, et al. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol.* 2004; 96: 101-106.
125. Kopp C, et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res.* 2003; 11(8): 950–956.
126. Tuomilehto J, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1343–1350.
127. Adams L, et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol.* 2005; 42: 132-138.
128. 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: 1392-1405.
129. Lassailly G, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology.* 2015; 149: 379-388; quiz e15-16.

130. Bower G, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg.* 2015; 25: 2280-2289.
131. Li Y, et al. Metformin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2013; 1: 57-64.
132. Musso G, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010; 52: 79-104.
133. 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.
134. 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.
135. Garinis G, et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *Int J Obes (Lond).* 2010; 34: 1255-1264.
136. Nair S, et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 23-28.
137. Loomba R, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 172-182.
138. de Oliveira C, et al. Combination of N-acetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2008; 38: 159-165.
139. Shields W, 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: 157-163.
140. Uygun A., et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 537-544.
141. Haukeland J, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44: 853-860.

142. Polyzos S, et al. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2011; 60: 313–326.
143. Charles M., et al. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1967-1972.
144. Grant P. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab*. 2003; 29: 6S44–52.
145. Belfort R, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2297-2307.
146. Sanyal A, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1675-1685.
147. Cusi K, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: a Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165: 305-315.
148. Aithal G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1176-1184.
149. Vilsbøll T, 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.
150. Armstrong M, 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: 679-690.
151. Sato K, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015; 31: 923-930.
152. Xu R, et al. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8: 3924-3934.
153. Miller E, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 37-46.

154. Abner E, et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci.* 2011; 4: 158-170.
155. Chapuy M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997; 7: 439-443.
156. Lamberg-Allardt C, et al. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 2066-2073.
157. Rucker D, et al. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ.* 2002; 166: 1517-1524.
158. Nesby-O'Dell S, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 187-192.
159. Zerwekh J. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(suppl): 1087s-1091s.
160. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-281.
161. Holick M. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009; 19(2): 73-78.
162. Пигарова Е, Рожинская Л, Белая Ж, и соавторы. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016; 62(4): 60-84.
163. Evaluation, Treatment and Prevention of vitamin D Deficiency. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011; 96 (7): 1911–1930.
164. Grant W, Holick M. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev.* 2005; 10: 94–111.
165. Malabanan A, et al. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet.* 1998; 351: 805–806.

166. Dawson-Hughes B, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;.16:.713–716.
167. Bordelon P, et al. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician.* 2009; 80 (8): 841-846.
168. Bischoff-Ferrari H, et al. Estimation of optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 18-28.
169. Cannell J, et al. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9: 107-118.
170. Cannell J, Hollis B. Use of vitamin D in clinical practice. *Alternative Medicine Review.* 2008; 13: 6-20.
171. Worthman J, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 690-693.
172. MacLaughlin J, Holick M. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest.* 1985; 76: 1536-1538.
173. Need A, et al. Effects of skinthickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1993; 58: 882-885.
174. Arunabh S, et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88: 157-161.
175. Hypponen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes Care.* 2006; 29 (10): 2244-2246.
176. Lagunova Z, et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res.* 2009; 29 (9): 3713-3720.
177. McGill A, et al. Relationships of low serum vitamin D₃ with anthropometry and markers of metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutrition Journal.* 2008; 7: 4.
178. Aasheim E, et al. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 362-399.
179. Ybarra J, et al. Hypovitaminosis D and morbid obesity. *Nurs Clin North Am.* 2007; 42: 19–27.

180. Yanoff L, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64(5): 523-529.
181. Sanchez-Hernandez J, et al. Effects of bariatric surgery on vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: a prospective study. *Obes Surg*. 2005; 15: 1389–1395.
182. Snijder M, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 4119–4123.
183. Hamoui N, et al. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. *Arch Surg*. 2003; 138: 891–897.
184. Kamycheva E, et al. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromso study. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151: 167–172.
185. Hultin H, et al. Left-Shifted Relation between Calcium and Parathyroid Hormone in Obesity. *J Clin Endocrin Metab*. 2010; 95 (8): 3973-3981.
186. Hjelmessaeth J, et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology*. 2009; 8: 7-13.
187. Carlin A, et al. Prevalence of vitamin D depletion among morbidly obese patients seeking gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2006; 2: 98-103.
188. Kulie T, et al. Vitamin D: an evidence-based review. *JABFM*. 2009; 22 (6): 698-706.
189. Lee P, et al. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. *Am J Med*. 2009; 122 (11): 1056-1060.
190. Chakhoutra M, et al. Hypovitaminosis D in bariatric surgery: a systematic review of observational studies. *Metabolism*. 2016; 65 (4): 574-585.
191. White M, et al. Rates of secondary hyperparathyroidism after bypass operation for super-morbid obesity: an overlooked phenomenon. *Surgery*. 2017; 161 (3): 720-726.

