



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

DOCTOR.RU

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

CARDIOMETABOLIC
MEDICINE

VOL. 24, No. 4 (2025)

KHALIMOV, YU.SH.

For the interview with
the Assistant Principal
for Clinical Work at I. P. Pavlov
First St. Petersburg State
Medical University, Chief
Endocrinologist of the Healthcare
Committee at the St. Petersburg
Government, please refer
to pages 4–6

Халимов Юрий Шавкатович

Интервью с проректором
по лечебной работе
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова,
главным эндокринологом
Комитета по здравоохранению
Правительства Санкт-Петербурга
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ТОМ 24, № 4 (2025)

Периодическое печатное издание,
журнал «Доктор.Ру»

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Индексируется в Scopus

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2024 — 0,688

Редакционная коллегия журнала «Доктор.Ру»

Главный редактор

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала

Антониади Е.Г., eg.antoniadi@rusmedical.ru

Ответственный редактор выпуска

«Доктор.Ру» Том 24, № 4 (2025)

Аметов А.С., д. м. н., профессор

Научные редакторы выпуска

«Доктор.Ру» Том 24, № 4 (2025)

Беркович О.А., д. м. н., профессор

Богданов А.Р., д. м. н.

Брагина А.Е., д. м. н.

Винницкая Е.В., д. м. н.

Жилаев Е.В., д. м. н., профессор

Лоскутов Д.В., к. м. н.

Максимов В.Н., д. м. н., профессор

Маркова Т.Н., д. м. н.

Пинхасов Б.Б., д. м. н.

Салунов В.В., д. м. н., профессор

Халимов Ю.Ш., д. м. н., профессор

Издательская группа выпуска

Главный выпускающий редактор

Сафонова А.В., a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Выпускающий редактор

Жилина Н.Ю., n.zhilina@journaldoctor.ru

Литературные редакторы

Куртик Е.Г., Лазурина А.В.

Дизайнеры-верстальщики

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Гордеев О.В., o.gordeev@rusmedical.ru

Информационная и коммерческая поддержка —

проект Therapy school («Школа терапевтов»)

Руководитель

Смоляникова О.В., o.smolnyakova@rusmedical.ru

Медицинский советник

Сино И.В., i.sino@rusmedical.ru

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 предоставлено Халимовым Ю.Ш.

При перепечатке текстов и фотографий, а также при

цитировании материалов журнала ссылка обязательна

Контакты редакции

127254, г. Москва, Огородный пр-д, д. 16/1, стр. 3.

Тел.: +7 (968) 873-70-27

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель и издатель: ООО «ГК «РУСМЕДИКАЛ»

107113, г. Москва, ул. Лобачика, д. 11, эт. 3,

пом. XXI, каб. 13/14

Тел.: +7 (999) 924-96-11

E-mail: info@rusmedical.ru

Журнал зарегистрирован 5.08.2002. В запись о регистрации СМИ внесены изменения Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций — регистрационный номер ПИ № ФС77-84069 от 21.10.2022.

21.01.2025 в запись о регистрации СМИ внесены изменения Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций в связи со сменой учредителя.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU

Подписной индекс журнала в Объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ»: 18413.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 18.09.2025

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603000, г. Нижний Новгород,

ул. Максима Горького, д. 43.

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 15 000 адр.

18+

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 24, № 4 (2025)

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 Профессор Халимов Ю.Ш.: «...усложнив модель управления заболеванием, мы упростили нашу цель: продлить полноценную жизнь пациента»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 7–22 Поведенческие факторы, особенности питания и распределения жировой ткани у молодых мужчин: взаимосвязь с сердечно-сосудистым риском
Веретюк В.В., Цыганкова О.В., Тимошенко О.В., Аметов А.С.
- 23–29 Влияние метформина пролонгированного высвобождения на кардиометаболические параметры у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением (12-месячное наблюдение)
Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Полонская Я.В., Каштанова Е.В.
- 30–36 Ассоциация нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с дислипидемией при сахарном диабете 1 типа
Малиевская Р.И., Авзалетдинова Д.Ш., Малиевский О.А., Кочетова О.В.
- 37–42 Ассоциации потребления алкоголя с жирно-кислотным спектром крови у мужчин Новосибирска (ЭССЕ-РФЗ в Новосибирской области)
Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Щербакова Л.В., Симонова Г.И., Афанасьева А.Д., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Шальнова С.А., Рагино Ю.И.
- 43–50 Ассоциация rs9939609 гена *FTO* с фенотипами ожирения у женщин
Максимов В.Н., Минних С.В., Иванова Ю.В., Шабанова Е.С., Рымар О.Д., Малютин С.К.
- 51–57 Влияние интервальных гипоксических тренировок на показатели пищевого статуса при морбидном ожирении
Залетова Т.С., Зайнудинов З.М., Феофанова Т.Б., Монисов Ф.М.
- 58–63 Определение связи ангиопозитин-подобных белков с характером метаболических нарушений при псориатическом артрите
Головина Н.Б., Александров В.А., Шилова Л.Н., Александров А.В., Грехов Р.А., Александрова Н.В.
- 64–73 Новая коронавирусная инфекция как фактор нарушений углеводного обмена в отдаленном постковидном периоде
Хамидуллина З.З., Авзалетдинова Д.Ш., Горбачев И.Р., Тимашева Я.Р., Моругова Т.В., Хамидуллин К.Р.
- 74–78 Нарушения углеводного обмена как предиктор снижения качества жизни пациентов с постковидным синдромом
Савчук К.С., Симбирцев А.С., Рябова Л.В.

ОБЗОРЫ

- 79–84 Нарушение циркадного ритма как фактор развития метаболически нездорового ожирения
Аметов А.С., Косян А.А.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 85–91 Спонтанная диссекция коронарной артерии у молодой женщины с ожирением
Цибульская Н.Ю., Харьков Е.И., Харламова А.Ф., Беспалов А.В.
- 92–104 Нарушения сна у пациента с ожирением и сахарным диабетом 2 типа
Лебедева Д.Д., Пьяных О.П.
- 105–109 Тяжелая печеночная энцефалопатия после трансъюгулярного интрапеченочного портосистемного шунтирования
Дроздов П.А., Аметов А.С., Павлов Ч.С., Левина О.Н., Осипова С.В., Иванова Н.А.

Doctor.Ru

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 24, No. 4 (2025)

CARDIOMETABOLIC MEDICINE

CONTENTS

INTERVIEW

- 4–6 **Professor Yu.Sh. Khalimov:** «...by making the disease control model more complex, we have simplified our objective: to extend the high-quality life of the patients»

ORIGINAL PAPERS

- 7–22 **Behavioural Factors, Dietary Patterns and Fat Distribution in Young Men: Association with Cardiovascular Risk**
V.V. Veretyuk, O.V. Tsygankova, O.V. Timoshchenko, A.S. Ametov
- 23–29 **Effect of Extended Release Metformin on Cardiometabolic Parameters in Patients with Prediabetes, Chronic Heart Failure, and Abdominal Obesity (12-Month Follow-Up)**
O.V. Tsygankova, N.E. Apartseva, L.D. Latyntseva, Ya.V. Polonskaya, E.V. Kashtanova
- 30–36 **Association of the rs3730089 Nucleotide Sequence of the *PIK3R1* Gene with Dyslipidemia in Type 1 Diabetes Mellitus**
R.I. Malievskaya, D.Sh. Avzaletdinova, O.A. Malievskiy, O.V. Kochetova
- 37–42 **Associations of Alcohol Consumption with the Fatty Acid Spectrum of Blood in Novosibirsk Men (ESSE-RF3 in the Novosibirsk Region)**
V.S. Shramko, E.V. Kashtanova, L.V. Shcherbakova, G.I. Simonova, A.D. Afanasieva, Yu.A. Balanova, A.E. Imaeva, S.A. Shalnova, Yu.I. Ragino
- 43–50 **Association of rs9939609 of the *FTO* Gene with Obesity Phenotypes in Women**
V.N. Maksimov, S.V. Minnikh, Yu.V. Ivanova, E.S. Shabanova, O.D. Rymar, S.K. Malyutina
- 51–57 **Influence of Interval Hypoxic Training on Indicators of Nutritional Status in Morbid Obesity**
T.S. Zaletova, Z.M. Zainudinov, T.B. Feofanova, F.M. Monisov
- 58–63 **Determination of the Association of Angiopoietin-Like Proteins with the Nature of Metabolic Abnormalities in Psoriatic Arthritis**
N.B. Golovina, V.A. Aleksandrov, L.N. Shilova, A.V. Aleksandrov, R.A. Grekhov, N.V. Aleksandrova
- 64–73 **New Coronavirus Infection as a Factor in Increasing Carbohydrate Metabolism in the Late Post-COVID Period**
Z.Z. Khamidullina, D.Sh. Avzaletdinova, I.R. Gorbachev, Ya.R. Timasheva, T.V. Morugova, K.R. Khamidullin
- 74–78 **Disturbances in Carbohydrate Metabolism as a Predictor of Decreased Quality of Life in Patients with Post-COVID Syndrome**
K.S. Savchuk, A.S. Simbirtsev, L.V. Ryabova

REVIEWS

- 79–84 **Circadian Rhythm Disorder as a Factor in the Development of Metabolically Unhealthy Obesity**
A.S. Ametov, A.A. Kosyan

CLINICAL EXPERIENCE

- 85–91 **Spontaneous Coronary Artery Dissection in a Young Obese Woman: a Clinical Case**
N.Yu. Tsubulskaia, E.I. Kharkov, A.F. Kharlamova, A.V. Bespalov
- 92–104 **Sleep Disorders in a Patient with Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: a Case Report**
D.D. Lebedeva, O.P. Pyanykh
- 105–109 **Severe Hepatic Encephalopathy after the Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt**
P.A. Drozdov, A.S. Ametov, Ch.S. Pavlov, O.N. Levina, S.V. Osipova, N.A. Ivanova

Printed periodical, Doctor.Ru Journal

Founded in 2002

18+

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

Indexing in Scopus

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index 2-year impact factor (2024): 0.688

Editorial team Doctor.Ru

Editor-in-chief

Krasnov, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

Antoniadi, E.G., eg.antonadi@journaldoctor.ru

Editor of Doctor.Ru Vol. 24, No. 4 (2025)

Ametov, A.S., Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors of Doctor.Ru Vol. 24, No. 4 (2025)

Berkovich, O.A., Professor, Doctor of Medical Sciences

Bogdanov, A.R., Doctor of Medical Sciences

Bragina, A.E., Doctor of Medical Sciences

Vinnitskaya, E.V., Doctor of Medical Sciences

Zhilyaev, E.V., Professor, Doctor of Medical Sciences

Loskutov, D.V., Candidate of Medical Sciences

Maksimov, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Markova, T.N., Doctor of Medical Sciences

Pinkhasov, B.B., Doctor of Medical Sciences

Salukhov, V.V., Professor, Doctor of Medical Sciences

Khalimov, Yu.Sh., Professor, Doctor of Medical Sciences

Publishing group of Doctor.Ru Vol. 24, No. 4 (2025)

Publishing Editor

Safonova, A.V., a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Publishing Editor

Zhilina, N.Yu., n.zhilina@journaldoctor.ru

Literary Editors

Kurtik, E.G., Lazurina, A.V.

Design and layout

Belesova, E.A., e.belesova@journaldoctor.ru

Gordeev O.V., o.gordeev@rusmedical.ru

Information and commercial support — Therapy school project

Head of Department

Smolnyakova, O.V., o.smolnyakova@rusmedical.ru

Medical Counselor

Sino I.V., i.sino@rusmedical.ru

For advertising inquiries please contact us at: sales@journaldoctor.ru

Photos

Front cover, page 4: courtesy of Khalimov, Yu.Sh.

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

bld 3, 16/1 Ogorodny proezd, Butyrsky district, Moscow,

Russian Federation 127254

Tel.: +7 (968) 873-70-27

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder and Editor: GC RUSMEDICAL, LLC

13/14, un. XXI, fl. 3, 11 Lobachika St., Moscow,

Russian Federation 107113

Tel.: +7 (999) 924-96-11

E-mail: info@rusmedical.ru

The Journal was registered on 05 August 2002. The Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications amended the entry of mass media registration, printed matter registration No. PI FS77-84069 dated 21 October 2022.

On 21 January 2025, the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications amended the entry of mass media registration due to the change in the founder.

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU

Subscription index of the journal in the United Catalogue "The Russian Press": 18413

Open price

Imprint date: 18.09.2025

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 43 Maxim Gorky St., Nizhny Novgorod 603000

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 15,000 emails

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ар्यों В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бохан Н.А., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Томск, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Геппе Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Есегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Канцевой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфетейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малывин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF DOCTOR.RU

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bokhan, N.A., Academician at the RAS, MD, Tomsk, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia
Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia

Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduryina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protzenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Radzinsky, V.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia

Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Vesellov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«...усложнив модель управления заболеванием, мы упростили нашу цель: продлить полноценную жизнь пациента»



Халимов Юрий Шавкатович — доктор медицинских наук, профессор, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, заслуженный врач Российской Федерации.

Автор более 350 научных работ, в том числе 12 монографий и 5 руководств для врачей. Под его руководством подготовлены и защищены 5 докторских и 15 кандидатских диссертаций.

Член Правления Российской ассоциации эндокринологов, Профессиональной медицинской Ассоциации эндокринологов Санкт-Петербурга, Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина.

— **Уважаемый Юрий Шавкатович, каким был Ваш путь в профессию?**

— Выбор профессии зависел от ответа на вопрос самому себе: «Чем бы тебе было интересно заниматься?» Медицина показалась мне не только самой нужной, но необычной и даже таинственной специальностью. Так получилось, что первая попытка оказалась безуспешной — после окончания средней школы я не поступил в один из престижных медицинских вузов столицы. У меня был год на раздумья и на серьезную подготовку. С мечтой стать врачом я не расстался и, узнав, что в Ленинграде есть Военно-медицинская академия, подал документы и смог успешно пройти вступитель-

ные экзамены. С 4 курса я начал заниматься эндокринологией в военно-научном обществе курсантов и слушателей.

— **На Ваш взгляд, почему кардиология и эндокринология так долго существовали параллельно? Что стало точкой объединения?**

— Действительно, эндокринология и кардиология долгое время двигались параллельными путями: в рамках одной дисциплины занимались вопросами гормональной регуляции метаболизма, другой — изменениями со стороны сосудов и миокарда. Сближение стало очевидным, когда крупные исследования показали:

"... by making the disease control model more complex, we have simplified our objective: to extend the high-quality life of the patients"

Professor Yuri Shavkatovich Khalimov, MD, Assistant Principal for Clinical Work; Head of the G. F. Lang Chair of Intermediate Level Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology at I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Chief Endocrinologist of the Healthcare Committee at the St. Petersburg Government; an honoured physician of the Russian Federation.

He is the author of over 350 scientific papers, including 12 monographs and 5 guidebooks for medical professionals. He supervised the preparation and defence of 5 doctorate and 15 PhD theses.

A member of the Presidium of the Russian Association of Endocrinologists, the Professional Medical Association of Endocrinologists of St. Petersburg, S. P. Botkin Municipal Therapeutic Association (St. Petersburg).

Yuri Shavkatovich Khalimov told us about the transformation of the idea of type 2 diabetes mellitus: it is currently viewed as a systemic cardiac-renal-metabolic disease, requiring the team work of endocrinologists and cardiologists. Yu. Sh. Khalimov emphasised the key role of the life style changes, early prevention and the use of disease-modifying agents with cardiac and renoprotective characteristics.

The interview points out the significance of the multidisciplinary approach to the therapy and patient motivation, as well as training of doctors, who understand the risks, interpret evidences and make decisions together with their patients.

ожирение с дисфункцией жировой ткани, артериальная гипертензия, гипергликемия и дислипидемия, стеатоз печени — основные и тесно взаимосвязанные драйверы сердечно-сосудистого риска. Появление классов препаратов с доказанными кардио- и нефропротективными эффектами — ингибиторов SGLT2, агонистов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) — закрепило интеграцию в клинической практике.

Сейчас эндокринолог обязан мыслить категориями клинических исходов и состояния кардиоренальной оси, а кардиолог — видеть за инфарктом и сердечной недостаточностью метаболическую основу. Иначе мы вместо системы лечим ее отдельные фрагменты, и это лечение менее эффективно, чем могло бы быть.

— Как научить молодых врачей мыслить сразу кардиологическими и метаболическими категориями?

— Главное в преподавании — убедительно донести до молодого врача важнейшие инсайты: самые частые хронические заболевания современно-го человека (сахарный диабет 2 типа (СД2), атеросклероз, гипертония, неалкогольная жировая болезнь печени и др.) происходят «из одного гнезда» и когда-нибудь будут отнесены к болезням энергетического гомеостаза, а инсулинорезистентность как основной фактор, препятствующий неуклонному набору массы тела у лиц с хроническим положительным балансом энергии, вносит за это очень высокую метаболическую плату.

В настоящее время накоплена огромная доказательная база, подтверждающая, что раннее устранение дисфункции жировой ткани может прервать цепочку событий кардиоренометаболического континуума или замедлить их развитие. Эту информацию специалисты должны передать широкому кругу врачей. К сожалению, эффективность снижающих массу тела стратегий, особенно с точки зрения первичной профилактики сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, по-прежнему недооценивается, хотя в последние годы здесь наметился явный прогресс.

— Есть ли в Вашей практике клинический случай, который стал для Вас символическим, когда метаболический подход буквально изменил судьбу пациента?

— Лучший учитель для врача — безусловно, клиническая практика. Великий клиницист У. Ослер заметил, что тот, «кто изучает медицину без книг, плывет по неизведанному морю; кто изучает медицину без пациентов, вовсе никуда не плывет». А символический клинический случай, который произошел много лет назад и заставил задуматься, является яркой иллюстрацией к ответу на предыдущий вопрос. Пациент с ожирением в возрасте менее 50 лет был так напуган возникшим у него впервые СД2, что стал строго соблюдать все рекомендации врача, сбросив 15 кг за 3 месяца. После этого у него не только нормализовался уровень глюкозы крови (даже на фоне отмены сахароснижающих препаратов), но и восстановился липидный профиль, снизилось до нормы артериальное давление, уменьшился стеатоз печени и был устранен цитолитический синдром. Хотя теперь такими наблюдениями никого не удивишь, их очень много, особенно среди пациентов после бариатрических вмешательств.

— Уже много лет Вы являетесь главным эндокринологом Санкт-Петербурга. Что, на Ваш взгляд, изменилось в понимании природы сахарного диабета за последние 20 лет?

На моих глазах взгляд на СД2 как на «синдром хронической гипергликемии» менялся, и сейчас он рассматривается как системное кардиоренометаболическое заболевание. Наши интервенции сместились от контроля гликемии к управлению заболеванием с позиции устранения максимально возможного числа факторов кардиоренального риска, включая гипергликемию, с его стратификацией. Сменились и терапевтические приоритеты: выбор противодиабетических препаратов диктуется не просто желанием достичь целевых показателей гликемии, артериального давления и холестерина, но прежде всего модифицировать клиническое течение заболевания — снизить частоту смертельных исходов, крупных сердечно-сосудистых событий, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и замедлить снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации, отсрочив на годы назначение заместительной почечной терапии.

Стало реальным достижение длительной ремиссии СД2 с помощью уменьшения массы тела на 10% и более у пациентов с коротким анамнезом диабета. И, пожалуй, самое важ-

ное — активно внедряется командный подход к лечению СД2: теперь эндокринолог не столько «солист», сколько «участник ансамбля» с кардиологом, нефрологом, невропатологом, диетологом и другими специалистами (например, сомнологом, психологом). Парадокс, но, усложнив модель управления заболеванием, мы упростили нашу цель: продлить полноценную жизнь пациента.

— Современные препараты — агонисты ГПП-1, ингибиторы SGLT2 — заметно изменили парадигму терапии пациентов. Как Вы оцениваете реальные барьеры при их внедрении: это больше экономический вопрос или вопрос медицинской привычки?

— Барьеры для более широкого применения болезней-модифицирующих классов препаратов (агонистов ГПП-1 и ингибиторов SGLT2) — это смесь экономики (стоимостной фактор) и клинической инерции, связанной с глюкозоцентрической привычкой, страхом побочных эффектов, недостатком опыта в титрации и сопровождении, а также отдельные организационные детали (например, кто и когда инициирует назначение препаратов — эндокринолог, кардиолог, нефролог).

Хотя доступность инновационных препаратов возрастает год от года, особенно современных агонистов ГПП-1, производство которых наладила отечественная фарминдустрия, нам еще есть куда двигаться. В настоящее время комплексно решаются задачи оптимальной маршрутизации пациентов высокого риска, в том числе в рамках федеральных и региональных программ, неуклонно расширяется мультидисциплинарность подготовки врачей-специалистов. Не менее важной задачей является и формирование нового типа больных — мотивированных, проактивных, прошедших качественное обучение в школах для пациентов сахарным диабетом.

— Какие метаболические нарушения сейчас наиболее недооценены? О чем, по Вашему мнению, мы будем говорить через 5–10 лет так же часто, как сейчас говорим о висцеральном ожирении?

— Очевидно, что пока недооцененными звеньями кардиоренометаболического континуума являются метаболически ассоциированная

жировая болезнь печени, нарушения сна (включая синдром ночного апноэ), саркопения и постпрандиальная дисгликемия. Так как влияние этих факторов малозаметно и растянуто по времени, они по-прежнему недостаточно подвергаются нашим интервенциям, хотя относятся к важным факторам прогрессирования метаболического нездоровья. Через 5–10 лет, вероятно, мы будем столь же активно обсуждать гепато-церебро-кардиальный континуум, объем и качество мышечной массы как терапевтические цели, а также циркадную гигиену как часть стандартного плана профилактики кардиометаболических заболеваний.

Безусловно, сохранится интерес к роли микробиоты и метаболического воспаления, дополнительный мощный толчок в клинической практике получит изучение параметров, которые можно измерить и изменить: массы жировой ткани и органной эктопии жира, объективных параметров сна, показателей носимых датчиков активности. По-видимому, именно эти факторы второй очереди будут определять дополнительное снижение различных рисков у наших пациентов.

— Вы руководили множеством научных работ, подготовили десятки кандидатов и докторов наук. Есть ли тема, которую Вы с удовольствием дали бы аспиранту как перспективную и еще не закрытую?

— В области кардиоренометаболической медицины остается огромное количество открытых вопросов, и приоритетные темы определяются прежде всего сложившимися традициями научного коллектива. На кафедре факультетской терапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, которую сейчас возглавляю, уже много лет разрабатываются вопросы эпидемиологии, патогенеза, генетики, лечения и профилактики метаболического синдрома и его компонентов. Совсем недавно мы стали заниматься проблемой овариального резерва в ассоциации с факторами сердечно-сосудистого риска у женщин репродуктивного возраста с ожирением, а также изучать влияние различных регуляторных факторов на клиническое течение неалкогольной жировой болезни печени.

Особый интерес вызывает проблема фенотипирования пациентов с метаболическим синдромом и возможности персонализации терапии, поэтому актуальная тема для аспиранта могла бы быть посвящена, например, изучению взаимосвязи саркопии и кардиометаболического статуса у пациентов с СД2.

— Создается впечатление, что человек с СД2, ожирением, артериальной гипертензией и дислипидемией — «тяжелый» пациент. Но возможно ли, что мы будем предотвращать эти состояния, а не только лечить осложнения? Есть ли у Вас надежда на реальную профилактическую революцию?

— Действительно «тяжелым» наш пациент становится в конечной части кардиоренометаболического континуума, когда серьезные осложнения (инфаркт, инсульт, сердечная или почечная недостаточность) резко ухудшают прогноз и ограничивают возможности проводимой терапии с неминуемым ростом затрат. Высказывание классика «Будущее за превентивной медициной» крайне актуально сейчас для хронических неинфекционных заболеваний. Предупреждение ишемической болезни сердца, сахарного диабета, хронической болезни почек, цереброваскулярной патологии возможно при условии, что первичная профилактика станет главным приоритетом, а работу врача будут оценивать не по количеству принятых им пациентов, а прежде всего по показателям заболеваемости, частоте госпитализаций и смертности.

Несмотря на сложность и многомерность этого вопроса, краеугольной является стратификация риска в доклинической зоне, после которой некоторым пациентам будет назначена лишь поведенческая модификация (структурированное питание, сон, аэробные и силовые нагрузки), а другим, отнесенным к группе высокого риска, — ранняя медикаментозная профилактика.

— Как Вы восстанавливаетесь и отдыхаете, работая в столь интенсивной и многоуровневой системе?

— По аналогии с принципами гражданской авиации замечу, что кислородная маска в первую очередь нужна врачу, чтобы он смог помочь другим. Зачастую мы игнорируем собственный кардиометаболический ресурс: как показывает практика, врач перед-

ко является наименее комплаентным пациентом. Выдерживать интенсивный ритм медицинской и учебной среды меня учит дисциплина микроритуалов: простейшие, но ежедневные физические упражнения в домашних условиях. Лучшая аэробика для меня — большой теннис. Взбодриться по утрам помогают дыхательная гимнастика и холодный душ, для психологической разрядки люблю читать неслужебную литературу и готовить: кулинария — самый простой способ эмоциональной перезагрузки.

Проблема хронического недосыпа, конечно, существует, но я настойчиво пытаюсь стать членом модного «клуба 5 утра», что означает не только ранний подъем, но и раннее, не позднее 22.00, засыпание. Помогает сохранить свежесть на работе «правило коротких пауз» с закрытыми глазами, очень рад, когда удается выкроить на них хотя бы 15–20 минут в течение дня.

— Чему бы Вы хотели научить молодых врачей будущего? Что они не должны забывать, сталкиваясь с диабетом и метаболическим синдромом через 10–15 лет?

— Молодым врачам я бы пожелал следующее. Первое — мышление риска: нужно видеть перед собой не «глюкозу 8,2», а траекторию пациента и, заглядывая на многие годы вперед, надежно оценивать риск развития неблагоприятных событий. Хороший специалист в области кардиометаболической медицины — не тот, кто знает и назначает новые классы препаратов, а тот, кто умеет создать из анализа множества факторов объективный прогноз и выбрать самые действенные пути его улучшения. Второе — методологическая грамотность: умение читать результаты доказательных исследований, отличать суррогатные точки от «твердых», понимать, где польза клиническая, а где — только статистическая и т. д. Третье — совместное принятие решений с пациентом. Современные технологии и нейросети уже становятся нашими ассистентами, но они пока не заменяют эмпатию и холистический подход, когда мы лечим не болезнь, а больного. И не следует забывать, что назначить таблетку всегда легче, чем научить привычке, но именно привычки продлевают здоровые и активные годы жизни.

Специально для *Doctor.Ru*
Жилина Н.Ю.

Поведенческие факторы, особенности питания и распределения жировой ткани у молодых мужчин: взаимосвязь с сердечно-сосудистым риском

В.В. Веретюк¹ ✉, О.В. Цыганкова^{1, 2}, О.В. Тимошенко², А.С. Аметов^{3, 4}

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Новосибирск

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Москва

⁴ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить характеристики питания и образа жизни молодых мужчин в зависимости от распределения жировой ткани, а также их взаимосвязи с данными различных шкал оценки абсолютного и относительного сердечно-сосудистого риска (ССР).

Дизайн. Одномоментное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 150 мужчин в возрасте 20–45 лет, средний возраст — 36 [32; 41] лет. Участники набирались в три группы по 50 человек на основе результатов антропометрии и биоимпедансного анализа (БИА) состава тела: группа 1 — без абдоминального ожирения (АО), группа 2 — с АО и преимущественно подкожным типом распределения жировой ткани, группа 3 — с АО и преимущественно висцеральным типом распределения жировой ткани. Для оценки доли жировой ткани и характера ее распределения использовались антропометрия, калиперометрия, БИА, ультразвуковое исследование. Поведенческие факторы риска оценены с помощью анкетирования. Для оценки абсолютного и относительного ССР применялись шкалы SCORE2, Framingham 2008, Predicting Risk of cardiovascular disease EVENTS (PREVENT), QRISK3, Framingham-30, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator.

Результаты. У молодых мужчин 20–45 лет с и без АО статус курения оказался сопоставимым; общий уровень физической активности (ФА), по опроснику Global Physical Activity Questionnaire, был также сопоставимым в трех группах ($p = 0,923$) — около 70% пациентов имели умеренный уровень ФА, 30% — низкий. Мужчины с АО и преимущественно висцеральным типом распределения жировой ткани (группа 3) в основном употребляли алкоголь 1–2 раза в неделю, что в 2 раза чаще, чем в группе мужчин без АО (группа 1) (48 и 22% соответственно, $p_{1-3} = 0,019$), также у мужчин группы 3 количество порций алкоголя за один прием было выше ($p_{1-3} < 0,001$). При оценке категорий пищевых продуктов по опроснику Food Frequency Questionnaire различия между группами обнаружены только в употреблении мясных полуфабрикатов: мужчины группы 2 в 40% случаев употребляли их 2–4 раза в неделю, что в 5 раз чаще, чем в группе 1 ($p_{1-2} = 0,001$); в группе 3 мясные полуфабрикаты употребляли почти ежедневно 4% мужчин ($p_{1-3} = 0,014$). Корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между пищевыми привычками, уровнем ФА и показателями, отражающими жировой состав тела. Некоторые особенности питания, которые не входят в стратификаторы риска, используемые в изучаемых шкалах, также имели положительные корреляции с оценкой ССР, в частности положительные связи наблюдались между частотой употребления алкоголя ($r_s = 0,189–0,328$, p от $< 0,001$ до $0,037$), количеством порций алкоголя за один прием ($r_s = 0,169–0,203$, $p = 0,013–0,038$) и значениями всех изученных шкал риска, за исключением SCORE-2. Отрицательные корреляции выявлены между показателем «уровень ФА в свободное время» и данными шкал, отражающих относительный риск: QRISK3 ($r_s = -0,182$, $p = 0,03$) и Framingham-30 на основе индекса массы тела ($r_s = -0,172$, $p = 0,035$); между показателем «ФА на работе» и значениями шкалы Framingham-30 на основе липидов ($r_s = -0,168$, $p = 0,039$).

Заключение. С точки зрения поведенческих факторов к группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний относятся не только мужчины с уже диагностированным АО, но и молодые мужчины без АО, поскольку имеют сопоставимые статус курения, характер питания и уровень ФА. Отсутствие АО у мужчин может создавать ложное впечатление метаболического благополучия и способно нивелировать мотивацию к модификации образа жизни. Скрининг поведенческих факторов риска у молодых мужчин, в особенности при наличии преимущественно висцерального отложения жировой ткани, должен выходить за рамки оценки антропометрических показателей и учитывать частоту и количество употребляемого алкоголя, частоту употребления продуктов глубокой переработки, красного мяса и хлеба, а также уровень ФА.

Ключевые слова: факторы риска, физическая активность, питание, висцеральное ожирение, образ жизни, шкала оценки сердечно-сосудистого риска, молодые мужчины.

Для цитирования: Веретюк В.В., Цыганкова О.В., Тимошенко О.В., Аметов А.С. Поведенческие факторы, особенности питания и распределения жировой ткани у молодых мужчин: взаимосвязь с сердечно-сосудистым риском. Доктор.Ру. 2025;24(4):7–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-7-22

Behavioural Factors, Dietary Patterns and Fat Distribution in Young Men: Association with Cardiovascular Risk

V.V. Veretyuk¹ ✉, O.V. Tsygankova^{1, 2}, O.V. Timoshchenko², A.S. Ametov^{3, 4}

¹ Novosibirsk State Medical University; Novosibirsk, Russian Federation

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Novosibirsk, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russian Federation

⁴ Botkin Hospital; Moscow, Russian Federation

✉ Веретюк Варвара Васильевна / Veretyuk, V.V. — E-mail: varvara@veretyuk.ru

ABSTRACT

Aim. To study the characteristics of nutrition and lifestyle of young men depending on the distribution of adipose tissue, as well as their relationship with data from various scales for assessing absolute and relative cardiovascular risk (CVR).

Design. A cross-sectional comparative study.

Materials and methods. The study included 150 men aged 20–45 years, average age 36 [32; 41] years. Participants were recruited into three groups of 50 people each based on data of anthropometry and bioimpedance analysis (BIA) of body composition: group 1 — without abdominal obesity (AO), group 2 — with AO and predominantly subcutaneous type of fat tissue distribution, group 3 — with AO and predominantly visceral type of fat tissue distribution. Anthropometric analysis, caliperometry, BIA, and ultrasound were used to assess the proportion of fat tissue and the nature of its distribution. Behavioral risk factors were assessed using questionnaires. The SCORE2, Framingham 2008, Predicting Risk of cardiovascular disease EVENTS (PREVENT), QRISK3, Framingham-30, and Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator scores were used to assess absolute and relative CVR.

Results. In young men aged 20–45 years with and without AO, smoking status was comparable; the overall level of physical activity (PA) according to the Global Physical Activity Questionnaire was also comparable across the three groups ($p = 0.923$) — about 70% of patients had a moderate level of PA and 30% had a low level. Men with AO and a predominantly visceral type of fat tissue distribution (group 3) mainly consumed alcohol 1–2 times a week, which was twice as often as in the group of men without AO (group 1) (48 and 22%, respectively, $p_{1-3} = 0.019$). Additionally, the number of alcohol servings per occasion was higher in Group 3 ($p_{1-3} < 0.001$). When assessing food categories using the Food Frequency Questionnaire, differences between the groups were found only in the consumption of processed meat products: men in group 2 consumed them 2–4 times a week in 40% of cases, which is 5 times more often than in group 1 ($p_{1-2} = 0.001$); in group 3, 4% of men consumed processed meat products almost daily ($p_{1-3} = 0.014$). Correlation analysis revealed significant relationships between dietary habits, PA levels, and indicators reflecting body fat composition. Some dietary features that are not included in the risk stratifiers in the studied scores also demonstrated positive correlations with the CVR assessment. In particular, positive correlations were observed between the frequency of alcohol consumption ($r_s = 0.189–0.328$, $p < 0.001–0.037$), the number of alcohol servings per occasion ($r_s = 0.169–0.203$, $p = 0.013–0.038$) and the values of all studied risk scores except SCORE-2. Negative correlations were found between the “Leisure-time PA” indicator and the scores reflecting relative risk: QRISK3 ($r_s = -0.182$, $p = 0.03$) and Framingham-30 based on body mass index ($r_s = -0.172$, $p = 0.035$); and between the “PA at work” indicator and the values of Framingham-30 lipid-based score ($r_s = -0.168$, $p = 0.039$).

Conclusion. From the perspective of behavioral factors, the group at risk for cardiovascular diseases includes not only men with diagnosed AO but also young men without AO, as they share comparable smoking status, dietary patterns, and level of PA. The absence of AO in men can create a false impression of metabolic well-being and can diminish motivation for lifestyle modification. Screening for behavioral risks in young men, especially those with a predominantly visceral fat tissue distribution, should extend beyond the assessment of anthropometric indicators and must account for the frequency and quantity of alcohol consumption, the frequency of consuming ultra-processed foods, red meat, and bread, as well as the level of PA.

Keywords: risk factors, physical activity, nutrition, visceral obesity, lifestyle, cardiovascular risk assessment score, young men.

For citation: Veretyuk V.V., Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V., Ametov A.S. Behavioural factors, dietary patterns and fat distribution in young men: association with cardiovascular risk. Doctor.Ru. 2025;24(4):7–22. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-7-22

ВВЕДЕНИЕ

При первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) необходим комплексный подход, основанный в первую очередь на коррекции поведенческих факторов риска (ФР). Данная стратегия приобретает особую актуальность в молодом возрасте, поскольку именно в этот период закладываются устойчивые привычки, способные оказывать пролонгированное воздействие на кардиометаболическое здоровье [1]. Эффективность модификации образа жизни в молодом возрасте для снижения риска развития ССЗ в будущем подтверждается многочисленными исследованиями [2–4]. Ранняя профилактика, направленная на устранение ФР, таких как курение, нездоровое питание и недостаточная физическая активность (ФА), является ключевым компонентом стратегии снижения заболеваемости и смертности от ССЗ [4].

Данные эпидемиологических исследований убедительно демонстрируют, что рацион, обогащенный овощами, фруктами, бобовыми, семенами, орехами, рыбой и молочными продуктами, ассоциирован со снижением распространенности ССЗ и смертности во всех регионах мира [5]. Однако результаты исследования ЭСЦЕ-РФ, в котором в том числе оценивалась приверженность населения России к здоровому питанию, вызывают серьезную обеспокоенность: среди людей в возрасте 25–64 лет его придерживались лишь 8,2% женщин и 5% мужчин, при этом наименьшая комплаентность в отношении модификации различных поведенческих ФР наблюдается у лиц молодого возраста [6, 7].

С учетом значимости ожирения как ведущего сердечно-сосудистого ФР для его всесторонней оценки представляется необходимым не только измерение индекса массы тела (ИМТ), но и детальная характеристика состава тела,

особенно выявление висцерального распределения жировой ткани, ассоциированного у молодых мужчин с более высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [8–10]. Таким образом, исследование поведенческих факторов, особенностей питания, распределения жировой ткани у молодых мужчин и анализ их взаимосвязи с ССР являются важными задачами профилактической медицины и общественного здравоохранения.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении характеристик питания и образа жизни молодых мужчин в зависимости от распределения жировой ткани, а также их взаимосвязи с данными различных шкал оценки абсолютно-го и относительного ССР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное сравнительное исследование включены 150 мужчин (первичный скрининг прошли 586 мужчин) в возрасте 20–45 лет, средний возраст — 36 [32; 41] лет, которые обратились за амбулаторной помощью в медицинские центры «Инновации и здоровье», «Медпарк Новые технологии» и центр семейной медицины «Здравица» Новосибирска с 10.10.2023 г. по 30.12.2023 г. (протокол этического комитета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России № 153 от 21.09.2023 г.; регистрационный номер исследования в регистре НАРНИС РНИ.75.003.). От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения и невключения в исследование подробно описаны нами ранее в статье «Сердечно-сосудистый риск у молодых мужчин в зависимости от характера распределения жировой ткани» [11].

Согласно показателям окружности талии (ОТ) и уровню висцерального жира (УВЖ), по данным биоимпедансного анализа (БИА), участники исследования были распределены на три группы по 50 человек: группа 1 — без АО (ОТ < 94 см и УВЖ < 10); группа 2 — с АО и преимущественно подкожным типом распределения жировой ткани (ОТ ≥ 94 см и УВЖ < 10); группа 3 — с АО и преимущественно висцеральным типом распределения жировой ткани (ОТ ≥ 94 см и УВЖ ≥ 10).

Проводилось обследование всех участников, согласно утвержденному протоколу:

- сбор анамнеза; физикальное обследование и антропометрия;
- анкетирование для оценки статуса курения, частоты употребления алкоголя и количества порций алкоголя за один прием (одной порции соответствовали 330 мл пива, или 150 мл вина, или 45 мл крепких напитков);
- анкетирование для определения риска алкогольной зависимости (опросник Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener Questionnaire, CAGE);
- оценка ФА (Глобальный опросник по ФА — Global Physical Activity Questionnaire, GPAQ), дополнительно к опроснику GPAQ для оценки ФА задавали вопросы о количестве шагов в день, по данным носимых устройств (при наличии), о самооценке пациентом своего уровня ФА на работе (сидячая работа, больше ходьба, интенсивная активность, тяжелый физический труд) и в свободное время (малоподвижность, умеренная активность не менее 5 часов в неделю, умеренная активность и регулярные упражнения, регулярные тренировки), а также о причине, по которой пациенты ведут малоподвижный образ жизни и не увеличивают ФА (нет времени; неинтересно; не знает, как; не считает нужным).

Определялся стиль питания (опросник Food Frequency Questionnaire (FFQ), который регистрирует частоту употребления типичных продуктов питания в неделю), дополнительно оценивали источники информации о правильном питании, место и количество приемов пищи в день, ночные приемы пищи, самоконтроль питания; присутствие компонентов здорового питания (шкала Prospective Urban Rural Epidemiology, PURE), приверженность к здоровому образу жизни (ЗОЖ) (Росстат).

Определялись наличие тревоги и депрессии (Госпитальная шкала тревоги и депрессии — Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), текущее благосостояние (опросник «Субъективное экономическое благополучие» В.А. Хашченко), проводилось общеклиническое лабораторное обследование.

Инструментальные исследования для оценки состава тела включали:

- многочастотную полисегментарную биоимпедансометрию (InBody 270, Южная Корея) с определением доли жировой массы (у мужчин норма составляет 10–20%);
- измерение УВЖ;
- калиперометрию с измерением толщины кожно-жировой складки в четырех точках (над серединой бицепса, над серединой трицепса, на уровне нижнего угла лопатки и в верхнеподвздошной области с доминирующей стороны);
- определение доли жировой массы с помощью уравнения Durnin — Womersley;

- ультразвуковое исследование (УЗИ) (аппарат GE Logiq F8) висцеральных жировых депо с определением индекса жира брюшной стенки (ИЖБС) по методике R. Suzuki и соавт. (отношение максимальной толщины преперитонеального жира к минимальной толщине подкожного жира [12]).