192. Peterson L, et al. Vitamin D status and supplementation before and after bariatric surgery: a comprehensive literature review. *Surg Obes Relat Dis*. 2016; 12 (3): 693-702.
193. Frederiksen K, et al. Bone structural changes and estimated Strength After Gastric bypass surgery evaluated by HR-pQCT. *Calcif Tissue Int*. 2016; 98 (3): 253-62.
194. Muschitz C, et al. Sclerostin levels and changes in bone metabolism after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (3): 891-901.
195. 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(Suppl 1): S1–27.
196. Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4823-4843.
197. Lanzarini E, et al. High-dose vitamin D supplementation is necessary after bariatric surgery: a prospective 2-year follow-up study. *Obes Surg*. 2015; 25 (9): 1633-1638.
198. Jankovic D, et al. Prevalence of endocrine disorders in morbidly obese patients and the effect of bariatric surgery on endocrine and metabolic parameters. *Obes Surg*. 2012; 22 (1): 62-69.
199. Schinner S, et al. Association of impaired glucose metabolism in morbid obesity with hypoadiponectinaemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008; 116 (Suppl 1): S64-69.
200. Vinciguerra F, et al. Very severely obese patients have a high prevalence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Acta Diabetol*. 2013; 50 (3): 443-449.
201. Dixon J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299: 316-323.

202. Cummings D, et al. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2608–2615.
203. Rubino F, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg.* 2006; 244: 741–749.
204. le Roux C, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg.* 2006; 243: 108–114.
205. Baggio L, Drucker D. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007; 132: 2131-2157.
206. Jones I, et al. The glucose dependent insulinotropic polypeptide response to oral glucose and mixed meals is increased in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1989; 32(9): 668-677.
207. Fukase N, et al. Response of truncated glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide to glucose ingestion in non-insulin dependent diabetes mellitus. Effect of sulfonylurea therapy. *Acta Diabetologia.* 1995; 32: 165-169.
208. Faerch K, et al. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia.* 2008; 51: 853-861.
209. Pannacciulli N, et al. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. *Neuroimage.* 2007; 35(2): 511-517.
210. Edholm T, et al. Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. *Neurogastroenterology and Motility.* 2010; 22: 1191-1200, e315.
211. Carr R, et al. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(2): 872-888.

212. Muscelli E, et al. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008; 57: 1340-1348.
213. Naslund E, et al. Glucagon-like peptide 1 increases the period of postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68: 525-530.
214. Rask E, et al. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1640-1645.
215. Verdich C, et al. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety - effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25: 1206-1214.
216. Lugari R, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) secretion and plasma dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) activity in morbidly obese patients undergoing biliopancreatic diversion. *Horm Metab Res*. 2004; 36(2): 111-115.
217. Umeda L, et al. Early improvement in glycemic control after bariatric surgery and its relationships with insulin, GLP-1, and glucagon secretion in type 2 diabetic patients. *Obes Surg*. 2011; 21: 896-901.
218. Falkén Y, et al. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 2227-2235.
219. Morinigo G, et al. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 1735-1740.
220. De Carvalho C, et al. GLP-1 and adiponectin: effect of weight loss after dietary restriction and gastric bypass in morbidly obese patients with normal and abnormal glucose metabolism. *Obes Surg*. 2009; 19: 313-320.
221. Dirksen C, et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia*. 2012; 55: 1890-901.

222. McLaughlin T, et al. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1851–1855.
223. Laferrere B, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1709-1716.
224. Laferrere B, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2479-2485.
225. Vilsbøll T, et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2706-2713.
226. Knop F, et al. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(6): 500-510.
227. Piteau S, et al. Reversal of islet GIP receptor down-regulation and resistance to GIP by reducing hyperglycemia in the Zucker rat. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 362:1007-1012.
228. Campos G, et al. Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lost. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14: 15-23.
229. Isbell J, et al. The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1438-1442.
230. Kashyap S, et al. Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on beta-cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 462-471.
231. Korner J, et al. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis.* 2007; 3: 597-601.