Дополнительно на основании антропометрических и лабораторных данных рассчитывался индекс висцерального ожирения (ИВО) по формуле¹:

$$\text{ИВО} = \text{ОТ} / (39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ}) \times (\text{триглицериды} / 1,03) \times (1,31 / \text{холестерин липопротеинов высокой плотности}).$$

Оценены также абсолютный (шкалы SCORE-2, Framingham-2008, Predicting Risk of cardiovascular disease EVENTS (PREVENT), QRISK3, Framingham-30 на основе липидов и ИМТ, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator) и относительный CCP (шкалы Framingham-2008, QRISK3, Framingham-30 на основе липидов и ИМТ) [13].

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 27.0. Анализ нормальности распределения признаков с учетом численности исследуемых групп (50 пациентов) проводился при помощи критерия Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для представления количественных признаков в зависимости от характера их распределения использовали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) или медиану с квартилями ($Me [Q1; Q3]$).

Межгрупповое сравнение производилось с применением непараметрического критерия Краскела — Уоллиса. При наличии статистически значимых различий осуществлялись попарные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони на множественность сравнений.

Бинарные и категориальные показатели представлены в виде абсолютного (n) и относительного (%) количества пациентов в каждой категории, различия между группами сравнивались с использованием точного критерия Фишера или критерия Пирсона. При наличии статистически значимых различий производился post-hoc анализ с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Бенджамини — Хохберга.

При проведении корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе основных поведенческих ФР у мужчин в зависимости от наличия АО и типа распределения жировой ткани выявлены значимые различия в частоте ($p = 0,012$) и количестве ($p < 0,001$) употребления алкоголя между участниками трех изучаемых групп (табл. 1). Мужчины с АО и преимущественно висцеральным типом распределения жировой ткани (группа 3) в основном употребляли алкоголь 1–2 раза в неделю, что в 2 раза чаще, чем в группе мужчин без АО (группа 1) (48 и 22% соответственно, $p_{1-3} = 0,019$), количество порций алкоголя за один прием в группе 3 было выше и составило 3,5 [1,5; 5,5] ($p_{1-3} < 0,001$). Доля лиц, никогда не употреблявших алкоголь, была максимальной в группе 1 — 22% ($p_{1-2}, 1-3} = 0,032$).

¹ Арутюнов Г.П., Бабак С.Л., Васюк Ю.А., Вёрткин А.Л. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации), 2017. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. (дата обращения — 23.06.2025).

Таблица 1. Особенности употребления алкоголя и статус курения у пациентов изучаемых групп
Table 1. Characteristics of alcohol consumption and smoking status among patients in the studied groups

Показатель	Группа 1 без АО (n = 50)	Группа 2 АО + УВЖ < 10 (n = 50)	Группа 3 АО + УВЖ ≥ 10 (n = 50)	p
<i>Алкоголь</i>				
Частота употребления алкоголя, n (%):				0,012
• никогда;	11 (22)	3 (6)	3 (6)	$p_{1-2} = 0,032$, $p_{1-3} = 0,032$
• < 1 раза в неделю;	22 (44)	20 (40)	15 (30)	—
• 1–2 раза в неделю;	11 (22)	16 (32)	24 (48)	$p_{1-3} = 0,019$
• 2–3 раза в неделю;	6 (12)	9 (18)	8 (16)	—
• ≥ 4 раза в неделю	0	2 (4)	0	—
Количество порций алкоголя за один прием, Me [Q1; Q3]	1,5 [1,0; 3,5]	2,75 [1,5; 3,5]	3,5 [1,5; 5,5]	< 0,001 $p_{1-2} = 0,088$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,088$
Опросник Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener Questionnaire, баллы	0,16 ± 0,07	0,28 ± 0,08	0,42 ± 0,12	0,321
<i>Статус курения</i>				
Курение в прошлом, n (%):				0,236
• нет;	28 (56)	36 (72)	25 (50)	
• бросил более 1 года назад;	8 (16)	8 (16)	10 (20)	
• бросил от 3 месяцев до 1 года назад	14 (28)	6 (12)	15 (30)	

Примечание. Здесь и далее АО — абдоминальное ожирение, УВЖ — уровень висцерального жира (по биоимпедансному анализу состава тела).

Примечательно, что между группами мужчин с АО с различными типами жировоголожения не обнаружены статистически значимые различия в употреблении алкоголя.

Согласно полученным баллам по опроснику CAGE, никто из участников исследования не имел скрытого или явного пристрастия к алкоголю.

Статус курения и давность отказа от курения не различались, во всех группах преобладали те, кто ранее никогда не курил ($p = 0,236$).

Молодые мужчины с АО и преимущественно висцеральным типом распределения жировой ткани сообщали о значительно меньшем числе шагов в день, чем участники группы 1 (5000 [4000; 8375] против 8000 [5000; 9000] шагов в день, $p_{1-3} = 0,022$) (табл. 2). Согласно опроснику GPAQ, мужчины с АО в свободное время вели преимущественно малоподвижный образ жизни (по 48% в каждой группе), мужчины без АО чаще сообщали об умеренной активности и регулярных упражнениях, чем обследуемые групп 2 и 3 (32, 10 и 18% соответственно, $p = 0,054$ — тенденция к статистической значимости).

Большинство опрошенных во всех группах имели сидячую работу (60–70%), таким образом, общий уровень ФА, по результатам опросника GPAQ, был сопоставимым в трех группах ($p = 0,923$) — около 70% пациентов имели умеренный уровень ФА, 30% — низкий.

При оценке причин малоподвижности пациенты во всех группах в основном ссылались на нехватку времени (40–54%), а мужчины без АО чаще, чем обследуемые с АО, говорили об отсутствии необходимости повышать ФА (38, 14 и 12% соответственно, $p_{1-2} = 0,009$, $p_{1-3} = 0,008$).

При самооценке питания «плохой контроль» (выбор больших порций) чаще отмечали пациенты группы 3, чем мужчины групп 1 и 2 (42 против 4 и 22% соответственно, $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,032$) (табл. 3). Испытуемые во всех группах сообща-

ли об «отходах» от правильного питания, но мужчины с АО и преимущественно подкожным типом жировоголожения имели редкие «отходы» и легче их контролировали, чем мужчины с преимущественно висцеральным типом жировоголожения (40 и 18%, $p_{2-3} = 0,046$). «Отличный контроль» своего питания чаще отмечали мужчины без АО, чем лица с АО и преимущественно висцеральным типом распределения жировой ткани (26 и 6%, $p_{1-3} = 0,019$), также в группе 1 реже, чем в группе 3, отмечались эпизоды ночной еды (6 и 28%, $p_{1-3} = 0,010$).

Пациенты использовали различные источники знаний о питании (из специализированной литературы, средств массовой информации, от знакомых) без значимых различий между группами ($p = 0,376$).

Все три группы были сопоставимы по стилю питания ($p = 0,228$), количеству приемов пищи в день ($p = 0,229$) и месту приема пищи ($p = 0,968$).

При оценке категорий пищевых продуктов по опроснику FFQ различия между группами обнаружены только в употреблении мясных полуфабрикатов ($p = 0,001$). Участники группы 2 в 40% случаев употребляли их 2–4 раза в неделю, что в 5 раз чаще, чем в группе 1 ($p_{1-2} = 0,001$). В группе 3 мясные полуфабрикаты употребляли 5–7 раз в неделю 4% мужчин ($p_{1-3} = 0,014$), а в группе 1 52% опрошенных отмечали их очень редкое употребление (< 1 раза в неделю) ($p_{1-2} = 0,003$; $p_{1-3} = 0,021$).

Не выявлены значимые различия между группами по количеству баллов при интегральной оценке здорового рациона по шкале PURE ($p = 0,281$) и по пищевым группам (овощи, фрукты, бобовые, орехи, рыба, молочные продукты) ($p \geq 0,05$).

При анализе приверженности к ЗОЖ по интегральному показателю, включающему характер питания, ФА, курение и употребление алкоголя, выяснилось, что во всех группах

Таблица 2. Характеристики физической активности (ФА) молодых мужчин в исследуемых группах
Table 2. Physical activity characteristics of young men in the study groups

Показатель	Группа 1 без АО (n = 50)	Группа 2 АО + УВЖ < 10 (n = 50)	Группа 3 АО + УВЖ ≥ 10 (n = 50)	p
Количество шагов в день, Ме [Q1; Q3]	8000 [5000; 9000]	6000 [4500; 7875]	5000 [4000; 8375]	0,016 $p_{1-2} = 0,073$ $p_{1-3} = 0,022$ $p_{2-3} = 0,886$
Уровень ФА на работе, n (%): • сидячая работа; • больше ходьба; • интенсивная активность; • тяжелый физический труд	34 (68) 12 (24) 4 (8) 0	30 (60) 16 (32) 3 (6) 1 (2)	35 (70) 9 (18) 6 (12) 0	0,492
Уровень ФА в свободное время, n (%): • малоподвижность; • не менее 5 часов в неделю; • умеренная активность и регулярные упражнения; • регулярные тренировки	14 (28) 16 (32) 16 (32) 4 (8)	24 (48) 16 (32) 5 (10) 5 (10)	24 (48) 15 (30) 9 (18) 2 (4)	0,054
Причина малоподвижности, n (%): • нет времени; • неинтересно; • не знает, как быть активным; • не считает нужным; • другое	20 (40) 6 (12) 2 (4) 19 (38) 3 (6)	27 (54) 5 (10) 7 (14) 7 (14) 4 (8)	23 (46) 6 (12) 6 (12) 6 (12) 9 (18)	0,032 — — — $p_{1-2} = 0,009$, $p_{1-3} = 0,008$ —
Общая ФА (Global Physical Activity Questionnaire), n (%): • низкая; • умеренная	13 (26) 37 (74)	15 (30) 35 (70)	15 (30) 35 (70)	0,923

преобладала низкая приверженность (*рис.*). В группе 1, несмотря на отсутствие АО, приверженность к ЗОЖ оценена как низкая у 46% мужчин, в группах 2 и 3 низкая приверженность выявлена у одинакового количества мужчин (по 68%), различия между всеми тремя группами по различным уровням приверженности к ЗОЖ статистически незначимы ($p = 0,126$).

При оценке психоэмоционального состояния выявлено следующее: 60–70% опрошенных мужчин отмечали наличие «нервных периодов» на работе, 14–18% во всех группах сообщили о том, что им нравится их работа и они получают от нее удовольствие ($p = 0,140$) (*табл. 4*). Наличие стрессовых ситуаций в семье в группах не различалось ($p = 0,110$). У большинства обследуемых (76–84%) уровень текущего благосостояния определен как средний ($p = 0,699$).

При оценке уровня тревоги и депрессии по шкале HADS не выявлены статистически значимые различия между группами по количеству набранных баллов. В целом у большинства пациентов отсутствовали тревога (58–70%) и депрессия (84–92%). В то же время субклинически выраженная тревога чаще встречалась у мужчин группы 1 (без АО), чем в группе 2 с АО и преимущественно подкожным типом жиротложения (30 против 16%, $p_{1-2} = 0,007$), а клинически выраженная тревога, напротив, регистрировалась в группах 2 и 3 (с АО) и отсутствовала в группе 1 ($p_{1-2} = 0,007$; $p_{1-3} < 0,001$).

Таким образом, несмотря на сопоставимые уровень стресса и благосостояние, у мужчин с АО была склонность к более высоким показателям клинически выраженной тревоги.

Анализ корреляций показал, что частота употребления алкоголя и количество одномоментно принятых порций положительно связаны со всеми изучаемыми антропометрическими параметрами и показателями, отражающими избыточное накопление жира ($r_s = 0,173$ – $0,431$, p от $< 0,001$ до $0,034$), наиболее сильные связи (умеренной тесноты) обнаружены между количеством порций алкоголя за один прием и показателями БИА: долей жировой массы ($r_s = 0,431$, $p < 0,001$) и УВЖ ($r_s = 0,404$, $p < 0,001$) (*табл. 5*).

Установлены слабые положительные корреляции потребления мясных полуфабрикатов и «самоконтроля питания» со всеми оцененными нами по БИА показателями жировой массы и параметрами антропометрии ($r_s = 0,191$ – $0,303$, p от $< 0,001$ до $0,019$), за исключением ИВО.

Частота употребления красного мяса была прямо связана с ИЖБС ($r_s = 0,181$, $p = 0,027$) и ИВО ($r_s = 0,190$, $p = 0,020$), а частота употребления хлеба — с долей жировой массы тела, по результатам калиперометрии ($r_s = 0,194$, $p = 0,018$).

Показатель «уровень ФА в свободное время» имел слабые отрицательные корреляции с антропометрическими и инструментальными показателями жирового состава тела (r_s от $-0,272$ до $-0,164$, $p = 0,001$ – $0,044$), кроме ИМТ и соотношения ОТ к окружности бедер (ОТ/ОБ). Количество шагов в день отрицательно коррелировало только с долей жировой массы, по данным БИА ($r_s = -0,162$, $p = 0,048$) и калиперометрии ($r_s = -0,224$, $p = 0,006$).

Отрицательные корреляции также обнаружены между количеством баллов по шкале PURE и долей жировой массы тела, по БИА и калиперометрии, жировыми депо (УЗИ),

Таблица 3. Характеристики питания мужчин в исследуемых группах
Table 3. Nutritional characteristics of men in the study groups

Показатель питания	Группа 1 без А0 (n = 50)	Группа 2 А0 + УВЖ < 10 (n = 50)	Группа 3 А0 + УВЖ ≥ 10 (n = 50)	p
Источники информации о правильном питании, n (%): • специализированная литература; • популярные статьи в средствах массовой информации; • из разговоров знакомых; • не интересуется	7 (14) 33 (66) 9 (18) 1 (2)	5 (10) 29 (58) 14 (28) 2 (4)	11 (22) 26 (52) 9 (18) 4 (8)	0,376
Регулярность приемов пищи, n (%): • нерегулярное питание; • регулярное питание; • регулярное питание в соответствии с рекомендациями врача	12 (24) 27 (54) 11 (22)	11 (22) 34 (68) 5 (10)	17 (34) 23 (46) 10 (20)	0,228
Количество приемов пищи в день, n (%): • 2–3 (завтрак и ужин, иногда обед); • 3,5 (завтрак, обед, ужин и иногда перекус); • 4; • 5; • 5,5 (5 раз в день и иногда перекус)	12 (22) 25 (50) 7 (14) 5 (10) 1 (2)	13 (26) 23 (46) 11 (22) 3 (6) 0	18 (36) 21 (42) 7 (14) 4 (8) 0	0,229
Ночные приемы пищи, n (%)	3 (6)	6 (12)	14 (28)	0,009 p₁₋₃ = 0,010
Место приемов пищи, n (%): • дома, на работе домашняя еда; • 2 приема дома, 1 на работе; • 1 прием дома, 2 на работе; • в основном на работе, редко дома; • другое	22 (44) 23 (46) 4 (8) 0 1 (2)	21 (42) 22 (44) 5 (10) 1 (2) 1 (2)	22 (44) 21 (42) 5 (10) 2 (4) 0	0,968
Самоконтроль питания, n (%): • отличный; • хороший (редкие «отходы» от правильного питания, легко контролируемые); • удовлетворительный (частые «отходы» от правильного питания); • плохой (употребление больших порций)	13 (26) 16 (32) 19 (38) 2 (4)	5 (10) 20 (40) 14 (28) 11 (22)	3 (6) 9 (18) 17 (34) 21 (42)	< 0,001 p₁₋₃ = 0,019 p₂₋₃ = 0,046 p₁₋₂ = 0,011 p₁₋₃ < 0,001, p₂₋₃ = 0,032
<i>Опросник Food Frequency Questionnaire</i>				
Жир, используемый для жарения, n (%): • растительное масло; • маргарин; • сливочное масло; • животный жир; • не ем жареное	45 (90) 0 4 (8) 1 (2) 0	43 (86) 0 5 (10) 1 (2) 1 (2)	44 (88) 0 3 (6) 0 3 (6)	0,628
Сахар в напитках, чайных ложек, Ме [Q1; Q3]	0,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 3,75]	0,0 [0,0; 3,00]	0,506
Частота употребления сладостей (кроме сахара), n (%): • никогда; • < 1 раза в неделю; • 1–6 раз в неделю; • ≥ 7 раз в неделю	8 (16) 5 (10) 26 (42) 11 (22)	6 (12) 6 (12) 29 (58) 9 (18)	6 (12) 7 (14) 24 (48) 13 (26)	0,931
Хлеб, ломтиков в день, Ме [Q1; Q3]	2 [1,0; 2,5]	2 [1,13; 4,0]	2 [1,0; 3,0]	0,308
Употребление соли, n (%): • не досаливает; • досаливает, если недосолено; • досаливает почти всегда	28 (56) 22 (44) 0	19 (38) 29 (58) 2 (4)	28 (56) 21 (42) 1 (2)	0,181

Показатель питания	Группа 1 без АО (n = 50)	Группа 2 АО + УВЖ < 10 (n = 50)	Группа 3 АО + УВЖ ≥ 10 (n = 50)	p
Достаточное количество растительной пищи, n (%)	16 (32)	11 (22)	10 (20)	0,351
Частота употребления красного мяса, n (%): • никогда; • < 1 раза в неделю; • 1 раз в неделю; • 2–6 раз в неделю; • 7 раз в неделю	1 (2) 2 (4) 19 (38) 24 (48) 4 (8)	0 2 (4) 7 (14) 34 (68) 7 (14)	0 3 (6) 16 (32) 22 (44) 9 (18)	0,068
Частота употребления мясных полуфабрикатов, n (%): • никогда; • < 1 раза в неделю; • 1 раз в неделю; • 2–4 раза в неделю; • 5–7 раз в неделю	2 (22) 26 (52) 18 (36) 4 (8) 0	0 10 (20) 19 (38) 20 (40) 1 (2)	1 (2) 14 (28) 19 (38) 14 (28) 2 (4)	0,001 – p₁₋₂ = 0,003, p₁₋₃ = 0,021 – p₁₋₂ = 0,001 p₁₋₃ = 0,014
Частота употребления рыбы и морепродуктов, n (%): • никогда; • ≤ 1 раза в 4 недели; • ≤ 1 раза в неделю; • ≥ 2 раз в неделю	2 (4) 9 (18) 29 (38) 10 (20)	0 5 (10) 32 (64) 13 (26)	2 (4) 14 (28) 25 (50) 9 (18)	0,207
Частота употребления молочных продуктов, n (%): • никогда; • 1–2 порции в неделю; • 3–6 порций в неделю; • 7–13 порций в неделю; • ≥ 14 порций в неделю	4 (8) 1 (2) 5 (10) 32 (64) 8 (16)	3 (6) 8 (16) 9 (18) 22 (44) 8 (16)	2 (10) 5 (10) 8 (16) 23 (46) 12 (24)	0,203
Частота употребления продуктов глубокой переработки, n (%): • никогда; • < 1 раза в неделю; • 1–6 раз в неделю; • ≥ 7 раз в неделю	4 (8) 30 (60) 15 (30) 1 (2)	1 (2) 29 (38) 17 (34) 3 (6)	4 (8) 20 (40) 21 (42) 5 (10)	0,222
Шкала Prospective Urban Rural Epidemiology интегральный показатель, баллы, Ме [Q1; Q3]. Пищевые группы, n (%): • овощи; • фрукты; • бобовые; • орехи; • рыба; • молочные продукты	1 [1,0; 3,0] 16 (32) 19 (38) 2 (4) 2 (4) 11 (22) 39 (78)	1 [1,0; 2,0] 14 (28) 12 (24) 1 (2) 2 (4) 13 (26) 31 (62)	1 [1,0; 2,0] 12 (24) 11 (22) 0 0 9 (18) 36 (72)	0,281 0,706 0,190 0,773 0,547 0,665 0,240

а также ОТ и ОТ/ОБ (r_s от $-0,241$ до $-0,169$, $p = 0,003–0,049$). Приверженность к ЗОЖ имела слабые обратные корреляции со всеми изучаемыми показателями, характеризующими жировой состав тела (r_s от $-0,241$ до $-0,186$, p от $< 0,001$ до $0,019$), кроме ИМТ, с которым зарегистрированная связь была незначимой ($p = 0,188$).