232. Goldfine A, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4678–4685.
233. Rudnicki M, et al. Proximal jejunal and biliary effects on the enteroinsular axis. *Surgery.* 1990; 107: 455-460.
234. Pories W, Albrecht R. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg.* 2001; 25: 527–531.
235. Mingrone G, et al. Circadian rhythms of GIP and GLP-1 in glucose-tolerant and in type 2 diabetic patients after biliopancreatic diversion. *Diabetologia.* 2009; 52: 871-81.
236. Dolo P, et al. Preserving duodenal-jejunal (foregut) transit does not impair glucose tolerance and diabetes remission following gastric bypass in type 2 diabetes Sprague-Dawley rat model. *Obes Surg.* 2018; 28(5): 1313-1320/
237. Loeffelholz C, et al. The anorexigenic peptide neurotensin relates to insulin sensitivity in obese patients after BPD or RYGB metabolic surgery. *Int J Obes (Lond).* 2018; 42(12): 2057-2061.
238. Rao R, et al. Insulin resistance and bariatric surgery. *Obes Rev.* 2012; 13(4): 316-328.
239. Garcia-Fuentes E, et al. Morbidly obese individuals with impaired fasting glucose have a specific pattern of insulin secretion and sensitivity: effect of weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2006; 16: 1179-1188.
240. Pournaras D, et al. Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding mechanisms and 2 years outcomes. *Ann Surg.* 2010; 252: 966-971.
241. Ballantyne G, et al. Short-term changes in insulin resistance following weight loss surgery for morbid obesity: laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2006; 16: 1189-1197.
242. Schauer P, et al. Clinical Outcomes of Metabolic Surgery: Efficacy of Glycemic Control, Weight Loss, and Remission of Diabetes. *Diabetes Care.* 2016; 39(6): 902-911.

243. Ferranini E, et al. Association of fasting glucagon and proinsulin concentrations with insulin resistance. *Diabetologia*. 2007; 50: 2342-2347.
244. Unger R, et al. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest*. 2012; 122: 4-12.
245. Korner J, et al. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulintropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33: 786-795.
246. Jacobsen S, et al. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obesity surgery*, 2012; 22: 1084-1096.
247. Salehi M, et al. Altered islet function and insulin clearance cause hyperinsulinemia in gastric bypass patients with symptoms of postprandial hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (6): 2008-2017.
248. International Hypoglycemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 155-157.
249. Shah M, et al. Contribution of endogenous glucagon-like peptide 1 to glucose metabolism after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes*. 2014; 63 (2): 483-493.
250. Cryer P, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (3): 709-728.
251. Mulla C, et al. Insulinoma after bariatric surgery: diagnostic dilemma and therapeutic approaches. *Obes Surg*. 2016; 26 (4): 874-881.
252. Patti M, et al. Severe hypoglycaemia postgastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 2005; 48: 2236–2240.

253. Marsk R, et al. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986–2006 in Sweden. *Diabetologia*. 2010; 53: 2307–2311.
254. Meier J, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1554-1559.
255. Kim S, et al. Plasma glucose and insulin regulation is abnormal with or without neuroglycompenia. *Obes. Surg*. 2009; 19: 1550–1560.
256. Nguyen N, et al. Rapid gastric and intestinal transit is a major determinant of changes in blood glucose absorption and postprandial symptoms after gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22 (9): 2003-2009.
257. Patti M, et al. Insulin response to oral stimuli and glucose effectiveness increased in neuroglycopenia following gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23 (4): 798-807.
258. Guidone C, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes*. 2006; 55: 2025–2031.
259. Salinari S, et al. Duodenal-jejunal bypass and jejunectomy improve insulin sensitivity in Goto-Kakizaki diabetic rats without changes in incretins or insulin secretion. *Diabetes*. 2014; 63, 1069–1078.
260. Mingrone G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 964–973.
261. Salinari S, et al. Jejunal proteins secreted by db/db mice or insulin-resistant humans impair the insulin signaling and determine insulin resistance. *PLoS ONE*. 2013; 8 (2): e56258.
262. Angelini G, et al. Metabolic surgery improves insulin resistance through the reduction of gut-secreted heat shock proteins. *Commun Biol*. 2018; 1: 69. doi: 10.1038/s42003-018-0069-8.
263. Nakhjavani M, et al. Increased serum HSP70 levels are associated with the duration of diabetes. *Cell Stress Chaperones*. 2010; 15: 959–964.

264. Garamvölgyi Z, et al. Increased circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) levels in gestational diabetes mellitus: a pilot study. *Cell Stress Chaperones*. 2015; 20: 575–581.
265. Ehses J, et al. Toll-like receptor 2-deficient mice are protected from insulin resistance and beta cell dysfunction induced by a high-fat diet. *Diabetologia*. 2010; 53(8): 1795–1806.
266. Suhl E, et al. Medical nutrition therapy for post-bariatric hypoglycemia: practical insights. *Surg Obes Relat Dis*. 2017; 13(5): 888-896.
267. Salehi M, et al. Hypoglycemia after gastric Bypass Surgery: current concepts and controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(8): 2815-2826.
268. Романцова ТИ. Молекулярные механизмы регуляции массы тела как мишени патогенетической терапии ожирения. *Терапия*. 2015; 4(4): 71-78.
269. Kang J, et al. Randomized controlled trial to investigate the effects of a newly developed formulation of phentermine diffuse-controlled release for obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12: 876–882.
270. Li Z, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005; 142(7): 532–546.
271. Allison D, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20: 330–42.
272. Gadde K, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 1341-1352.
273. Garvey W, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95: 297-308.
274. Colman E, et al. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1577-1579.

275. Margulis A, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207(5): 405.e1-7.
276. Narayanaswami V, Dvoskin L. Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacol Ther*. 2017; 170: 116-147.
277. Mahgerefteh B, et al. New Drug Therapies for the Treatment of Overweight and Obese Patients. *American Health & Drug Benefits*. 2013; 6 (7): 423-430.
278. Smith S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010; 363: 245–256.
279. Fidler M, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 3067–3077.
280. O'Neil P, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20: 1426–1436.
281. Apovian C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21 (5): 935-943.
282. Greenway F, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376 (9741): 595–605.
283. Wadden T, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19 (1): 110–120.
284. Yanovski S, Yanovski J. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*. 2014; 311 (1): 74-86.
285. Cleveland Clinic. Clinical Trial Testing Safety of Obesity Drug Contrave Halted; 50 Percent Interim Data Released by the Study's Executive Committee. Available from: <http://my.clevelandclinic.org/about-cleveland-clinic/newsroom/releases-videos-newsletters/2015-5-12-clinical-trial-testing-safety-of-obesity-drug-contrave-halted> [accessed 28 October 2015].

286. Mancini M, de Melo M. The burden of obesity in the current world and the new treatments available: focus on liraglutide 3.0 mg. *Diabetol Metab Syndr*. 2017; 9 (1): 44.
287. Wadden T, 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 (11): 1443-1451.
288. Pi-Sunyer X, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015; 373 (1): 11-22.
289. Le Roux C, 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): 1399-1409.
290. Marso S, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 311–322.
291. Karam J. Tackling obesity: new therapeutic agents for assisted weight loss. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010; 3: 95–112.
292. Talbot P, et al. Brain Serotonin Transporter Occupancy by Oral Sibutramine Dosed to Steady State: A PET Study Using ¹¹C-DASB in Healthy Humans. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35 (3): 741-751.
293. Chung J, et al. Effect of CYP2B6 genotype on the pharmacokinetics of sibutramine and active metabolites in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51 (1): 53-59.
294. Hwang I, et al. Effects of CYP3A5, CYP2C19, and CYP2B6 on the clinical efficacy and adverse outcomes of sibutramine therapy: a crucial role for the CYP2B6*6 allele. *Clin Chim Acta*. 2014; 428: 77-81.
295. Kim K, et al. Association of CYP2B6, CYP3A5 and CYP2C19 genetic polymorphisms with sibutramine pharmacokinetics in healthy Korean subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 86 (5): 511-518.
296. Rucker D, et al. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335 (7631): 1194–1199.