Для определения связей поведенческих ФР с оценкой ССР в баллах или процентах по шкалам ССР (SCORE-2, Framingham-2008, PREVENT, QRISK3, Framingham-30 на основе липидов и ИМТ, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator) проведен корреляционный анализ (табл. 6). Положительные корреляции слабой силы наблюдались между частотой употребления алкоголя и значениями всех изучаемых шкал риска, за исключением SCORE-2, в том числе

Framingham-2008 ($r_s = 0,189$, $p = 0,037$), Framingham-30 на основе ИМТ ($r_s = 0,328$, $p < 0,001$) и липидов ($r_s = 0,305$, $p < 0,001$), PREVENT ($r_s = 0,195$, $p = 0,031$), QRISK3 ($r_s = 0,298$, $p < 0,001$) и Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator ($r_s = 0,311$, $p < 0,001$), а также между количеством порций алкоголя за один прием и показателями шкал Framingham-30 на основе ИМТ ($r_s = 0,203$, $p = 0,013$) и липидов ($r_s = 0,169$, $p = 0,038$), QRISK3 ($r_s = 0,179$, $p = 0,032$) и Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator ($r_s = 0,179$, $p = 0,029$).

Интересно отметить, что некоторые особенности питания, которые не входят в стратификаторы риска, используемые в данных шкалах, тоже имели положительные корреляции с оценкой ССР. Частота употребления красного мяса положительно коррелировала со значениями шкалы Framingham-30

на основе липидов ($r_s = 0,213$, $p = 0,009$) и Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator ($r_s = 0,219$, $p = 0,007$); частота потребления продуктов глубокой переработки — с расчетными параметрами шкалы QRISK3 ($r_s = 0,191$, $p = 0,022$), Framingham-30 на основе ИМТ ($r_s = 0,204$, $p = 0,012$) и липидов ($r_s = 0,203$, $p = 0,013$), Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator ($r_s = 0,186$, $p = 0,023$); количество ломтиков хлеба в день — с Framingham-30 на основе ИМТ ($r_s = 0,218$, $p = 0,007$) и Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator ($r_s = 0,186$, $p = 0,023$).

В противоположность этому большинство изучаемых показателей ФА, такие как количество шагов в день, «уровень ФА в свободное время», «уровень ФА на работе», а также параметры пищевого поведения, уровень благосостояния, наличие и выраженность тревоги и депрессии не имели значимых корреляций с показателями шкал абсолютного риска.

Далее мы провели анализ корреляций между поведенческими ФР и данными шкал, отражающих относительный ССР (Framingham-2008 сосудистый возраст, QRISK3, Framingham-30 на основе ИМТ и липидов) (табл. 7). Определены положительные корреляции слабой силы между

Рис. Приверженность к здоровому образу жизни молодых мужчин исследуемых групп

Fig. Adherence to a healthy lifestyle among young men in the study groups

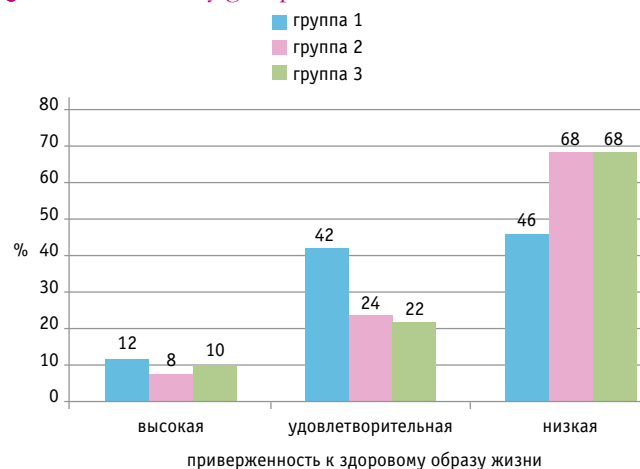


Таблица 4. Характеристики некоторых психосоциальных факторов риска у мужчин молодого возраста в исследуемых группах

Table 4. Characteristics of some psychosocial risk factors among young men in the study groups

Показатель	Группа 1 без АО (n = 50)	Группа 2 АО + УВЖ < 10 (n = 50)	Группа 3 АО + УВЖ ≥ 10 (n = 50)	p
Стрессы на работе, n (%): • да, часто; • бывают «нервные периоды»; • чувствую истощение, хочу поменять работу; • люблю работу, получаю удовольствие	5 (10) 35 (70) 1 (2) 9 (18)	7 (14) 35 (70) 1 (2) 7 (14)	13 (26) 30 (60) 0 7 (14)	0,140
Стрессы дома, n (%): • часто; • бывают нечастые конфликты; • в целом все устраивает; • тревожит мое одиночество; • у меня счастливые отношения	0 15 (30) 23 (46) 2 (4) 10 (20)	3 (6) 12 (24) 21 (42) 1 (2) 13 (26)	4 (8) 16 (32) 22 (44) 3 (6) 5 (10)	0,110
Уровень текущего благосостояния, n (%): • очень низкий; • низкий; • средний; • высокий; • очень высокий	1 (2) 6 (12) 39 (78) 4 (8) 0	0 3 (6) 42 (84) 5 (10) 0	1 (2) 6 (12) 38 (76) 4 (8) 1 (2)	0,699
Шкала HADS-A, баллы, Me [Q1; Q3]	5,5 [4,0; 8,0]	6,0 [4,0; 9,0]	7,0 [4,0; 9,0]	0,167
Уровень тревоги по шкале HADS-A, n (%): • норма; • субклинически выраженная; • клинически выраженная	35 (70) 15 (30) 0	35 (70) 8 (16) 7 (14)	29 (58) 11 (22) 10 (20)	0,016 — $p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-3} < 0,001$
Шкала HADS-D, баллы, Me [Q1; Q3]	3,0 [2,0; 5,0]	4,0 [2,0; 7,0]	4,0 [3,0; 6,0]	0,138
Уровень депрессии по шкале HADS-D, n (%): • норма; • субклинически выраженная; • клинически выраженная	46 (92) 3 (6) 1 (2)	42 (84) 7 (14) 1 (2)	43 (86) 4 (8) 3 (6)	0,455

Примечание. Здесь и далее HADS-A — шкала Hospital Anxiety and Depression Scale для оценки тревоги, HADS-D — шкала Hospital Anxiety and Depression Scale для оценки депрессии.

Таблица 5. Корреляции антропометрических и основных инструментальных показателей жирового состава тела с поведенческими факторами риска (употреблением алкоголя, физической активностью, питанием и эмоциональным состоянием) у обследованных мужчин

Table 5. Correlations between anthropometric and main instrumental indicators of body fat composition with behavioral risk factors (alcohol consumption, physical activity, nutrition, and emotional state) in examined men

Показатель		Доля жировой массы (биоимпедансный анализ состава тела)	Уровень висцерального жира (биоимпедансный анализ состава тела)	Доля жировой массы тела (калиперометрия)	Индекс жира брюшной стенки	Индекс висцерального ожирения	Индекс массы тела	Окружность талии	Отношение окружности тали к окружности бедер
Частота употребления алкоголя, раз в неделю	r_s	0,255	0,241	0,284	0,287	0,267	0,207	0,278	0,311
	p	0,002	0,003	< 0,001	< 0,001	0,001	0,011	0,001	< 0,001
Количество порций алкоголя за один прием	r_s	0,431	0,404	0,362	0,173	0,295	0,336	0,376	0,313
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,034	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Опросник Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener Questionnaire, баллы	r_s	0,223	0,207	0,222	0,093	0,138	0,107	0,186	0,150
	p	0,006	0,011	0,006	0,259	0,093	0,192	0,022	0,067
Количество шагов в день	r_s	-0,162	-0,158	-0,224	-0,134	-0,138	-0,064	-0,143	-0,124
	p	0,048	0,053	0,006	0,101	0,092	0,433	0,081	0,130
Уровень физической активности в свободное время	r_s	-0,164	-0,195	-0,193	-0,272	-0,197	-0,129	-0,201	-0,160
	p	0,044	0,017	0,018	0,001	0,016	0,116	0,013	0,050
Уровень физической активности на работе	r_s	0,056	0,067	0,061	-0,010	-0,103	0,070	0,058	0,002
	p	0,500	0,413	0,458	0,908	0,209	0,397	0,481	0,981
Количество приемов пищи в день	r_s	-0,144	-0,081	-0,081	0,031	-0,035	-0,005	0,026	0,077
	p	0,165	0,327	0,326	0,710	0,673	0,955	0,750	0,531
Сахар в напитках, чайных ложек	r_s	0,127	0,108	0,115	0,197	0,141	0,079	0,160	0,071
	p	0,122	0,189	0,160	0,016	0,085	0,355	0,197	0,390
Частота употребления мясных полуфабрикатов, раз в неделю	r_s	0,242	0,232	0,229	0,157	0,008	0,210	0,303	0,242
	p	0,003	0,004	0,005	0,055	0,923	0,010	< 0,001	0,003
Частота употребления красного мяса, раз в неделю	r_s	0,088	0,086	0,104	0,181	0,190	0,127	0,101	0,090
	p	0,284	0,297	0,205	0,027	0,020	0,123	0,217	0,275
Частота употребления рыбы и морепродуктов, раз в неделю	r_s	-0,149	-0,131	-0,103	-0,107	-0,069	-0,073	-0,072	-0,003
	p	0,069	0,111	0,214	0,193	0,405	0,372	0,316	0,972
Частота употребления молочных продуктов, порций в неделю	r_s	0,015	0,026	-0,002	0,109	0,085	0,026	0,029	0,093
	p	0,857	0,748	0,983	0,184	0,301	0,754	0,727	0,256
Частота употребления продуктов глубокой переработки, раз в неделю	r_s	-0,130	-0,204	-0,099	-0,101	-0,094	-0,146	-0,157	-0,103
	p	0,112	0,212	0,227	0,220	0,255	0,075	0,055	0,209
Хлеб, ломтиков в день	r_s	0,151	0,128	0,194	-0,017	0,033	0,110	0,190	0,090
	p	0,065	0,120	0,018	0,838	0,693	0,178	0,217	0,275
Самоконтроль питания	r_s	0,272	0,288	0,271	0,199	0,138	0,270	0,273	0,191
	p	0,001	< 0,001	0,001	0,015	0,093	0,001	0,001	0,019
Шкала Prospective Urban Rural Epidemiology, баллы	r_s	-0,169	-0,173	-0,170	-0,239	-0,110	-0,150	-0,178	-0,241
	p	0,049	0,034	0,038	0,003	0,180	0,066	0,003	0,003

Показатель		Доля жировой массы (биоимпедансный анализ состава тела)	Уровень висцерального жира (биоимпедансный анализ состава тела)	Доля жировой массы тела (калиперометрия)	Индекс жира брюшной стенки	Индекс висцерального ожирения	Индекс массы тела	Окружность талии	Отношение окружности тали к окружности бедер
Приверженность к здоровому образу жизни	r_s	-0,204	-0,209	-0,186	-0,241	-0,192	-0,108	-0,198	-0,317
	p	0,012	0,010	0,023	0,003	0,019	0,188	0,015	< 0,001
Уровень текущего благополучия, баллы	r_s	-0,102	-0,081	-0,009	0,007	0,060	-0,094	-0,066	-0,045
	p	0,214	0,327	0,916	0,930	0,469	0,254	0,422	0,585
Шкала HADS-A, баллы	r_s	0,052	0,115	0,089	-0,007	0,055	0,042	0,128	0,097
	p	0,528	0,160	0,281	0,937	0,501	0,610	0,117	0,236
Шкала HADS-D, баллы	r_s	0,079	0,130	0,116	0,123	0,186	0,159	0,135	0,130
	p	0,336	0,112	0,157	0,134	0,023	0,474	0,100	0,114

частотой употребления алкоголя и расчетными показателями по всем изучаемым шкалам относительного риска ($r_s = 0,178-0,214$, $p = 0,008-0,049$); между количеством порций алкоголя за один прием и данными шкал QRISK3 ($r_s = 0,300$, $p < 0,001$), Framingham-30 на основе ИМТ ($r_s = 0,334$, $p < 0,001$) и липидов ($r_s = 0,206$, $p = 0,011$).

Положительные корреляции наблюдались и между частотой употребления мясных полуфабрикатов и показателями шкалы Framingham-30 на основе ИМТ ($r_s = 0,227$, $p = 0,005$), красного мяса и значениями шкалы Framingham-30 на основе липидов ($r_s = 0,192$, $p = 0,018$), продуктов глубокой переработки и параметрами шкал QRISK3 ($r_s = 0,191$, $p = 0,022$) и Framingham-30 на основе ИМТ ($r_s = 0,219$, $p = 0,007$).

Отрицательные корреляции выявлены между показателем «уровень ФА в свободное время» и данными шкал QRISK3 ($r_s = -0,182$, $p = 0,030$) и Framingham-30 на основе ИМТ ($r_s = -0,172$, $p = 0,035$), «ФА на работе» и значениями шкалы Framingham-30 на основе липидов ($r_s = -0,168$, $p = 0,039$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Статус курения у мужчин всех трех групп в нашем исследовании не различался: во всех группах преобладали те, кто ранее никогда не курил. Результаты менделевской рандомизации, представленные G.D. Carrasquilla и соавт. (2024), убедительно демонстрируют причинно-следственную связь между началом курения, его продолжительностью, интенсивностью и увеличением соотношения ОТ/ОБ, как с учетом, так

Таблица 6. Корреляционные связи поведенческих факторов риска со значениями шкал абсолютного сердечно-сосудистого риска у обследованных мужчин

Table 6. Correlation links between behavioral risk factors and absolute cardiovascular risk scales among examined men

Показатель		SCORE-2, % (n = 51)	Framingham-2008, % (n = 122)	Predicting Risk of cardiovascular disease EVENTS, % (n = 122)	QRISK3, % (n = 143)	Framingham-30 на основе индекса массы тела, % (n = 150)	Framingham-30 на основе липидов, % (n = 150)	Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator, % (n = 150)
Частота употребления алкоголя, раз в неделю	r_s	0,039	0,189	0,195	0,298	0,328	0,305	0,311
	p	0,787	0,037	0,031	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Количество порций алкоголя за один прием	r_s	0,013	0,135	0,097	0,179	0,203	0,169	0,179
	p	0,929	0,138	0,288	0,032	0,013	0,038	0,029
Опросник Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener Questionnaire, баллы	r_s	-0,114	0,024	0,008	0,131	0,093	0,040	0,055
	p	0,929	0,791	0,929	0,120	0,256	0,630	0,503
Количество шагов в день	r_s	-0,021	-0,025	-0,029	-0,008	-0,014	-0,030	-0,041
	p	0,883	0,780	0,755	0,921	0,861	0,718	0,619
Уровень физической активности в свободное время	r_s	0,176	-0,026	-0,042	-0,017	0,001	-0,014	-0,014
	p	0,216	0,772	0,648	0,839	0,997	0,866	0,861

Показатель		SCORE-2, % (n = 51)	Framingham-2008, % (n = 122)	Predicting Risk of cardiovascular disease EVENTS, % (n = 122)	QRISK3, % (n = 143)	Framingham-30 на основе индекса массы тела, % (n = 150)	Framingham-30 на основе липидов, % (n = 150)	Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator, % (n = 150)
Уровень физической активности на работе	r _s	−0,276	−0,073	−0,020	0,011	0,054	−0,031	−0,014
	p	0,050	0,423	0,826	0,900	0,515	0,710	0,865
Количество приемов пищи в день	r _s	−0,082	−0,009	0,012	0,035	0,071	0,033	0,002
	p	0,567	0,921	0,893	0,678	0,388	0,684	0,982
Сахар в напитках, чайных ложек	r _s	−0,015	0,031	0,050	−0,024	0,001	0,051	0,073
	p	0,915	0,737	0,586	0,780	0,991	0,537	0,372
Частота употребления мясных полуфабрикатов, раз в неделю	r _s	−0,062	−0,020	0,027	−0,086	−0,063	−0,068	−0,041
	p	0,663	0,830	0,765	0,306	0,446	0,407	0,620
Частота употребления красного мяса, раз в неделю	r _s	0,126	0,079	0,100	0,141	−0,059	0,213	0,219
	p	0,379	0,390	0,275	0,093	0,475	0,009	0,007
Частота употребления рыбы и морепродуктов, раз в неделю	r _s	−0,079	0,043	0,030	0,091	0,068	0,056	0,039
	p	0,583	0,636	0,739	0,282	0,406	0,495	0,724
Частота употребления молочных продуктов, порций в неделю	r _s	−0,118	0,123	0,080	0,070	0,137	0,137	0,147
	p	0,411	0,176	0,384	0,343	0,096	0,093	0,072
Частота употребления продуктов глубокой переработки, раз в неделю	r _s	−0,015	0,115	0,100	0,191	0,204	0,203	0,186
	p	0,919	0,208	0,272	0,022	0,012	0,013	0,023
Хлеб, ломтиков в день	r _s	−0,105	0,085	0,129	0,145	0,218	0,156	0,186
	p	0,461	0,350	0,156	0,084	0,007	0,056	0,023
Шкала Prospective Urban Rural Epidemiology, баллы	r _s	−0,011	−0,051	−0,065	0,015	−0,008	0,002	−0,013
	p	0,941	0,576	0,474	0,862	0,847	0,984	0,879
Приверженность к здоровому образу жизни	r _s	−0,022	0,083	0,008	−0,012	−0,020	−0,001	0,017
	p	0,875	0,361	0,932	0,980	0,806	0,989	0,837
Уровень текущего благосостояния	r _s	0,049	0,001	0,019	−0,052	0,030	0,072	0,059
	p	0,731	0,993	0,835	0,537	0,712	0,374	0,476
Шкала HADS-A, баллы	r _s	−0,211	−0,063	−0,026	−0,099	−0,093	−0,130	−0,141
	p	0,138	0,494	0,777	0,239	0,260	0,122	0,086
Шкала HADS-D, баллы	r _s	−0,129	−0,049	−0,076	−0,039	−0,040	−0,055	−0,043
	p	0,365	0,591	0,408	0,648	0,625	0,505	0,599

и без учета ИМТ [14]. В последующих анализах установлено, что курение особенно увеличивает количество висцерального жира [14, 15].

Проведенное нами исследование показало различия поведенческих факторов и особенностей питания в зависимости от распределения жировой ткани у молодых мужчин. Мужчины с АО и преимущественно висцеральным типом распределения жировой ткани употребляли алкоголь чаще и в больших количествах одновременно, проходили меньшее количество шагов в день, чем участники без АО. Однако у мужчин и с АО, и без него работа была в основном сидячей, и в целом общий уровень ФА в трех группах не различался. Несмотря на то что гиподинамия, независимо от ОТ и ИМТ, является самодостаточным фактором ССР [16], мужчины без АО (группа 1) чаще, чем обследуемые групп 2 и 3, не считали

нужным менять свой привычный уровень ФА. Таким образом, у мужчин с АО и преимущественно висцеральным типом распределения жировой ткани необходимо акцентировать внимание на количестве и частоте употребляемого алкоголя и уровне ФА.

Низкая мотивация к повышению ФА среди молодых мужчин без АО представляет сложную проблему, обусловленную взаимодействием социокультурных, психологических и физиологических факторов. В отличие от людей с избыточной массой тела, для которых риск развития метаболических нарушений служит очевидным стимулом, мужчины без АО часто не осознают долгосрочные преимущества регулярной ФА для здоровья [17].

Лонгитюдное исследование (2022) выявило взаимосвязь между самовосприятием массы тела и ФА у лиц молодого

Таблица 7. Корреляции поведенческих факторов риска со значениями шкал относительного сердечно-сосудистого риска у обследованных мужчин

Table 7. Correlation links between behavioral risk factors and relative cardiovascular risk scales among surveyed men

Показатель		Framingham-2008, сосудистый возраст (n = 122)	QRISK3 (n = 143)	Framingham-30 на основе индекса массы тела (n = 150)	Framingham-30 на основе липидов (n = 150)
Частота употребления алкоголя, раз в неделю	r_s	0,178	0,210	0,214	0,167
	p	0,049	0,012	0,008	0,041
Количество порций алкоголя за один прием	r_s	0,119	0,300	0,334	0,206
	p	0,190	< 0,001	< 0,001	0,011
Опросник Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener Questionnaire, баллы	r_s	0,010	0,082	0,081	−0,015
	p	0,916	0,331	0,323	0,856
Количество шагов в день	r_s	−0,026	−0,076	−0,079	−0,081
	p	0,773	0,370	0,338	0,322
Уровень физической активности в свободное время	r_s	−0,029	−0,182	−0,172	−0,096
	p	0,752	0,030	0,035	0,241
Уровень физической активности на работе	r_s	−0,065	−0,076	0,053	−0,168
	p	0,476	0,364	0,522	0,039
Количество приемов пищи в день	r_s	−0,009	−0,048	−0,047	−0,047
	p	0,924	0,568	0,565	0,567
Сахар в напитках, чайных ложек	r_s	0,043	0,100	0,160	0,151
	p	0,641	0,236	0,051	0,064
Частота употребления мясных полуфабрикатов, раз в неделю	r_s	−0,010	0,121	0,227	−0,006
	p	0,915	0,151	0,005	0,938
Частота употребления красного мяса, раз в неделю	r_s	0,068	0,103	0,110	0,192
	p	0,458	0,221	0,182	0,018
Частота употребления рыбы и морепродуктов, раз в неделю	r_s	0,019	−0,021	−0,073	−0,059
	p	0,835	0,803	0,377	0,475
Частота употребления молочных продуктов, порций в неделю	r_s	0,130	0,090	−0,006	0,089
	p	0,153	0,284	0,943	0,277
Частота употребления продуктов глубокой переработки, раз в неделю	r_s	0,128	0,191	0,219	−0,080
	p	0,159	0,022	0,007	0,330
Хлеб, ломтиков в день	r_s	0,071	0,078	0,146	−0,002
	p	0,436	0,355	0,074	0,981
Шкала Prospective Urban Rural Epidemiology, баллы	r_s	−0,071	−0,129	−0,139	−0,050
	p	0,437	0,125	0,089	0,542
Приверженность к здоровому образу жизни	r_s	0,076	0,135	0,136	0,075
	p	0,403	0,107	0,096	0,363
Уровень текущего благосостояния	r_s	−0,028	−0,066	−0,059	0,080
	p	0,471	0,431	0,476	0,333
Шкала HADS-A, баллы	r_s	−0,054	−0,004	0,053	−0,046
	p	0,557	0,958	0,523	0,574
Шкала HADS-D, баллы	r_s	−0,040	0,068	0,097	0,055
	p	0,665	0,417	0,238	0,507

возраста. Пациентам, субъективно оценивающим себя как имеющих «небольшой избыточный вес» или «значительный избыточный вес», свойственна статистически значимо большая вовлеченность в упражнения, направленные на развитие силы и выносливости, такие как гимнастика, поднятие тяжестей и силовые тренировки (отношение шансов — 0,91, $p < 0,001$; отношение шансов — 0,77, $p < 0,001$ соответственно) [18].

При анализе приверженности к ЗОЖ по интегральному показателю, включающему характер питания, ФА, курение и употребление алкоголя, мы обнаружили, что во всех группах мужчин 20–45 лет преобладает низкая приверженность. В популяционном российском исследовании ЭССЕ-РФ-2 рассмотрена более старшая возрастная группа (45–64 лет), однако результаты по распространенности низкой приверженности к ЗОЖ среди мужчин (54%) демонстрируют сопоставимые тенденции с полученными нами данными. Это может быть обусловлено рядом факторов, характерных для мужского населения, в том числе более высокой частотой недостаточного потребления овощей и фруктов, избыточным потреблением соли, курения и чрезмерного употребления алкоголя, более низкой ФА [19].

Приверженность к ЗОЖ в нашем исследовании имела обратные корреляции со всеми изучаемыми показателями, характеризующими жировой состав тела, и это указывает на то, что изменения в образе жизни могут существенно повлиять на характер распределения жировой ткани, подчеркивает необходимость целенаправленных вмешательств. Таким образом, ранняя диагностика и коррекция факторов ССР, в частности особенностей питания и образа жизни, являются ключевыми компонентами первичной профилактики ССЗ у молодых мужчин, в том числе без АО [1].

Нами выявлены статистически значимые различия в питании: мужчины с преимущественно висцеральным типом жировоголожения более склонны к выбору больших порций пищи, они хуже контролировали «отходы» от правильного питания, чаще принимали пищу ночью и употребляли мясные полуфабрикаты, чем мужчины без АО или с АО и преимущественно подкожным типом распределения жировой ткани. В то же время не зарегистрированы межгрупповые отличия по таким параметрам, как использование жира для жарения, употребление сахара, в том числе в виде напитков, соли, количество растительной пищи, продуктов глубокой переработки, и по сумме баллов по шкале PURE, интегрально оценивающей сбалансированность паттерна питания. При этом в корреляционном анализе баллы по шкале PURE имели множественные отрицательные ассоциации с антропометрическими и инструментальными показателями, отражающими представительство висцерального жира (долей жировой массы по БИА, УВЖ, долей жировой массы тела, по данным калиперометрии; ИЖБС, ОТ и ОТ/ОБ).

В исследовании PURE, включавшем 164 тыс. человек в возрасте 35–75 лет из 21 страны, более высокое потребление мясных полуфабрикатов (> 150 г/нед) было связано с более высоким риском общей смертности и серьезных ССЗ: при сравнении с участниками, не употребляющими мясные полуфабрикаты, отношение рисков составило 1,51 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,08–2,10; $p = 0,009$) и 1,46 (95% ДИ: 1,08–1,98; $p = 0,004$) соответственно [20]. Однако, по данным систематического обзора нескольких лонгитюдных исследований (2024) и исследования с менделевской рандомизацией (2023), не обнаруживалась связь между

смертностью от ССЗ и потреблением переработанного мяса [21, 22].

В обзоре M. Lonnie и L. Wadolowska (2020) обобщены данные о моделях поведения, связанных с питанием и образом жизни, в популяции молодых мужчин (до 40 лет) и об их ассоциации с кардиометаболическим здоровьем. Показано, что такие кластеры, как «малоподвижный образ жизни», «неправильное питание», «плохой сон», являются предикторами ССР у молодых людей [23].

Полученные нами корреляции подтверждают связь между нездоровым паттерном питания (употреблением алкоголя и мясных полуфабрикатов, недостаточным самоконтролем питания), низкой ФА и увеличением жировой массы, определяемой как при помощи антропометрии, так и инструментально (БИА, калиперометрия, УЗИ). Это согласуется с общепринятыми представлениями о том, что хронический переизбыток суточного калоража в сочетании с дефицитом ФА ассоциирован с повышенным риском развития ожирения, преимущественно висцерального [24], в то же время особенностью нашего исследования был возраст мужчин от 20 до 45 лет, когда, наряду со значением классических ССР, предполагается роль нетрадиционных факторов ССР, в том числе психоэмоциональных [1, 25, 26], качества и количества ночного сна, использования мясных полуфабрикатов и проч.

При оценке тревоги и депрессии по шкале HADS нами не выявлены статистически значимые различия в количестве набранных баллов между изучаемыми группами. В целом у большинства пациентов отсутствовали тревога (58–70%) и депрессия (84–92%). Однако субклинические выраженные тревога чаще встречалась у мужчин группы 1 (без АО), чем в группе 2, а клинически выраженная тревога, напротив, чаще регистрировалась в группах 2 и 3 (с АО) и отсутствовала в группе 1.

Таким образом, несмотря на сопоставимый уровень стресса и благосостояния, клинически выраженная тревога чаще отмечалась среди мужчин с АО. В обзоре (2024), анализирующем наличие и выраженность психоэмоциональных нарушений у лиц с различной степенью ожирения в возрасте от 20 до 40 лет (64% женщин и 36% мужчин), отмечена высокая распространенность тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с ожирением разной степени тяжести, что является результатом сложного взаимодействия биологических, психологических и социальных факторов [27].

Депрессивные и тревожные расстройства могут способствовать увеличению массы тела из-за их связи с нарушениями пищевого поведения, снижением ФА и недостаточным соблюдением рекомендуемых изменений образа жизни [28]. По результатам нашего исследования, не было корреляций между количеством баллов по шкале HADS-A и показателями, характеризующими состав тела молодых мужчин, а количество баллов по шкале HADS-D положительно коррелировало только с показателем ИВО. Это согласуется с данными B.W. Sahle и соавт. (2019), которые при обследовании молодых людей (средний возраст — $31,9 \pm 2,6$ года, $n = 1638$, 1008 женщин) также не обнаружили двунаправленной связи между тревожностью и расстройствами настроения с ИМТ; анамнез тревожности был связан с незначительным увеличением ИМТ у мужчин ($\beta = 0,16$, 95% ДИ: $-0,45-0,76$) [29].

Зафиксированные нами клинически выраженные тревожные расстройства у молодых мужчин с АО важны для разработки персонализированного подхода к ведению таких пациентов. Интересно, что в иранском исследовании (2024, $n = 3889$, из них 2330 участников в возрасте 18–44 лет) связь

между висцеральным ожирением и распространенностью генерализованного тревожного расстройства отмечалась только у женщин (относительный риск — 1,25, 95% ДИ: 1,05–1,45, $p < 0,01$), но не у мужчин [30].

Сходные результаты получены и в исследовании молодых людей в Нигерии (2013, $n = 1584$, 56,4% мужчин, средний возраст — $21,8 \pm 2,2$ года) — доля жировой массы по БИА не коррелировала с уровнем тревоги по шкале Бека, все мужчины с ожирением имели низкую тревожность, в то время как у женщин доля жировой массы была наибольшей в группе с высоким уровнем тревоги [31].

Мы обнаружили положительные корреляции между частотой употребления алкоголя и количеством порций алкоголя за один прием со значениями всех изучаемых шкал оценки абсолютного и относительного ССР (Framingham-2008, Framingham-30 на основе ИМТ и липидов, PREVENT, QRISK3 и Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator), кроме шкалы SCORE-2. Это согласуется с данными о том, что потребление алкоголя, особенно в больших количествах, может быть связано с повышенным риском ССЗ [32].

Хотя в некоторых исследованиях продемонстрировано потенциальное снижение смертности от ССЗ при умеренном потреблении алкоголя (до 105 г в неделю), даже у пациентов с уже имеющимися ССЗ [32, 33], исследование с применением менделевской рандомизации выявило устойчивую нелинейную возрастающую связь между любым количеством потребляемого алкоголя и риском артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца среди лиц разного возраста. При умеренном потреблении алкоголя риск незначительно увеличивается, а при более высоких уровнях экспоненциально возрастает [34].

Интересно отметить, что в нашей работе из всех изученных характеристик питания употребление продуктов глубокой переработки имело значимые положительные корреляции со значениями большинства шкал оценки ССР (QRISK3, Framingham-30 на основе ИМТ и липидов, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator). Данный факт соответствует современным представлениям о негативном влиянии ультраобработанных продуктов на здоровье сердечно-сосудистой системы вне зависимости от возраста [35], которое реализуется посредством сложного комплекса взаимосвязанных механизмов, включающих дислипидемию, гипергликемию, инсулинорезистентность, изменение микробиоты кишечника, системное воспаление, окислительный стресс, ожирение и артериальную гипертензию [36].

В исследовании Р. Mirmiran и соавт. (2017, $n = 2284$, средний возраст — $38,2 \pm 13,4$ года, 42,8% мужчин) западная

модель питания, характеризующаяся более высоким потреблением мясных продуктов глубокой переработки, соленых снеков, сладостей и безалкогольных напитков, была связана с повышением риска ССЗ в 2,07 раза (95% ДИ: 1,03–4,18, $p = 0,01$) по сравнению с таковым при традиционной модели питания у иранской популяции за период наблюдения $4,7 \pm 1,4$ года [37].

L. Guo и соавт. (2023) провели метаанализ 39 когортных исследований с участием более 63 млн человек в возрасте от 6 до 83 лет. Авторы демонстрируют прямую взаимосвязь между повышенным потреблением ультраобработанных продуктов и риском развития ССЗ: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и инсульта (относительный риск при сравнении с группами населения, минимально или вовсе не употребляющими данные продукты, — 1,08, 95% ДИ: 1,01–1,16, $I^2 = 89\%$; $p < 0,01$) Установлена зависимость «доза — эффект», которая показывает, что риск развития ССЗ возрастает приблизительно на 7% с каждой порцией ультраобработанных продуктов, потребляемых ежедневно [38].

Выполненное нами исследование имеет ряд ограничений, обусловленных одномоментным характером, не позволяющим установить причинно-следственные связи между анализируемыми переменными, и относительно небольшим объемом выборки, но с учетом расчета мощности исследования достаточным для статистического анализа. Кроме того, использованные анкеты и шкалы могут не полностью учитывать все аспекты питания и образа жизни обследуемых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У молодых мужчин низкая приверженность к ЗОЖ является общей проблемой независимо от наличия АО и распределения жировой ткани. С точки зрения поведенческих факторов к группе риска развития ССЗ относятся не только мужчины с уже диагностированным АО, но и молодые мужчины без АО, поскольку имеют сопоставимые статус курения, характер питания и уровень ФА. Отсутствие АО у мужчин может создавать ложное впечатление метаболического благополучия и способно нивелировать мотивацию к модификации образа жизни.

Скрининг поведенческих ФР у молодых мужчин, в особенности при наличии преимущественно висцерального типа распределения жировой ткани, должен выходить за рамки оценки антропометрических показателей и учитывать частоту и количество употребляемого алкоголя, частоту употребления продуктов глубокой переработки, красного мяса и хлеба, а также уровень ФА.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Веретюк В.В. — обзор публикаций по теме статьи, существенное участие в разработке концепции, получение, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Цыганкова О.В. — существенное участие в разработке концепции, проверка критически важного содержания, корректировка статьи, утверждение рукописи для публикации; Тимошенко О.В. — анализ и интерпретация данных, участие в подготовке текста рукописи и редактировании; Аметов А.С. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Veretyuk, V.V. — review of publications on the topic of the article, substantial participation in the development of the concept, obtaining, analyzing and interpreting data, writing the text of the manuscript; Tsygankova, O.V. — substantial participation in the development of the concept, checking for critical content, proofreading the article, approving the manuscript for publication; Timoshchenko, O.V. — analysis and interpretation of data, participation in the preparation of the text of the manuscript and editing; Ametov, A.S. — checking for critical content, approving the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Работа выполнена частично по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № FWN-2024-0002.
The work was partially completed under the State assignment within the framework of budget topic No. FWN-2024-0002.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 153 от 21.09.2023 г. Зарегистрировано в регистре наблюдательных исследований (НАРНИС) РНИ.75.003. Участники исследования были проинформированы о целях и методологии исследования и предоставили добровольное письменное согласие на свое участие и публикацию данных.

The study was approved by the local ethics committee of the Novosibirsk State Medical University, protocol No. 153 dated September 21, 2023. Registered in the registry of observational studies (NARNIS) RNI.75.003. The study participants were informed about the aims and methodology of the study and provided voluntary written consent for their participation and publication of the data.

Об авторах / About the authors

Веретюк Варвара Васильевна / Veretyuk, V.V. — ассистент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 1718-1649. <https://orcid.org/0000-0002-1530-3106>. E-mail: varvara@veretyuk.ru

Цыганкова Оксана Васильевна / Tsygankova, O.V. — д. м. н., доцент, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 1817-4484. <http://orcid.org/0000-0003-0207-7063>. E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Тимошенко Ольга Владимировна / Timoshchenko, O.V. — к. м. н., научный сотрудник сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 2202-3800. <https://orcid.org/0000-0002-6584-2060>. E-mail: lentis@yandex.ru

Аметов Александр Сергеевич / Ametov, A.S. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологии ГБУЗ ММНKC Боткинская больница ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 9511-1413. <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Зимакова Е.И., Орлова Я.А., Беграмбекова Ю.Л. Распространенность и перспективные направления коррекции поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с нездоровым питанием и низкой физической активностью у молодых людей. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(3):6–13. Zimakova E.I., Orlova I.A., Begrambekova Yu.L. Prevalence and perspective directions for correction of behavioral risk factors of cardiovascular diseases associated with unhealthy diet and low physical activity in young people. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(3):6–13. (in Russian). DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-3-6-13
- Tsai M.C., Lee C.C., Liu S.C., Tseng P.J. et al. Combined healthy lifestyle factors are more beneficial in reducing cardiovascular disease in younger adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci. Rep.* 2020;10(1):18165. DOI: 10.1038/s41598-020-75314-z
- Navar A.M., Fine L.J., Ambrosius W.T., Brown A. et al. Earlier treatment in adults with high lifetime risk of cardiovascular diseases: what prevention trials are feasible and could change clinical practice? Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Workshop. *Am. J. Prev. Cardiol.* 2022;12:100430. DOI: 10.1016/j.ajpc.2022.100430
- Kariuki J.K., Imes C.C., Engberg S.J., Scott P.W. et al. Impact of lifestyle-based interventions on absolute cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *JBIC Evid. Synth.* 2024;22(1):4–65. DOI: 10.11124/JBIES-22-00356
- Mente A., Dehghan M., Rangarajan S., O'Donnell M. et al. Diet, cardiovascular disease, and mortality in 80 countries. *Eur. Heart J.* 2023;44(28):2560–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad269
- Карамнова Н.С., Максимов С.А., Шальнова С.А., Швабская О.Б. и др. Кардиопротективный тип питания: распространенность, ассоциации и резервы профилактики. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3769. Karamnova N.S., Maksimov S.A., Shalnova S.A., Shvabskaya O.B. et al. Cardioprotective diet: prevalence, associations and prevention reserves. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3769. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3769
- Болотова Е.В., Комиссарова И.М. Приверженность к рекомендациям по коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Доктор.Ру*. 2017;5(134):25–30. Bolotova E.V., Komissarova I.M. Compliance with recommendations for management of cardiovascular risk. *Doctor.Ru*. 2017;5(134):25–30. (in Russian)
- Piché M.E., Tchernof A., Després J.P. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ. Res.* 2020;126(11):1477–500. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101. Erratum in: *Circ. Res.* 2020;127(3):e107. DOI: 10.1161/RES.0000000000000421
- Higgins S., Zemel B.S., Khoury P.R., Urbina E.M. et al. Visceral fat and arterial stiffness in youth with healthy weight, obesity, and type 2 diabetes. *Pediatr. Obes.* 2022;17(4):e12865. DOI: 10.1111/jpo.12865
- Zheng L., Sun A., Han S., Qi R. et al. Association between visceral obesity and 10-year risk of first atherosclerotic cardiovascular diseases events among American adults: National Health and Nutrition Examination Survey. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1249401. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1249401
- Веретюк В.В., Цыганкова О.В., Тимошенко О.В. Сердечно-сосудистый риск у молодых мужчин в зависимости от характера распределения жировой ткани. *Медицинский совет*. 2025;6:230–40. Veretyuk V.V., Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V. Cardiovascular risk assessment and its association with body fat distribution pattern in young men. *Medical Council*. 2025;19(6):230–40. (in Russian). DOI: 10.21518/ms2025-057
- Suzuki R., Watanabe S., Hirai Y., Akiyama K. et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am. J. Med.* 1993;95(3):309–14. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90284-v
- Веретюк В.В., Цыганкова О.В., Аметов А.С. Оценка сердечно-сосудистого риска у молодых мужчин. *Доктор.Ру*. 2023;22(4):7–17. Veretyuk V.V., Tsygankova O.V., Ametov A.S. Evaluation of a cardiovascular risk in young men. *Doctor.Ru*. 2023;22(4):7–17. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-7-17
- Carrasquilla G.D., García-Ureña M., Romero-Lado M.J., Kilpeläinen T.O. Estimating causality between smoking and abdominal obesity by Mendelian randomization. *Addiction*. 2024;119(6):1024–34. DOI: 10.1111/add.16454
- Song Z.Q., Chen Y.Q., Xuan C.H., Ni T.T. et al. Effect of smoking behaviour and related blood DNA methylation on visceral adipose tissues. *Diabetes Obes. Metab.* 2025;27(2):619–28. DOI: 10.1111/dom.16054
- Tarp J., Fagerland M.W., Dalene K.E., Johannessen J.S. et al. Device-measured physical activity, adiposity and mortality: a harmonised meta-analysis of eight prospective cohort studies. *Br. J. Sports Med.* 2022;56(13):725–32. DOI: 10.1136/bjsports-2021-104827
- Napolitano M.A., Tjaden A.H., Bailey C.P., DiPietro L. et al. What moves young people? Applying the risk perception attitude framework to physical activity behavior and cardiometabolic risk. *Transl. Behav. Med.* 2022;12(6):742–51. DOI: 10.1093/tbm/ibac012