297. Zhou Y-H, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE. 2012; 7 (6): e39062.
298. James W, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet. 2000; 356 (9248): 2119–2125.
299. Caterson I, et al. Early response to sibutramine in patients not meeting current label criteria: preliminary analysis of SCOUT lead-in period. Obesity (Silver Spring). 2010; 18 (5): 987-94.
300. James W, et al. SCOUT Investigators Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med. 2010; 363 (10): 905–917.
301. Seimon R, et al. Changes in body weight and blood pressure: paradoxical outcome events in overweight and obese subjects with cardiovascular disease. Int J Obes (Lond). 2014; 38 (9): 1165-1171.
302. Caterson I, et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012; 14 (6): 523-530.
303. Аметов А.С. Отчет о программе ВЕСНА. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией Diabetus mellipidus. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013; Спецвыпуск 3: 7-11.
304. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера». Ожирение и метаболизм. 2016; № 1: 36-44.
305. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галиева М.О. Создание стратегий лечения ожирения и коморбидный заболеваний на основе наблюдательных программ: промежуточные результаты всероссийской наблюдательной программы ПримаВера. Альманах клинической медицины. 2015; №S1: 95-101.

306. Hayes J, et al. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom. *International Journal of Obesity (Lond)*. 2015; 39 (9): 1359-1364.
307. Smith D, Robbins T. The neurobiological underpinnings of obesity and binge eating: a rationale for adopting the food addiction model. *Biol Psychiatry*. 2013; 73 (9): 804-810.
308. Вознесенская Т. Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. *Ожирение и метаболизм*. 2004; 2: 2-6.
309. Волкова Г, и соавторы. Пищевое поведение у пациентов с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2007; 2(11): 17-22.
310. Kishi T, Elmquist J. Body weight is regulated by the brain: a link between feeding and emotion. *Mol. Psychiatry*. 2005; 10: 132–146.
311. Berthoud H, et al. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology*. 2017; 152(7): 1728-1738.
312. Locke A, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015; 518: 197-206.
313. Fry M, et al. Making sense of it: roles of the sensory circumventricular organs in feeding and regulation of energy homeostasis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007; 232: 14–26.
314. Acosta A, et al. Recent advances in clinical practice challenges and opportunities in the management of obesity. *Gut*. 2014; 63: 687-695.
315. Yadav V, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*. 2009; 138 (5): 976-989.
316. Lam D, et al. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010; 97 (1): 84–91.
317. Best J, et al. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. *Theor Biol Med Model*. 2010; 7: 34.
318. Wurtman R, Wurtman J. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obes Res*. 1995; 3 (4): 477-480.

319. Whitaker-Azmitia P. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Res Bull.* 2001; 56: 479-485.
320. Garfield A, et al. Distribution of cells responsive to 5-HT₆ receptor antagonist-induced hypophagia. *Behav Brain Res.* 2014; 266: 201-206.
321. Meltzer H, Roth B. Lorcaserin and pimavanserin: emerging selectivity of serotonin receptor subtype-targeted drugs. *J Clin Invest.* 2013; 123 (12): 4986-4991.
322. Yeo G, Heisler L. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci.* 2012; 15 (10): 1343–1349.
323. Galeazzi R, et al. Insights into the influence of 5-HT_{2c} aminoacidic variants with the inhibitory action of serotonin inverse agonists and antagonists. *J Mol Model.* 2014; 20 (3): 2120.
324. Heal D, et al. Selective 5-HT₆ receptor ligands: progress in the development of a novel pharmacological approach to the treatment of obesity and related metabolic disorders. *Pharmacology and Therapeutics.* 2008; 117 (2): 207-231.
325. Atzori M, et al. Locus coeruleus norepinephrine release: a central regulator of CNS spatio-temporal activation? *Front Synaptic Neurosci.* 2016; 8: 25.
326. Yamamoto K, et al. Psychiatric symptoms of noradrenergic dysfunction: a pathophysiological view. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014; 68: 1–20.
327. Rang H, et al. Noradrenergic transmission. *Rang & Dale's Pharmacology.* Elsevier Health Sciences; 2014.
328. Sakowski S, et al. Differential tissue distribution of tryptophan hydroxylase isoforms 1 and 2 as revealed with monospecific antibodies. *Brain Res.* 2006; 1085 (1): 11-18.
329. Walther D, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol.* 2003; 66: 1673–1680.
330. Chen G-L, et al. Functional characterization of the human TPH2 5' regulatory region: untranslated region and polymorphisms modulate gene expression in vitro. *Human genetics.* 2008; 122: 645–657.