18. Mahat G., Zha P. Body weight perception and physical activity among young adults: analysis from the national longitudinal study of adolescent to adult health. *J. Am. Coll. Health.* 2022;70(4):1257–64. DOI: 10.1080/07448481.2020.1791881
19. Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е. и др. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(2):2452. Shalnova S.A., Maksimov S.A., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E. et al. Adherence to a healthy lifestyle of the Russian population depending on the socio-demographics. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(2):2452. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2452
20. Iqbal R., Dehghan M., Mente A., Rangarajan S. et al. Associations of unprocessed and processed meat intake with mortality and cardiovascular disease in 21 countries [Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study]: a prospective cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021;114(3):1049–58. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa448
21. Hu B., He X., Sun H., Hu Y. et al. Red and processed meat intake and risk of cardiovascular disease: a two-sample Mendelian randomization study. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2024;60:289–97. DOI: 10.1016/j.clnesp.2024.02.014
22. de Medeiros G.C.B.S., Mesquita G.X.B., Lima S.C.V.C., Silva D.F.O. et al. Associations of the consumption of unprocessed red meat and processed meat with the incidence of cardiovascular disease and mortality, and the dose-response relationship: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2023;63(27):8443–56. DOI: 10.1080/10408398.2022.2058461
23. Lonnie M., Wadolowska L. Empirically derived dietary-lifestyle patterns and cardiometabolic health in young men: a review. *Proc. Nutr. Soc.* 2020;79(3):324–30. DOI: 10.1017/S002966512000693X
24. Despres J. Visceral obesity with excess ectopic fat: a prevalent and high-risk condition requiring concerted clinical and public health actions. *Cardiometab. Syndr. J.* 2021;1(1):1–17. DOI: 10.51789/cmsj.2021.1.e11
25. Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Gagulin I.V. et al. Family stress and the risk of cardiovascular diseases in working-age population 25–64 years (WHO program MONICA-Psychosocial). *Med. Clin. Res.* 2021;6(4):542–5.
26. Riaz M., Shah G., Asif M., Shah A. et al. Factors associated with hypertension in Pakistan: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(1):e0246085. DOI: 10.1371/journal.pone.0246085
27. Gomes C.F., Jamberci A.F.A., Santos C.S., Valério-Penha A.G. et al. Coexistence between anxiety and depression disorders in obese people: a scope review. *J. Hum. Growth Dev.* 2024;34(3):441–50. DOI: 10.36311/jhgd.v34.16787
28. Платонов Д.Ю., Костюк Т.А., Брандт А.И., Цыганкова О.В. Детерминанты профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у пациентов с гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011;7(6):718–24. Platonov D.Yu., Kostyuk T.A., Brandt A.I., Tsygankova O.V. Determinants of preventive behavior regarding cardiovascular diseases and risk factors for their development in patients with hypertension and chronic ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(6):718–24. (in Russian)
29. Sahle B.W., Breslin M., Sanderson K., Patton G. et al. Association between depression, anxiety and weight change in young adults. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):398. DOI: 10.1186/s12888-019-2385-z
30. Nameni G., Jazayeri S., Salehi M., Esrafil A. et al. Association between visceral adiposity and generalized anxiety disorder (GAD). *BMC Psychol.* 2024;12(1):49. DOI: 10.1186/s40359-024-01542-x
31. Ejike C.E. Association between anxiety and obesity: a study of a young-adult Nigerian population. *J. Neurosci. Rural Pract.* 2013;4(suppl.1):S13–18. DOI: 10.4103/0976-3147.116429
32. Krittanawong C., Isath A., Rosenson R.S., Khawaja M. et al. Alcohol consumption and cardiovascular health. *Am. J. Med.* 2022;135(10):1213–30.e3. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.04.021
33. Ding C., O'Neill D., Bell S., Stamatakis E. et al. Association of alcohol consumption with morbidity and mortality in patients with cardiovascular disease: original data and meta-analysis of 48,423 men and women. *BMC Med.* 2021;19(1):167. DOI: 10.1186/s12916-021-02040-25
34. Biddinger K.J., Emdin C.A., Haas M.E., Wang M. et al. Association of habitual alcohol intake with risk of cardiovascular disease. *JAMA Netw. Open.* 2022;5(3):e223849. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.3849. Erratum in: *JAMA Netw. Open.* 2022;5(4):e2212024. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.12024
35. Costa de Miranda R., Rauber F., Levy R.B. Impact of ultra-processed food consumption on metabolic health. *Curr. Opin. Lipidol.* 2021;32(1):24–37. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000728
36. Juul F., Vaidean G., Parekh N. Ultra-processed foods and cardiovascular diseases: potential mechanisms of action. *Adv. Nutr.* 2021;12(5):1673–80. DOI: 10.1093/advances/nmab049
37. Mirmiran P., Bahadoran Z., Vakili A.Z., Azizi F. Western dietary pattern increases risk of cardiovascular disease in Iranian adults: a prospective population-based study. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2017;42(3):326–32. DOI: 10.1139/apnm-2016-0508
38. Guo L., Li F., Tang G., Yang B. et al. Association of ultra-processed foods consumption with risk of cardio-cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2023;33(11):2076–88. DOI: 10.1016/j.numecd.2023.07.005 

Поступила / Received: 13.06.2025

Принята к публикации / Accepted: 25.07.2025

Влияние метформина пролонгированного высвобождения на кардиометаболические параметры у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением (12-месячное наблюдение)

О.В. Цыганкова^{1, 2}, Н.Е. Апарцева¹ ✉, Л.Д. Латынцева¹, Я.В. Полонская^{1, 2}, Е.В. Каштанова¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить влияние метформина пролонгированного высвобождения (XR) через 12 месяцев применения на гуморальные кардиометаболические маркеры, параметры перекисного окисления липидов (ПОЛ) и сосудистой жесткости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), предиабетом и абдоминальным ожирением (АО).

Дизайн. Одноцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Материалы и методы. В исследование PredMet включены 64 пациента (50% — мужчины) с ХСНсФВ, предиабетом и АО. Пациенты были распределены на две группы: группа А — прием метформина XR в дозе 1000–1500 мг в сутки в течение 12 месяцев на фоне стандартной терапии ХСНсФВ; группа В — стандартная терапия ХСНсФВ. Оценивались гуморальные кардиометаболические параметры (уровни растворимой формы рецептора интерлейкина 33 (растворимого ST2), N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), высокочувствительного С-реактивного белка, вч СРБ), параметры окислительного стресса (исходный уровень малонового диальдегида (МДА) в липопротеинах низкой плотности (ЛНП) и их резистентность к окислению) и радиальный индекс аугментации.

Результаты. По истечении 12 месяцев основного периода наблюдения в группе А уровень NT-proBNP снизился на 1,5% ($p = 0,007$), вч СРБ сыворотки — на 20,7% ($p = 0,021$) от исходных значений. Концентрация МДА, оцененная непосредственно в ЛНП, при приеме метформина XR на фоне стандартной терапии ХСН стала ниже на 4% ($p = 0,018$), а содержание МДА в ЛНП после инкубации с ионами меди — на 0,3% ($p = 0,035$). В группе В, напротив, наблюдалось увеличение базального уровня МДА в ЛНП на 0,7% ($p = 0,044$) и его значения после инкубации ЛНП с ионами меди на 6,1% ($p = 0,009$). Уровни растворимого ST2 и показатели радиального индекса аугментации не различались на визитах 1 и 3 в обеих группах.

Заключение. Прием метформина XR в течение 12 месяцев в дозе 1000–1500 мг в сутки в дополнение к стандартной терапии ХСНсФВ у пациентов с предиабетом и АО ассоциирован со снижением концентраций маркеров воспаления и ПОЛ, а также с уменьшением уровня NT-proBNP.

Ключевые слова: метформин пролонгированного высвобождения, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, N-концевой пропептид натрийуретического гормона, малоновый диальдегид, радиальный индекс аугментации.

Для цитирования: Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Полонская Я.В., Каштанова Е.В. Влияние метформина пролонгированного высвобождения на кардиометаболические параметры у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением (12-месячное наблюдение). Доктор.Ру. 2025;24(4):23–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-23-29

Effect of Extended Release Metformin on Cardiometabolic Parameters in Patients with Prediabetes, Chronic Heart Failure, and Abdominal Obesity (12-Month Follow-Up)

O.V. Tsygankova^{1, 2}, N.E. Apartseva¹ ✉, L.D. Latyntseva¹, Ya.V. Polonskaya^{1, 2}, E.V. Kashtanova¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University; Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the effect of extended-release (XR) metformin after 12 months of use on humoral cardiometabolic markers, parameters of lipid peroxidation (LPO) and vascular stiffness in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (ChPEF), prediabetes and abdominal obesity (AO).

Design. A single-center, open-label, randomized, controlled clinical trial.

Materials and methods. The PredMet study included 64 patients (50% men) with ChPEF, prediabetes, and AO. The patients were divided into two groups: group A — metformin XR at a dose of 1000–1500 mg per day for 12 months on the background of standard ChPEF therapy; group B — standard ChPEF therapy. Humoral cardiometabolic parameters (levels of the soluble form of interleukin 33 receptor (soluble ST2),

✉ Апарцева Наталья Евгеньевна / Apartseva, N.E. — E-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

N-terminal propeptide of natriuretic hormone (NT-proBNP), highly sensitive C-reactive protein, hs CRP), oxidative stress parameters (baseline level of malondialdehyde (MDA) in low-density lipoproteins (LDL) and their resistance to oxidation) and the radial augmentation index.

Results. After 12 months of the main follow-up period in group A, the level of NT-proBNP decreased by 1.5% ($p = 0.007$), and the serum hs CRP decreased by 20.7% ($p = 0.021$) from the baseline values. The concentration of MDA, estimated directly in LDL, when taking metformin XR against the background of standard CHPEF therapy decreased by 4% ($p = 0.018$), and the content of MDA in LDL after incubation with copper ions decreased by 0.3% ($p = 0.035$). In group B, on the contrary, there was an increase in the baseline level of MDA in LDL by 0.7% ($p = 0.044$) and its value after incubation of LDL with copper ions by 6.1% ($p = 0.009$). The levels of soluble ST2 and the radial augmentation index did not differ at visits 1 and 3 in both groups.

Conclusion. Taking metformin XR for 12 months at a dose of 1000–1500 mg per day in addition to standard CHPEF therapy in patients with prediabetes and AO is associated with a decrease in markers of inflammation and LPO, as well as a decrease in the level of NT-proBNP.

Keywords: extended-release metformin, chronic heart failure with preserved ejection fraction, N-terminal propeptide of natriuretic hormone, malondialdehyde, radial augmentation index.

For citation: Tsygankova O.V., Apartseva N.E., Latyntseva L.D., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V. Effect of extended release metformin on cardiometabolic parameters in patients with prediabetes, chronic heart failure, and abdominal obesity (12-month follow-up). *Doctor.Ru*. 2025;24(4):23–29. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-23-29

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) является распространенным состоянием, его доля среди всех случаев ХСН — минимум 50%. Патофизиология ХСНсФВ многогранна и обусловлена рядом сложных и взаимосвязанных механизмов воспаления, окислительного стресса, дисфункции эндотелия, гипертрофии и фиброза миокарда, легочной гипертензии и хронотропной недостаточности [1]. Из-за снижения активности митохондриальной дыхательной транспортной цепи, утилизации жирных кислот и глюкозы, а также увеличения продукции митохондриальных разобщающих белков в миокарде у пациентов с ХСН уменьшается выработка аденозинтрифосфата и фосфокреатина, следовательно, энергоснабжение становится неадекватным, что является ключевым механизмом развития диастолической дисфункции [2].

Метформин — производное бигуанида — один из основных сахароснижающих препаратов с многолетней историей применения. Обладая прежде всего антигипергликемическим действием, он оказывает множество плейотропных эффектов на различные системы организма. В частности, описано влияние метформина на функцию кардиомиоцитов, процессы сердечного метаболизма, энергоснабжения и ремоделирования [3, 4]. За счет активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы он усиливает митохондриальное окисление жирных кислот, снижая синтез конечных продуктов гликирования и апоптоз кардиомиоцитов [5].

Накапливаются научные данные о влиянии метформина на параметры окислительного стресса и эффективность работы миокарда у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) без сахарного диабета 2 типа (СД2), однако у пациентов с ХСНсФВ, в том числе без диабетической гипергликемии, оно остается неисследованным [6, 7].

С учетом тесной связи инсулинорезистентности с эластичностью крупных кровеносных сосудов и развитием сосудистой дисфункции, наблюдаемой в т. ч. у пациентов с ХСН [3, 4], метформин может быть рассмотрен как корректор эндотелиальной функции.

Циркулирующие биомаркеры, отражающие патофизиологические пути развития и прогрессирования ХСН, помогают клиницистам в диагностике, лечении и стратификации риска у пациентов с ХСН [8]. Натрийуретические пептиды (НУП) представляют собой кардиопротекторные гормоны, выделяемые кардиомиоцитами в ответ на перегрузку давлением или объемом. Неоднократно подтверждено значение мозгового

НУП типа В (BNP) и N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) для диагностики и стратификации риска при ХСН [9]. Напротив, существуют противоречивые данные о роли НУП в контроле эффективности терапии пациентов с ХСН [10]. Среди других биомаркеров растворимая форма рецептора интерлейкина 33, известная также как растворимая форма продукта гена *IL1RL1* (растворимый ST2), является многообещающей как для стратификации риска, так и для оценки адекватности терапии ХСН [10].

Цель исследования: изучить влияние метформина пролонгированного высвобождения (XR) через 12 месяцев применения на гуморальные кардиометаболические маркеры, параметры перекисного окисления липидов (ПОЛ) и сосудистой жесткости у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением (АО).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование «Эффективность и безопасность применения метформина пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, ХСН и АО (PredMet)» (протокол этического комитета № 48 от 08.06.2021 г.; регистрационный номер в регистре НАРНИС РНИ.25.004) проводилось на базе НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ИЦиГ СО РАН (Новосибирск). Исследование состояло из четырех последовательных этапов:

- скрининг (визит 0);
- вводный период (в течение 4 недель до рандомизации, когда все пациенты принимали оригинальный метформин XR 1000 мг (минимальная доза для включения в исследование) или 1500 мг (оптимальная, целевая доза) в сутки с оценкой его переносимости);
- рандомизация (группа продолживших прием метформина (А) и контрольная группа (В), где метформин был отменен; пациенты обеих групп продолжили получать оптимальную терапию ХСНсФВ);
- основной период — наблюдение, клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг пациентов обеих групп в течение 52 недель.

В данной статье описывается 52-недельный фрагмент наблюдения за пациентами (визиты 1 и 3).

Критерии включения: возраст 45–60 лет; предиабет и ХСН I–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA), установленные не менее чем за 3 месяца до скрининга [9]¹; фракция выброса ЛЖ $\geq 50\%$, по данным эхокардиографии

¹ Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов; 2022. 196 с.

(ЭхоКГ), в период скрининга или в течение 12 месяцев до него; структурные поражения сердца, подтвержденные результатами ЭхоКГ в период скрининга или в течение 12 месяцев до начала участия в исследовании; уровень NT-proBNP ≥ 125 пг/мл; АО (окружность талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин); офисное артериальное давление (АД) $\leq 140/85$ мм рт. ст., в том числе на фоне оптимальной антигипертензивной терапии; применение подобранной оптимальной фармакотерапии по поводу ХСН в течение как минимум 3 месяцев до скрининга (российские клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» 2020 г.) [9].

Критерии не включения: непереносимость метформина; расчетная скорость клубочковой фильтрации < 45 мл/мин/1,73 м²; эндокринопатии, кроме предиабета; фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, инсульт или вмешательство на сердце в анамнезе; симптомы острой декомпенсированной ХСН на момент обследования или за последние 3 месяца; применение биологически активных добавок, сахароснижающих препаратов, препаратов для лечения ожирения в течение 6 месяцев до включения в исследование.

С подробными критериями включения и не включения/исключения в исследование, расчетом мощности выборки можно ознакомиться в нашей более ранней работе [11]. В основном периоде наблюдения пять пациентов были исключены: диагностирован СД2 ($n = 3$), развился ишемический инсульт ($n = 1$), отозвано согласия на участие в исследовании ($n = 1$). В итоговый анализ на 52-й неделе (визит 3) вошли 59 пациентов: 31 в группе А и 28 в группе В.

На визитах 1 и 3 проводились общеклиническое обследование пациентов, стандартная антропометрия, лабораторные исследования, в том числе оценка параметров липидного профиля, метаболизма глюкозы, уровня растворимого ST2 методом иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Multiskan EX (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием реактивов Presage ST2 Assay (Critical Diagnostics, США); количественного уровня NT-proBNP методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Roche Cobas e601 (Швейцария); с применением набора реагентов Roche (Швейцария); вч СРБ плазмы иммунотурбидиметрическим методом (нижний предел обнаружения — 0,1 мг/л); исходного уровня малонового диальдегида (МДА) в липопротеинах низкой плотности (ЛНП) и их резистентность к окислению с ионами меди *in vitro* по авторской методике, разработанной в НИИТПМ — филиале ИЦиГ СО РАН².

Измерение систолического и диастолического АД и пульса, а также тонометрию радиальной артерии производили прибором НЕМ-9000AI (Omron, Япония) в первой половине дня с исключением за 30 минут до начала процедуры физических и психологических нагрузок, курения, употребления тонизирующих напитков и средств, повышающих АД. Радиальный индекс аугментации рассчитывался компьютерной программой прибора по формуле [12]:

второй пик систолического артериального давления – диастолическое артериальное давление / первый пик систолического артериального давления – диастолическое артериальное давление $\times 100$ (%)

С целью исключения влияния частоты сердечных сокращений (ЧСС) на радиальный индекс аугментации произведен программный расчет ЧСС-корректированного индекса аугментации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная характеристика групп была подробно описана ранее [11]. Участники группы метформина не отличались от пациентов группы контроля по возрасту, половому составу, ФК ХСН по NYHA, антропометрическим параметрам, уровням NT-proBNP (группа А — 134,00 [128,00; 386,00] пг/мл; группа В — 130,50 [126,25; 200,50] пг/мл, $p = 0,353$).

Через 12 месяцев (визит 3) не зарегистрирована динамика ФК ХСН по NYHA в обеих группах. В группе приема метформина XR на фоне стандартной терапии ХСНсФВ индекс массы тела уменьшился на 2% (с 34,88 [32,99; 40,38] до 34,18 [32,50; 39,80] кг/м², $p = 0,001$), уровень глюкозы сыворотки крови натощак — на 7,7% (с 6,5 [6,2; 6,6] до 6,0 [5,9; 6,1] ммоль/л, $p < 0,0001$), гликированного гемоглобина — на 3,3% (с 6,10 [5,70; 6,30] до 5,9 [5,6; 6,0]%, $p = 0,008$) от исходных значений.

В группе В к визиту 3 содержание гликированного гемоглобина увеличилось на 3,4% (с 5,90 [5,70; 6,30] до 6,10 [6,00; 6,28]%, $p = 0,021$).

Динамики показателей АД, ЧСС, параметров липидного обмена через 12 месяцев с момента рандомизации в обеих группах не было. В группе приема метформина XR на визите 3 зафиксировано увеличение расчетной скорости клубочковой фильтрации на 8,8% (с 68,0 [63,3; 80,7] до 74,00 [67,86; 84,20] мл/мин/1,73 м², $p = 0,019$).

При анализе динамики биомаркеров ХСН по истечении 12 месяцев основного периода наблюдения зафиксировано снижение уровня NT-proBNP сыворотки на 1,5% ($p = 0,007$) от исходного значения только у пациентов, принимавших метформин XR на фоне стандартной терапии ХСНсФВ; величина изменения (Δ) от визита 1 и к визиту 3: $-3,0 [-31,0; 2,0]$ пг/мл (табл. 1).

Уровни растворимого ST2 не различались на визитах 1 и 3 в обеих группах. В группе А значительно уменьшилось содержание вч СРБ сыворотки — на 20,7% ($p = 0,021$), Δ вч СРБ: $-0,8 [-2,4; 0,8]$ мг/л.

При определении динамики параметров, отражающих окислительный стресс, выявлено, что базальный уровень МДА, оцененный непосредственно в ЛНП, через 12 месяцев терапии метформином XR на фоне стандартной терапии ХСН стал ниже на 4% ($p = 0,018$), Δ показателя составила $-0,5 [-1,6; 0,3]$ ммоль/л. Концентрация МДА в ЛНП после инкубации с ионами меди уменьшилась на 0,3% ($p = 0,035$), Δ показателя: $-0,9 [-1,6; 0,3]$ ммоль/л (табл. 2). В группе В, напротив, наблюдалось увеличение базального уровня МДА в ЛНП на 0,7% ($p = 0,044$) (Δ показателя: $0,2 [-1,1; 1,3]$ ммоль/л) и его значения после инкубации ЛНП с ионами меди на 6,1% ($p = 0,009$), Δ показателя: $3,2 [-0,8; 5,7]$ ммоль/л. Уровни базального содержания МДА в ЛНП на визите 3 между двумя группами различались в 1,9 раза ($p = 0,015$).