331. Latsko M, et al. A Novel Interaction between Tryptophan Hydroxylase 2 (TPH2) Gene Polymorphism (rs4570625) and BDNF Val66Met Predicts a High-Risk Emotional Phenotype in Healthy Subjects. *PLoS ONE*. 2016; 11 (10): e0162585.
332. Gao J, et al. TPH2 gene polymorphisms and major depression—a meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e36721.
333. Han K, et al. Local gyrification index in patients with major depressive disorder and its association with tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) polymorphism. *Hum Brain Mapp*. 2017; 38 (3): 1299-1310.
334. Mandelli L, et al The role of serotonergic genes and environmental stress on the development of depressive symptoms and neuroticism. *J Affect Disord*. 2012; 142 (1-3): 82-89.
335. Porcelli S, et al. Pharmacogenetics of antidepressant response. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*. 2011; 36 (2): 87-113.
336. Zhang X, et al. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron*. 2005; 45: 11–16.
337. Zhang X, et al. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. *Science*. 2004; 305: 217.
338. Gutknecht L, et al. Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10: 309–320.
339. Herrmann M, et al. Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on emotional processing. *Cereb Cortex*. 2007; 17: 1160–1163.
340. Laas K, et al. Nice guys: Homozygosity for the TPH2 703G/T (rs4570625) minor allele promotes low aggressiveness and low anxiety. *J Affect Disord*. 2017; 215: 230-236.
341. Strobel A, et al. Genetic variation of serotonin function and cognitive control. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2007; 19: 1923–1931.

342. Waider J, et al. Tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) in disorders of cognitive control and emotion regulation: a perspective. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36: 393–405.
343. Osinsky R, et al. TPH2 gene variation and conflict processing in a cognitive and an emotional Stroop task. *Behavioral brain research*. 2009; 198: 404–410.
344. Reuter M, et al. Impaired executive control is associated with a variation in the promoter region of the tryptophan hydroxylase 2 gene. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2007; 19: 401–408.
345. Zill P, et al. SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression. *Mol Psychiatry*. 2004; 9 (11): 1030-1036.
346. Xu Z, et al. TPH-2 polymorphisms interact with early life stress to influence response to treatment with antidepressant drugs. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016; 19 (11): pii: pyw070.
347. Tzvetkov M, et al. Common genetic variations in human brain-specific tryptophan hydroxylase-2 and response to antidepressant treatment. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18 (6): 495-506.
348. Su Y, et al. Genetic variation in the tryptophan hydroxylase 2 gene moderates depressive symptom trajectories and remission over 8 weeks of escitalopram treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016; 31 (3): 127-133.
349. Slof-Op't Landt M, et al. Association study in eating disorders: TPH2 associates with anorexia nervosa and self-induced vomiting. *Genes Brain Behav*. 2011; 10 (2): 236-243.
350. Mas S, et al. Common genetic background in anorexia nervosa and obsessive compulsive disorder: preliminary results from an association study. *J Psychiatr Res*. 2013; 47 (6): 747-754.
351. Chen N, et al. Synaptic uptake and beyond: the sodium- and chloride-dependent neurotransmitter transporter family SLC6. *Pflugers Arch*. 2004; 447 (5): 519-531.

352. Nakamura M, et al. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Molecular Psychiatry*. 2000; 5 (1): 32–38.
353. Murphy D, et al. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv*. 2004; 4 (2): 109-123.
354. Thomas K., Ellingrod V. Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. *Pharmacotherapy*. 2009; 29 (7): 822-831.
355. Little K, et al. Cocaine, ethanol, and genotype effects on human midbrain serotonin transporter binding sites and mRNA levels. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 207–213.
356. Greenberg B, et al. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet*. 1999; 88: 83–87.
357. Mortensen O, et al. Functional analysis of a novel human serotonin transporter gene promoter in immortalized raphe cells. *Brain Res Mol Brain Res*. 1999; 68: 141–148.
358. Neumeister A, et al. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59: 613–620.
359. Lesch K, Gutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; 29 (6): 1062-1073.
360. Murphy G, et al. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61 (11): 1163–1169.
361. Stevenson J. Insights and barriers to clinical use of serotonin transporter pharmacogenetics in antidepressant therapy. *Pharmacogenomics*. 2018; 19(3): 167-170.