Параметры, отражающие жесткость сосудистой стенки (радиальный индекс аугментации, в том числе скорректированный по ЧСС), у пациентов групп А и В значительно не изменились (табл. 3).

² Рагино Ю.И., Душкин М.И., Никитин Ю.П. Способ определения резистентности к окислению липопротеинов низкой плотности сыворотки крови. Патент RU 97114653 А, 20.06.1999.

Таблица 1. Гуморальные кардиометаболические параметры у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3, Me (Q1; Q3)

Table 1. Humoral cardiometabolic parameters in patients of groups A and B, assessed at visits 1 and 3, Me (Q1; Q3)

Показатель (сыворотка крови)	Группа А (n = 31)		Группа В (n = 28)	
	Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 3
N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона, пг/мл	134,00 [128,00; 386,00]	132,00 [127,00; 351,00]*	130,50 [126,25; 200,50]	132,00 [128,00; 198,75]
Растворимая форма рецептора интерлейкина 33, нг/мл	20,20 [18,95; 24,29]	21,00 [19,40; 24,30]	22,84 [19,18; 28,13]	21,05 [18,40; 27,88]
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	2,90 [1,00; 6,00]	2,30 [2,00; 3,10]**	2,60 [0,93; 4,98]	2,70 [1,30; 4,65]

Примечание. Различия между результатами на визитах 1 и 3 в группе А статистически значимы:

(*) — $p = 0,007$; (**) — $p = 0,021$.

Note. The differences between the results on visits 1 and 3 in group A are statistically significant:

(*) — $p = 0.007$; (**) — $p = 0.021$.

Таблица 2. Параметры перекисного окисления липидов у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3, Me (Q1; Q3)

Table 2. Parameters of lipid peroxidation in patients of groups A and B, assessed at visits 1 and 3, Me (Q1; Q3)

Показатель (сыворотка крови)	Группа А (n = 31)		p	Группа В (n = 28)		p
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3	
Базальное содержание малонового диальдегида в липопротеинах низкой плотности (ЛНП), нмоль/мг белка ЛНП	3,75 [1,50; 7,50]	3,60 [1,40; 6,50]	0,018	6,75 [3,19; 7,50]	6,80 [3,53; 8,20]*	0,044
Содержание малонового диальдегида в ЛНП после инкубации с ионами меди (окислитель) через 30 мин, нмоль/мг белка ЛНП	19,36 [12,76; 29,48]	19,30 [11,30; 28,10]	0,035	22,66 [10,67; 27,94]	24,05 [18,73; 28,90]	0,009

* Отличие от результатов группы А на визите 3 статистически значимо ($p = 0,015$).

* The difference from the results of group A on session 3 is statistically significant ($p = 0.015$).

Таблица 3. Параметры жесткости сосудистой стенки у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3, Me (Q1; Q3)

Table 3. Parameters of vascular wall stiffness in patients of groups A and B, assessed at visits 1 and 3, Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа А (n = 31)		Группа В (n = 28)	
	Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 3
Радиальный индекс аугментации, %	25,00 [14,00; 34,00]	23,00 [12,00; 34,00]	28,00 [22,00; 33,50]	29,00 [21,00; 33,75]
Скорректированный по частоте сердечных сокращений индекс аугментации, %	24,00 [16,00; 29,00]	22,00 [16,00; 30,00]	25,00 [19,25; 28,75]	26,00 [19,50; 31,00]

ОБСУЖДЕНИЕ

Мировым кардиологическим сообществом НУП признаны диагностическими маркерами ХСН [9, 10]. В то же время существуют противоречивые данные об использовании динамики этих показателей в качестве вспомогательного инструмента оценки эффективности терапии ХСН. Несмотря на дискуссионность данного вопроса, некоторые исследования демонстрируют как минимум отсутствие ухудшения прогноза при снижении НУП на фоне терапии, а в большинстве работ такая динамика расценивается как положительная в прогностическом плане [8].

В проведенных ранее исследованиях не было регрессии уровня NT-proBNP на фоне приема метформина различного высвобождения у лиц с СД2, но в них нет детализации характеристик включенных пациентов по наличию ХСН и ФВ ЛЖ

[13, 14]. Схожие данные получены у больных с предиабетом и инсулинорезистентностью. Так, в исследовании MET-REMODEL (2019) терапия метформином XR в дозе 2000 мг в сутки в течение 12 месяцев не привела к динамике уровня NT-proBNP у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), предиабетом и/или инсулинорезистентностью, без уточнения наличия у них ХСН [15].

В исследовании MET-DIME (2021) прием метформина немедленного высвобождения (IR) в дозе 2000 мг в сутки в течение 12 месяцев не вызвал снижение уровня НУП у пациентов с метаболическим синдромом и диастолической дисфункцией [16].

Однако в многофакторном анализе исследования M. Rosiak и соавт. (2013) продемонстрировано, что прием метформина оказался отрицательным предиктором повышенной концен-

трации NT-proBNP (> 200 пг/мл) у пациентов с СД2 ($n = 185$; 77 (42%) больных имели ХСН ≤ 2 ФК по NYHA, без указания ФВ ЛЖ) [17].

Настоящее рандомизированное клиническое исследование впервые показало, что прием метформина XR в течение 12 месяцев в дополнение к стандартной терапии ХСНсФВ связан со значимым снижением уровня NT-proBNP у больных с ХСНсФВ, предиабетом и АО, что может быть ассоциировано с улучшением прогноза.

Опубликованные в 2023 г. результаты исследования R. Sabbar и соавт. говорят о благоприятном влиянии метформина IR в виде уменьшения уровня NT-proBNP у пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВ (ХСНунФВ) ЛЖ. В исследование были включены 60 пациентов с ХСНунФВ без СД2 (средний уровень гликированного гемоглобина — 4,98%), рандомизированные на две группы: получавшие только стандартную терапию ХСНунФВ ($n = 30$) и дополнительно принимавшие метформин IR в дозе 500 мг в сутки ($n = 30$). ФВ ЛЖ в первой группе составила исходно $45,1 \pm 2,4\%$, во второй — $44,6 \pm 2,4\%$ ($p = 0,141$). Уже через 3 месяца от момента рандомизации наблюдалось значимое снижение уровня NT-proBNP в группе приема метформина по сравнению с таковым в группе стандартной терапии ХСН (среднее уменьшение — 719,9 и 271,9 пг/мл соответственно, $p = 0,009$). Кроме того, уменьшение уровня NT-proBNP сопровождалось значимым повышением ФВ ЛЖ у пациентов, принимавших метформин, более выраженным, чем в группе сравнения (на 6,1 и 3,2% соответственно, $p = 0,023$) [18].

Отметим, что в нашем исследовании у больных с исходно нормальной ФВ ЛЖ снижение уровня NT-proBNP не сопровождалось динамикой ФВ, но было ассоциировано с уменьшением индекса массы миокарда ЛЖ и толщины эпикардального жира, что подтверждено данными магнитно-резонансной томографии сердца.

В ряде работ у пациентов с систолической дисфункцией назначение метформина не сопровождалось динамикой содержания НУП. Так, у лиц с ХСНнФВ и предиабетом терапия метформином XR в дозе 2000 мг в сутки в течение 3 месяцев не привела к снижению уровня NT-proBNP ($p = 0,240$) [7]. Подобный результат получен и в исследовании A.K. Wong и соавт. (2012) с оценкой концентрации BNP на фоне терапии метформином IR в дозе 2000 мг в сутки в течение 4 месяцев у пациентов с ХСНнФВ и инсулинорезистентностью [19].

Как можно заметить, приведенные исследования влияния метформина на уровень НУП плазмы у пациентов с ХСНнФВ ограничены коротким сроком приема препарата, в то же время в нашей работе снижение уровня NT-proBNP у мужчин и женщин с ХСНсФВ отмечено через 6 месяцев терапии и сохраняется через 12 месяцев.

Растворимый ST2, в отличие от НУП, интересен тем, что его уровень не зависит от возраста, пола, индекса массы тела, функции почек, и по сравнению с другими биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний он имеет более низкую внутрииндивидуальную вариабельность [8]. Исследование M.C. Asensio-Lopez и соавт. (2019) на модели крыс, перенесших инфаркт миокарда, показало, что терапия метформином IR сопровождалась снижением уровня растворимого ST2 уже после 4 недель приема. Этот эффект можно связать с уменьшением внутриядерного уровня транскрипционного фактора Yin-Yang 1 и концентрации фосфорилированной гистондеацетилазы 4 в цитоплазматическом пространстве, что приводит к снижению экспрессии ST2 [20].

По результатам нашего исследования, прием метформина XR в течение 12 месяцев не ассоциировался с изменени-

ем уровня растворимого ST2 сыворотки. Полученные данные совпадают с результатами упомянутого ранее исследования R. Sabbar и соавт. (2023), в котором у пациентов с ХСНунФВ терапия метформином IR не повлияла на уровень растворимого ST2 через 3 месяца приема препарата (в группе 1 исходно — $30,00 \pm 2,00$ нг/мл, через 3 месяца — $25,95 \pm 1,59$ нг/мл; в группе 2 исходно — $30,05 \pm 2,80$ нг/мл, через 3 месяца — $24,99 \pm 2,26$ нг/мл; p для исходных значений — 0,937, p для значений через 3 месяца — 0,061) [18].

В исследовании MET-REMODEL (2019) терапия метформином XR в течение 12 месяцев также не привела к изменению уровня растворимого ST2 у пациентов с ИБС, предиабетом и/или инсулинорезистентностью [15]. Так как растворимый ST2 является маркером миокардиального фиброза, отсутствие влияния на него метформина, возможно, связано с минимальным воздействием препарата на процессы фиброобразования миокарда.

Плейотропный противовоспалительный эффект метформина, в том числе регресс концентрации СРБ сыворотки, продемонстрирован неоднократно в различных выборках пациентов [21, 22], однако у лиц с ХСНсФВ он не изучался. В нашем исследовании показано, что прием метформина XR в течение 12 месяцев на фоне стандартной терапии ХСНсФВ у лиц с предиабетом и АО сопровождался снижением уровня вч СРБ на 20,7% по сравнению с исходным значением, что приобретает особую значимость у данной когорты пациентов, поскольку ожирение, прежде всего с висцеральной локализацией жира, характеризуется хроническим провоспалительным статусом как у мужчин, так и у женщин.

Некоторые исследователи, изучающие противовоспалительный эффект метформина у пациентов с андронидным типом ожирения без диабетической гипергликемии, не отметили его позитивное влияние. В исследовании CAMERA (2014) у больных с ИБС, АО, без СД2 отсутствовал регресс уровня вч СРБ на фоне приема метформина IR в дозе 1700 мг в сутки в течение 18 месяцев [23].

В исследовании MET-DIME (2021) у лиц с метаболическим синдромом и диастолической дисфункцией прием метформина в течение 12 месяцев также не привел к изменению уровня вч СРБ [16].

Ввиду выделения в современных клинических рекомендациях ХСНсФВ в отдельный фенотип, весьма сложный и гетерогенный с патофизиологических и, следовательно, терапевтических позиций, необходимы дальнейшие исследования влияния метформина на уровень вч СРБ и других маркеров перекисидации липидов у пациентов с ХСНсФВ.

Метформин проявляет свои антиоксидантные свойства за счет увеличения синтеза оксида азота, улучшения функции митохондрий, уменьшения аутофагии и апоптоза кардиомиоцитов, вызванных стрессом эндоплазматического ретикулаума [5]. В последние годы особый интерес вызывает изучение его антиоксидантного влияния на эпикардальную жировую ткань, тесно связанную общей микроциркуляцией с миокардом, у пациентов с ХСНсФВ [4].

В нашем исследовании выраженность окислительного стресса оценивалась также путем количественного анализа содержания МДА непосредственно в ЛНП сыворотки исходно и через 30 минут после их инкубации с ионами меди. Стоит отметить, что 6-месячный прием метформина XR в нашей работе ассоциировался со снижением только исходного уровня МДА в ЛНП, концентрация МДА в ЛНП после 30 минут инкубации с ионами меди в группе А не отличалась от исходного значения. Через 12 месяцев в группе приема

метформина XR уменьшился не только базальный уровень МДА в ЛНП, но и его содержание после инкубации ЛНП с окислителем («провокатором»), что отражает более глубокие положительные изменения антиоксидантной направленности, сопряженные с приемом препарата. Обратная картина наблюдалась в группе контроля, в которой отмечено повышение обоих показателей МДА через 12 месяцев наблюдения.

Опубликованные в 2024 г. результаты исследования А.М. Kamel и соавт. впервые у пациентов с ХСНсФВ (средняя ФВ ЛЖ — $37 \pm 8\%$) без СД2 продемонстрировали положительное влияние терапии метформином IR 2000 мг в сутки в течение 6 месяцев, в дополнение к стандартной терапии ХСНсФВ, на уровень МДА сыворотки и повышение общей антиоксидантной емкости, измеренных колориметрически [6].

В исследовании MET-REMODEL (2019) у пациентов с ИБС без диабетической гипергликемии прием метформина XR в дозе 2000 мг в сутки в течение 12 месяцев привел к уменьшению плазменной концентрации веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, являющихся маркерами окислительного стресса (группа приема метформина — $-0,26 \pm 1,04$ мкМ, группа плацебо — $0,33 \pm 1,14$ мкМ; $p = 0,04$) [15].

У больных с метаболическим синдромом, без сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 в анамнезе в исследовании E. Meaney и соавт. (2008) ($n = 22$, средний возраст — 49 ± 10 лет, 50% мужчин) прием метформина IR в дозе 850 мг в сутки в течение 12 месяцев снизил содержание свободных карбониллов на 51% ($p < 0,01$), дитиозина (маркера промежуточного нитроксилирования) — на 34% ($p < 0,05$), концентрации окислительных белковых продуктов — на 49% ($p < 0,001$), уровень вч СРБ — на 65% ($p < 0,02$) [24].

Особенность выполненной нами работы — определение маркеров пероксидации липидов не в плазме или сыворотке, а непосредственно в ЛНП, являющихся основными атерогенными частицами и самовозобновляющимися источниками свободных радикалов для дальнейшей эскалации процессов окисления,

что позволяет оценивать противовоспалительный потенциал метформина XR у пациентов с ХСНсФВ более убедительно.

Положительное влияние метформина на параметры сосудистой жесткости продемонстрировано в выборках пациентов с синдромом поликистозных яичников [21], больных неалкогольной жировой болезнью печени и СД2 [25], но для пациентов с ХСН подобные данные отсутствуют. В нашем исследовании дополнительное назначение метформина XR к стандартной терапии ХСНсФВ не привело к динамике индекса аугментации, в том числе его скорректированного значения по ЧСС, что, видимо, связано с отсутствием его прямых гемодинамических эффектов, которые, однако, могут быть выявлены при более продолжительном наблюдении и, возможно, имеют опосредованный характер за счет влияния метформина на массу тела, воспаление, эндотелиальную функцию [3, 4].

Ограничения исследования

Исследование PredMet одноцентровое, без использования плацебо и процедуры ослепления пациентов и исследователей, с относительно небольшим числом участников. Тем не менее оно является первым проспективным рандомизированным клиническим исследованием с адекватной мощностью, проведенным на сегодняшний день для данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прием метформина XR в течение 12 месяцев в дозе 1000–1500 мг в сутки в дополнение к стандартной терапии ХСНсФВ у пациентов с предиабетом и АО был ассоциирован со снижением концентраций маркеров воспаления и перекисного окисления липидов, а также с уменьшением уровня NT-proBNP, без влияния данной терапии на показатели сосудистой жесткости (исходный радиальный индекс аугментации и его скорректированное значение по ЧСС).

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Цыганкова О.В. — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, поиск и анализ научной литературы, анализ результатов, утверждение окончательного варианта статьи; Апарцева Н.Е. — написание статьи, поиск и анализ научной литературы, формирование базы данных, ведение пациентов, статистическая обработка и анализ результатов; Латынцева Л.Д. — написание статьи, поиск и анализ научной литературы, ведение пациентов, анализ результатов; Полонская Я.В., Каштанова Е.В. — проведение лабораторных исследований, написание статьи, поиск и анализ научной литературы, анализ результатов.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Tsygankova, O.V. — development of the research concept and design, writing an article, search and analysis of scientific literature, analysis of results, approval of the final version of the article; Apartseva, N.E. — writing an article, search and analysis of scientific literature, database formation, patient management, statistical processing and analysis of results; Latyntseva, L.D. — writing an article, searching and analyzing scientific literature, managing patients, analyzing results; Polonskaya, Ya.V., Kashtanova, E.V. — conducting laboratory research, writing an article, searching and analyzing scientific literature, analyzing results.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование частично выполнено в рамках государственного задания по бюджетной теме, регистрационный номер FWN-2024-0004.
The study was partially carried out within the framework of the state assignment on the budget topic, registration number FWN-2024-0004.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом НИИТМ — филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 48 от 08.06.2021 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.
The research protocol was approved by the local ethics committee of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (protocol No. 48 dated 06.08.2021). All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study.

Об авторах / About the authors

Цыганкова Оксана Васильевна / Tsygankova, O.V. — д. м. н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 1817-4484. <http://orcid.org/0000-0003-0207-7063>. E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Апарцева Наталья Евгеньевна / Apartseva, N.E. — младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 6411-5230. <http://orcid.org/0000-0003-3772-1058>. E-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

Латынцева Людмила Дмитриевна / Latyntseva, L.D. — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории неотложной терапии НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 8647-6536. <http://orcid.org/0000-0003-1913-5231>. E-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Полонская Яна Владимировна / Polonskaya, Ya.V. — д. б. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; доцент кафедры медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 7584-5646. <http://orcid.org/0000-0002-3538-0280>. E-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Каштанова Елена Владимировна / Kashtanova, E.V. — д. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник с возложением обязанностей заведующей лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 3580-2051. <http://orcid.org/0000-0003-2268-4186>. E-mail: elekstanova@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wang Y.C., Koay Y.C., Pan C., Zhou Z. et al. Indole-3-propionic acid protects against heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Res.* 2024;134(4):371–89. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.322381
- Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020;21(4):531–40. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.154
- Wu C., Zhang Z., Zhang W., Liu X. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial therapies in heart failure. *Pharmacol. Res.* 2022;175:106038. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106038
- LaMoia T.E., Shulman G.I. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocr. Rev.* 2021;42(1):77–96. DOI: 10.1210/edrv/bnaa023
- Goel S., Singh R., Singh V., Singh H. et al. Metformin: activation of 5' AMP-activated protein kinase and its emerging potential beyond anti-hyperglycemic action. *Front. Genet.* 2022;13:1022739. DOI: 10.3389/fgene.2022.1022739
- Kamel A.M., Ismail B., Abdel Hafiz G., Sabry N. et al. Effect of metformin on oxidative stress and left ventricular geometry in nondiabetic heart failure patients: a randomized controlled trial. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2024;22(1):49–58. DOI: 10.1089/met.2023.0164
- Larsen A.H., Jessen N., Nørrelund H., Tolbod L.P. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of metformin on myocardial efficiency in insulin-resistant chronic heart failure patients without diabetes. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(9):1628–37. DOI: 10.1002/ehfj.1656
- Castiglione V., Aimo A., Vergaro G., Saccaro L. et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(2):625–43. DOI: 10.1007/s10741-021-10105-w
- Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Meijers W.C., Bayes-Genis A., Mebazaa A., Bauersachs J. et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(10):1610–32. DOI: 10.1002/ehfj.2346
- Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Полонская Я.В. и др. Влияние метформина пролонгированного высвобождения на гуморальные кардиометаболические маркеры и параметры перекисного окисления липидов у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(7):4100. Tsygankova O.V., Apartseva N.E., Latyntseva L.D., Polonskaya Ya.V. et al. Effect of extended-release metformin on humoral cardiometabolic markers and lipid peroxidation parameters in patients with prediabetes, heart failure with preserved ejection fraction and abdominal obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(7):4100. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4100
- Kohara K., Tabara Y., Oshiumi A., Miyawaki Y. et al. Radial augmentation index: a useful and easily obtainable parameter for vascular aging. *Am. J. Hypertens.* 2005;18(1pt2):115–145. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.10.010
- Top W.M.C., Leher P., Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D.A. et al. Metformin and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in type 2 diabetes patients, a post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2021;16(4):e0247939. DOI: 10.1371/journal.pone.0247939
- Ono K., Wada H., Satoh-Asahara N., Inoue H. et al.; ABLE-MET Investigators. Effects of metformin on left ventricular size and function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: results of a randomized, controlled, multicenter, phase IV trial. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2020;20(3):283–93. DOI: 10.1007/s40256-019-00381-1
- Mohan M., Al-Talabany S., McKinnie A., Mordi I.R. et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *Eur. Heart J.* 2019;40(41):3409–17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz203
- Ladeiras-Lopes R., Sampaio F., Leite S., Santos-Ferreira D. et al. Metformin in non-diabetic patients with metabolic syndrome and diastolic dysfunction: the MET-DIME randomized trial. *Endocrine.* 2021;72(3):699–710. DOI: 10.1007/s12020-021-02687-0
- Rosiek M., Postula M., Kaplon-Gieslicka A., Trzepla E. et al. Metformin treatment may be associated with decreased levels of NT-proBNP in patients with type 2 diabetes. *Adv. Med. Sci.* 2013;58(2):362–8. DOI: 10.2478/ams-2013-0009
- Sabbar R., Kadhim S.A.A., Fawzi H.A., Flayih A. et al. Metformin effects on cardiac parameters in non-diabetic Iraqi patients with heart failure and mid-range ejection fraction — a comparative two-arm parallel clinical study. *J. Med. Life.* 2023;16(9):1400–6. DOI: 10.25122/jml-2023-0253
- Wong A.K., Symon R., AlZadjali M.A., Ang D.S. et al. The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2012;14(11):1303–10. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs106
- Asensio-Lopez M.C., Lax A., Fernandez Del Palacio M.J., Sassi Y. et al. Yin-Yang 1 transcription factor modulates ST2 expression during adverse cardiac remodeling post-myocardial infarction. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2019;130:216–33. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.04.009
- Abdalla M.A., Deshmukh H., Atkin S., Sathiyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020;11:2042018820938305. DOI: 10.1177/2042018820938305
- Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Albogami S.M., Jean-Marc S. et al. Potential therapeutic benefits of metformin alone and in combination with sitagliptin in the management of type 2 diabetes patients with COVID-19. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(11):1361. DOI: 10.3390/ph15111361
- Preiss D., Lloyd S.M., Ford I., McMurray J.J. et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):116–24. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70152-9
- Meaney E., Vela A., Samaniego V., Meaney A. et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome: the mefisto study. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2008;35(8):895–903. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.04920.x
- Dutta S., Shah R.B., Singhal S., Dutta S.B. et al. Metformin: a review of potential mechanism and therapeutic utility beyond diabetes. *Drug Des. Devel. Ther.* 2023;17:1907–32. DOI: 10.2147/DDDT.S409373