362. Perlis R, et al. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol Psychiatry*. 2003; 54 (9): 879–883.
363. Иванец Н, и соавторы. Связь полиморфизма 5-HTTLPR гена серотонинового транспортера с эффективностью и переносимостью ингибиторов обратного захвата серотонина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 116 (2): 46-51.
364. Akkermann K, et al. The impact of adverse life events and the serotonin transporter gene promotor polymorphism on the development of eating disorder symptoms. *Journal of Psychiatric Research*. 2012; 46: 38-43.
365. Karwautz A, et al. Gene-environment interaction in anorexia nervosa: Relevance of non-shared environment and the serotonin transporter gene. *Molecular Psychiatry*. 2011; 16: 590–592.
366. Solmi M, et al. Serotonin transporter genepolymorphism in eating disorders: Data from a new biobank and META-analysis of previous studies. *World J Biol Psychiatry*. 2016; 17 (4): 244-257.
367. Stöber G, et al. Systematic search for variation in the human norepinephrine transporter gene. *American Journal of Medical Genetics*. 1996; 67 (6): 523–32.
368. Ono K, et al. Epidemiological evidence of an association between SLC6A2 gene polymorphism and hypertension. *Hypertens Res*. 2003; 26 (9): 685-689.
369. Kohli U, et al. Genetic variation in the presynaptic norepinephrine transporter is associated with blood pressure responses to exercise in healthy humans. *Pharmacogenetics and genomics*. 2011; 21 (4): 171-178.
370. Dong C, et al. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans. *Molecular Psychiatry*. 2009; 14 (12): 1105-1118.
371. Uher R, et al. Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J*. 2009; 9 (4): 225-233.

372. Yeh Y, et al. SLC6A2 variants may predict remission from major depression after venlafaxine treatment in Han Chinese population. *J Psychiatr Res.* 2015; 61: 33-39.
373. Groth S, Morrison-Beedy D. GNB3 and FTO Polymorphisms and Pregnancy Weight Gain in Black Women. *Biological research for nursing.* 2015; 17 (4): 405-412.
374. Semplicini A, et al. G-Protein β 3-Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2015; 22 (3): 225-232.
375. Sheppard R, et al. GNB3 C825T Polymorphism and Myocardial Recovery in Peripartum Cardiomyopathy: Results of the Multicenter IPAC Study. *Circulation Heart failure.* 2016; 9 (3): e002683.
376. Vincent A, et al. Biallelic Mutations in GNB3 Cause a Unique Form of Autosomal-Recessive Congenital Stationary Night Blindness. *American Journal of Human Genetics.* 2016; 98 (5): 1011-1019.
377. Zhu W, et al. Association of G-protein beta3 subunit gene C825T polymorphism with cardiac and cerebrovascular events in Chinese hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 2017; 39 (1): 80-84.
378. Siffert W, et al. Genetic polymorphism of the G-protein beta3 subunit, obesity and essential hypertension. *Herz.* 2000; 25 (1): 26-33.
379. Baumgart D, et al. G protein beta3 subunit 825T allele and enhanced coronary vasoconstriction on alpha(2)-adrenoceptor activation. *Circ Res.* 1999; 85: 965-969.
380. Wenzel R, et al. Enhanced vasoconstriction to endothelin-1, angiotensin II and noradrenaline in carriers of the GNB3 825T allele in the skin microcirculation. *Pharmacogenetics.* 2002; 12: 489-495.
381. Sartori M, et al. C825T polymorphism of the GNB3 gene codifying the G-protein beta3-subunit and cardiovascular risk. *Ann Ital Med Int.* 2004; 19 (4): 240-248.

382. Buchmayer H, et al. G-protein beta3 subunit gene (GNB3) polymorphism 825C>T in patients with hypertensive crisis. *Crit Care Med.* 2000; 28 (9): 3203-3206.
383. Ishikawa K, et al. Human G-protein beta3 subunit variant is associated with serum potassium and total cholesterol levels but not with blood pressure. *Am J Hypertens.* 2000; 13 (2): 140-145.
384. Siffert W, et al. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10 (9): 1921-1930.
385. Zill P, et al. Evidence for an association between a G-protein beta3-gene variant with depression and response to antidepressant treatment. *Neuroreport* 2000; 11 (9): 1893-1897.
386. Ma J, et al. GNB3 and CREB1 gene polymorphisms combined with negative life events increase susceptibility to major depression in a Chinese Han population. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0170994.
387. Hu Q, et al. Influence of GNB3 C825T polymorphism on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015; 172: 103-109
388. Li H-L, et al. Association between GNB3 c.825C>T polymorphism and the risk of overweight and obesity: a meta-analysis. *Meta Gene.* 2016; 9: 18-25.
389. Moiseyenko I, et al. Distribution of genotypes of c825t polymorphism B3-subunit g-protein gene in patients with arterial hypertension according the degree of obesity. *Georgian Med News.* 2015; (244-245): 36-40.
390. Ивашкин В, и соавторы. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2015; 25(6): 31-41.

391. Lee S, et al. TM5441, a plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor, protects against high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Oncotarget*. 2017; 8 (52): 89746-89760.
392. Verrijken A, et al. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014; 59: 121–129.
393. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352 (9131): 854–65.
394. Kheniser K, et al. A systematic review: the appraisal of the effects of metformin on lipoprotein modification and function. *Obes Sci Pract*. 2019; 5(1): 36-45.
395. Hsiao T-J, et al. Association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population. *Genes & Nutrition*. 2013; 8 (1): 137-144.
396. Manoharan A, et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphisms are associated with response to fluoxetine in south Indian major depressive disorder patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72 (10): 1215-20.
397. Mas S., et al. Pharmacogenetic study focused on fluoxetine pharmacodynamics in children and adolescent patients: impact of the serotonin pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2016; 26 (11): 487-496.
398. Dedov I, et al. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. *Obes Facts*. 2018; 11(4): 335-343.
399. Johansson K, et al. Long-term changes in blood pressure following orlistat and sibutramine treatment: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2010; 11 (11): 777-791.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

25(OH)D	– 25-гидрокси-витамин D
5-НТ, 5-ГТА	– серотонин, 5-гидрокситриптамин
5-ГИУК	– 5-гидроксииндолуксусная кислота
5-ГТФ	– 5-гидрокситриптофан
AUC	– площадь под кривой (area under curve)
G-белок	– гуанин-нуклеотид связывающий белок
GNB3	– β -3 субъединица G-белка
<i>GNB3</i>	– ген, кодирующий GNB3
HbA1c	– гликированный гемоглобин
ICAM-1	– молекула межклеточной адгезии 1 типа
VCAM-1	– молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа
NET	– транспортер норадреналина
<i>NET</i>	– ген, кодирующий NET
SCOUT	– Sibutramine Cardiovascular OUTcomes
SERT, 5-НТТ	– транспортер серотонина
<i>SERT, SLC6A4</i>	– ген, кодирующий SERT
TMDS	– трансмембранный домен
TRH	– триптофангидроксилаза
TRH1	– триптофангидроксилаза первого типа
TRH2	– триптофангидроксилаза второго типа
<i>TRH2</i>	– ген, кодирующий TRH2
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АПБ, AGRP	– агути-подобный белок

АР	– адренергические рецепторы
АСТ	– аспаргатаминотрансфераза
БЖ	– бандажирование желудка
БПШ	– билиопанкреатическое шунтирование
ВГПТ	– вторичный гиперпаратиреоз
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГГТ	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГИП	– глюкозозависимый инсулиотропный пептид
ГПП-1, GLP-1	– глюкагоноподобный пептид-1
ГШ	– гастрощунтирование
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИАП-1	– ингибитор активатора плазминогена-1
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
ИРИ	– иммунореактивный инсулин
КАРТ, CART	– кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
МАО	– моноаминоксидаза
МО	– морбидное ожирение
МС	- метаболический синдром
МПКТ	- минеральная плотность костной ткани
НА, NE	– норадреналин
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	– неалкогольный стеатогепатит
НГН	- нарушенная гликемия натощак

НПУ, NPY	- нейропептид Y
НТГ	- нарушенная толерантность к глюкозе
НЯ	- нежелательные явления
ОГТТ	- оральный глюкозотолерантный тест
ОНП, SNP	– однонуклеотидные последовательности
ОТ	– окружность талии
ОШ	– отношение шансов
ПГП	– первичный гиперпаратиреоз
ПОМК, POMC	– проопиомеланокортин
ПП	– пищевое поведение
РКИ	– рандомизированные клинические исследования
САД	– систолическое артериальное давление
СД2	– сахарный диабет 2 типа
СЖК	– свободные жирные кислоты
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ФНО- α	– фактор некроза опухолей- α
ХС	– общий холестерин
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	– центральная нервная система
ЧСС	– частота сердечных сокращений