Поступила / Received: 11.02.2025

Принята к публикации / Accepted: 28.05.2025

Ассоциация нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с дислипидемией при сахарном диабете 1 типа

Р.И. Малиевская ✉, Д.Ш. Авзалетдинова, О.А. Малиевский, О.В. Кочетова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Уфа

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести анализ ассоциации варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с различными метаболическими нарушениями у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Дизайн. Одномоментное кросс-секционное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 147 неродственных пациентов с СД1. У них измеряли рост, массу тела, окружности талии и бедер, индекс массы тела. Лабораторные исследования включали определение уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов. Вариант нуклеотидной последовательности исследован при помощи полимеразной цепной реакции. С применением критерия χ^2 оценено соответствие частоты генотипов равновесию Харди — Вайнберга. Анализ ассоциации генотипов с инсулинорезистентностью проводили с использованием онлайн-программы SNPStats. Анализ ассоциаций представлен в кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и аддитивной моделях, а также в ходе аллельного теста.

Результаты. Распределение генотипов и аллелей варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* у всех пациентов соответствовало равновесию Харди — Вайнберга. Отмечена значимая ассоциация генотипов А/С и А/А в доминантных моделях с повышенными уровнями липопротеинов низкой плотности и холестерина. В сверхдоминантной модели определена ассоциация генотипа А/С с повышенным уровнем триглицеридов, а также с увеличенной окружностью талии и избыточной массой у пациентов с СД1 (отношение шансов — 10,5, 95% доверительный интервал: 3,94–27,99, $p < 0,0001$, $p^{\text{FDR}} = 0,0001$ и отношение шансов — 5,70, 95% доверительный интервал: 2,28–14,26, $p = 0,0001$, $p^{\text{FDR}} = 0,0002$ соответственно). Для всех вышеуказанных показателей аллель А был рискованным. Ассоциации генотипов и аллелей варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с пониженным уровнем липопротеинов высокой плотности не найдены.

Заключение. Нуклеотидная последовательность rs3730089 гена *PIK3R1* связана с нарушениями липидного обмена у пациентов с СД1. Аллель А является рискованным. Данный вариант нуклеотидной последовательности может быть ассоциирован с инсулинорезистентностью у лиц с СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, ген *PIK3R1*, нуклеотидная последовательность rs3730089, дислипидемия.

Для цитирования: Малиевская Р.И., Авзалетдинова Д.Ш., Малиевский О.А., Кочетова О.В. Ассоциация нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с дислипидемией при сахарном диабете 1 типа. Доктор.Ру. 2025;24(4):30–36. DOI: 10.31550/1727-2378-0F2.25_A

Association of the rs3730089 Nucleotide Sequence of the *PIK3R1* Gene with Dyslipidemia in Type 1 Diabetes Mellitus

R.I. Malievskaya ✉, D.Sh. Avzaletdinova, O.A. Malievskiy, O.V. Kochetova

Bashkir State Medical University; Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To analyze the association of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene with various metabolic disorders in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Design. A one-stage cross-sectional study.

Materials and methods. 147 unrelated patients with T1DM were examined. Their height, body weight, waist and hip circumferences, and body mass index were measured. Laboratory tests included the determination of total cholesterol, high- and low-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides. The variant of the nucleotide sequence was investigated using a polymerase chain reaction. Using the χ^2 criterion, the correspondence of the frequency of genotypes to the Hardy — Weinberg equilibrium was estimated. The association of genotypes with insulin resistance was analyzed using the online SNPStats program. Association analysis is presented in codominant, dominant, recessive, overdominant, and additive models, as well as during the allele test.

Results. The distribution of genotypes and alleles of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene in all patients corresponded to the Hardy — Weinberg equilibrium. There was a significant association of A/C and A/A genotypes in dominant models with elevated levels of low-density lipoproteins and cholesterol. In the overdominant model, the association of the A/C genotype with elevated triglyceride levels, as well as with increased waist circumference and overweight in patients with T1DM was determined (odds ratio — 10.5, 95% confidence interval: 3.94–27.99, $p < 0.0001$, $p^{\text{FDR}} = 0.0001$ and odds ratio — 5.70, 95% confidence interval: 2.28–14.26, $p = 0.0001$, $p^{\text{FDR}} = 0.0002$, respectively). For all of the above indicators, allele A was risky. Associations of genotypes and alleles of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene with a reduced level of high-density lipoproteins have not been found.

Conclusion. The nucleotide sequence rs3730089 of the *PIK3R1* gene is associated with lipid metabolism disorders in patients with T1DM. Allele A is risky. This variant of the nucleotide sequence may be associated with insulin resistance in people with T1DM.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, *PIK3R1* gene, nucleotide sequence rs3730089, dyslipidemia.

✉ Малиевская Рамзия Илюсовна / Malievskaya, R.I. — E-mail: ramsiya1987@mail.ru

For citation: Malievskaya R.I., Avzaletdinova D.Sh., Malievskiy O.A., Kochetova O.V. Association of the rs3730089 nucleotide sequence of the *PIK3R1* gene with dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2025;24(4):30–36. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-OF2.25_A

ВВЕДЕНИЕ

Проведено значительное количество исследований, направленных на выявление ассоциации вариантов нуклеотидных последовательностей различных генов с рядом метаболических показателей у людей без диабета, у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Так, в одном из исследований продемонстрирована ассоциация генотипа ТТ нуклеотидной последовательности rs4994 гена β 3-адренорецептора с более высокими показателями окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), процентного содержания жира в организме [1].

В метаанализе S. Li и соавт. (2022) показано, что носители аллеля G варианта нуклеотидной последовательности rs1801282 гена *PPARG2* имели бóльшие индекс массы тела (ИМТ), ОТ и содержание общего холестерина (ОХС) [2]. По данным других авторов, у носителей генотипов СТ-СС нуклеотидной последовательности rs2494732 гена *AKT1* была избыточная масса тела [3]. В работе G. Cadby и соавт. (2022) определены генетические варианты, ассоциированные с показателями липидного метаболизма [4].

Данные исследования вносят вклад в понимание механизмов развития метаболического синдрома и инсулинорезистентности (ИР) как его патофизиологической основы.

В последние десятилетия отмечается рост распространенности ИР среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) [5]. Однако исследований по выявлению генетических ассоциаций с метаболическими параметрами у больных СД1 не так много. По данным R.C. Morí и соавт. (2021), у лиц с СД1 наблюдается связь минорного аллеля Т варианта нуклеотидной последовательности rs846906 с более высокими ИМТ и ОТ [6].

A. Maguolo и соавт. (2022) включили в модель полигенной оценки риска шесть генов — *IRS1* (rs1801278), *ENPP1* (rs1044498), *TRIB3* (rs2295490), *PPARG* (rs1801282), *GCKR* (rs780094) и *IGF1* (rs35767). Найдена ассоциация этой модели с уровнем триглицеридов (ТГ), соотношением ОТ/ОБ [7]. В другом исследовании вариант нуклеотидной последовательности rs12970134 гена *MC4R* ассоциировался с более высоким средним значением гликированного гемоглобина [8].

Мы предположили наличие ассоциации варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с рядом метаболических нарушений. Ген *PIK3R1* расположен на 5q13.1, содержит 23 экзона и кодирует регуляторную субъединицу фермента фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Данный фермент состоит из каталитической (p110) и регуляторной (p85) субъединиц. Фермент PI3K подразделяется на три класса, среди которых класс I участвует в регуляции углеводного гомеостаза [9]. После связывания белка-субстрата инсулинового рецептора (IRS-1) с доменом PIK3RI инициируется преобразование фосфоинозитолдифосфата в фосфоинозитолтрифосфат, что приводит к активации системы протеинкиназы Akt. В адипоцитах и миоцитах под воздействием Akt активируется белок Akt — substrate of 160 kDa (AS160), необходимый для транслокации транспортера глюкозы 4 (GLUT4) на клеточную мембрану и обеспечения адекватного транспорта глюкозы в клетки. Путь PI3K — Akt имеет большое значение не только для гомеостаза глюкозы, но и для метаболизма липидов [10].

Таким образом, данный фермент участвует в передаче сигнала инсулина, а варианты нуклеотидных последовательностей кодирующего его гена могут быть ассоциированы с СД2, статин-индуцированным диабетом, повышенными ИМТ и количеством висцерального жира, нарушением липидного профиля [11–13]. В доступной нам литературе не найдены исследования ассоциаций вариантов нуклеотидных последовательностей гена *PIK3R1* с метаболическими показателями у лиц с СД1.

Цель исследования: провести анализ ассоциации варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с различными метаболическими нарушениями у пациентов с СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор пациентов осуществлялся на базе отделения эндокринологии ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21 г. Уфа». В исследование включены 147 неродственных пациентов с СД1, среди которых 75 (51%) мужчин и 72 (49%) женщины. Медиана возраста составила 31 [29; 34] год, медиана длительности СД1 — 13 [12; 15] лет, медиана ИМТ — 23,0 [22,3; 24,0] кг/м². Количество пациентов с нормальным ИМТ — 102 (69,4%), с избыточной массой тела — 37 (25,2%), с ожирением — 8 (5,4%), все они имели 1-ю степень ожирения. У 33 (22,5%) больных отмечалась артериальная гипертензия.

Критерии включения в исследование: СД1, возраст пациентов 18 лет, длительность СД1 более 1 года, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие других, в том числе эндокринных, заболеваний, влияющих на углеводный обмен, в частности тиреотоксикоза, феохромоцитомы, эндогенного и экзогенного гиперкортицизма, наличие моногенных форм сахарного диабета и ИР, прием метформина, гиполипидемических препаратов, острые заболевания, острые осложнения диабета, беременность и лактация, проведение гемодиализа и терминальная стадия хронической болезни почек, отказ пациента от участия в исследовании.

Проведено антропометрическое исследование с измерением роста, массы тела, ОТ и ОБ, расчетом ИМТ у всех больных. ИМТ оценивали, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (1997).

Лабораторное исследование включало определение показателей ОХС, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), ТГ.

В качестве пороговых значений выбраны критерии метаболического синдрома International Diabetes Federation: для мужчин ОТ ≥ 94 см, для женщин ≥ 80 см, уровень ХС ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л для мужчин, $< 1,29$ ммоль/л для женщин, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л [14]. Гиперхолестеринемией считался уровень ОХС ≥ 5 ммоль/л, а гиперлипотеинемией — содержание ХС ЛПНП ≥ 3 ммоль/л¹.

У всех пациентов выделение ДНК венозной крови производилось путем фенольно-хлороформной экстракции. Вариант нуклеотидной последовательности исследован при помощи полимеразной цепной реакции. С применением критерия χ^2 оценено соответствие частоты генотипов равновесию

¹ Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации. М.; 2023. 101 с.

Харди — Вайнберга. Анализ ассоциации генотипов с нарушениями липидного обмена проводили с использованием онлайн-программы SNPStats. Поправка на множественность сравнения оценена при помощи онлайн-калькулятора <https://tools.carbocation.com/FDR>. Ассоциация была значимой при $p^{FDR} < 0,05$. Анализ ассоциаций представлен в кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и аддитивной моделях, а также в ходе аллельного теста. Оптимальная модель определялась по наименьшему значению информационного критерия Акаике (AIC).

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями человека». Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ

ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 24.06.2024 г. и протокол № 2 от 13.02.2025 г.). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* у всех пациентов соответствовало равновесию Харди — Вайнберга.

В таблицах 1–6 представлены результаты оценки ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* в кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и аддитивной моделях с различными видами нарушений липидного обмена, а также с увеличенной ОТ и избыточной массой тела у пациентов с СД1.

Таблица 1. Анализ ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, n (%)

Table 1. Analysis of the association of genotypes of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene with elevated low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 1 diabetes mellitus, n (%)

Модель	ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л (n = 84)	ХС ЛПНП ≥ 3,0 ммоль/л (n = 63)	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p (p ^{FDR})
Кодоминантная				
С/С	76 (90,5)	43 (68,2)	1,00	0,003 (0,004)
А/С	7 (8,3)	18 (28,6)	4,54 (1,76–11,75)	
А/А	1 (1,2)	2 (3,2)	3,53 (0,31–40,13)	
Доминантная				
С/С	76 (90,5)	43 (68,2)	1,00	< 0,0001 (0,0005)
А/С и А/А	8 (9,5)	20 (31,8)	4,42 (1,79–10,88)	
Рецессивная				
С/С и А/С	83 (98,8)	61 (96,8)	1,00	0,4 (0,4)
А/А	1 (1,2)	2 (3,2)	2,72 (0,24–30,70)	
Сверхдоминантная				
С/С и А/А	77 (91,7)	45 (71,4)	1,00	0,0012 (0,0022)
А/С	7 (8,3)	18 (28,6)	4,4 (1,71–11,35)	
Аддитивная				
–	–	–	3,50 (1,54–7,96)	0,0013 (0,0022)

Примечание. Здесь и далее p^{FDR} — статистическая значимость различий с учетом поправки на множественность сравнений.

Note. Here and after, the p^{FDR} is the statistical significance of the differences, adjusted for the multiplicity of comparisons.

Таблица 2. Анализ ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* со сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, n (%)

Table 2. Analysis of the association of genotypes of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene with a reduced level of high-density lipoprotein cholesterol in patients with type 1 diabetes mellitus, n (%)

Кодоминантная модель	ХС ЛПВП ≥ 1,03 ммоль/л у мужчин и ≥ 1,29 ммоль/л у женщин (n = 119)	ХС ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин (n = 28)	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p (p^{FDR})
С/С	99 (83,2)	20 (71,4)	1,00	0,38 (0,38)
А/С	18 (15,1)	7 (25,0)	1,93 (0,71–5,21)	
А/А	2 (1,7)	1 (3,6)	2,48 (0,21–28,63)	

Таблица 3. Анализ ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с повышенным уровнем общего холестерина (ОХС) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, n (%)

Table 3. Analysis of the association of genotypes of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene with elevated total cholesterol in patients with type 1 diabetes mellitus, n (%)

Модель	ОХС < 5,0 ммоль/л (n = 78)	ОХС ≥ 5,0 ммоль/л (n = 69)	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
Кодоминантная				
С/С	69 (88,4)	50 (72,5)	1,00	0,046 (0,057)
А/С	8 (10,3)	17 (24,6)	2,93 (1,17–7,33)	
А/А	1 (1,3)	2 (2,9)	2,76 (0,24–31,29)	
Доминантная				
С/С	69 (88,4)	50 (72,5)	1,00	0,013 (0,033)
А/С и А/А	9 (11,6)	19 (27,5)	2,91 (1,22–6,97)	
Рецессивная				
С/С и А/С	77 (98,7)	67 (97,1)	1,00	0,49 (0,49)
А/А	1 (1,3)	2 (2,9)	2,30 (0,20–25,92)	
Сверхдоминантная				
С/С и А/А	70 (89,7)	52 (75,4)	1,00	0,02 (0,03)
А/С	8 (10,3)	17 (24,6)	2,86 (1,15–7,13)	
Аддитивная				
–	–	–	2,46 (1,12–5,37)	0,018 (0,033)

Таблица 4. Анализ ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, n (%)

Table 4. Analysis of the association of genotypes of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene with elevated triglyceride levels in patients with type 1 diabetes mellitus, n (%)

Модель	ТГ < 1,7 ммоль/л (n = 124)	ТГ ≥ 1,7 ммоль/л (n = 23)	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p (p ^{FDR})
Кодоминантная				
C/C	106 (85,5)	13 (56,5)	1,00	0,0028 (0,0047)
A/C	15 (12,1)	10 (43,5)	5,44 (2,03–14,57)	
A/A	3 (2,4)	0	0 (0–NA)	
Доминантная				
C/C	106 (85,5)	13 (56,5)	1,00	0,0028 (0,0047)
A/C и A/A	18 (14,5)	10 (43,5)	4,53 (1,73–11,88)	
Рецессивная				
C/C и A/C	121 (97,6)	23 (100,0)	1,00	0,31 (0,31)
A/A	3 (2,4)	0	0 (0–NA)	
Сверхдоминантная				
C/C и A/A	109 (87,9)	13 (56,5)	1,00	< 0,0001 (0,0005)
A/C	15 (12,1)	10 (43,5)	5,59 (2,09–4,97)	
Аддитивная				
–	–	–	2,75 (1,21–6,24)	0,019 (0,024)

Сравнение частот аллелей варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* гена у пациентов с метаболическими нарушениями и без таковых представлено в таблице 7.

Отмечена значимая ассоциация генотипов А/С и А/А в доминантных моделях с повышенными уровнями ХС ЛПНП и ОХС (см. табл. 1 и 3). Значение АІС для ХС ЛПНП составило 193,2, для ОХС — 201,1, а других моделей для ХС

Таблица 5. Анализ ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с избыточной массой тела у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, n (%)

Table 5. Analysis of the association of overweight rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene in patients with type 1 diabetes mellitus, n (%)

Модель	Индекс массы тела < 25 кг/м² (n = 102)	Индекс массы тела ≥ 25 кг/м² (n = 45)	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
Кодоминантная				
СС	91 (89,2)	28 (62,2)	1,00	< 0,0001
АС	9 (8,8)	16 (35,6)	5,78 (2,30–14,50)	
АА	2 (2,0)	1 (2,2)	1,62 (0,14–18,60)	
Доминантная				
СС	91 (89,2)	28 (62,2)	1,00	< 0,0001
АС и АА	11 (10,8)	17 (37,8)	5,02 (2,11–11,97)	
Рецессивная				
С/С и А/С	100 (98)	44 (97,8)	1,00	0,92
А/А	2 (2)	1 (2,2)	1,14 (0,10–12,86)	
Сверхдоминантная				
С/С и А/А	93 (91,2)	29 (64,4)	1,00	0,0001
А/С	9 (8,8)	16 (35,6)	5,70 (2,28–14,26)	
Аддитивная				
–	–	–	3,43 (1,58–7,45)	0,0012

Таблица 6. Анализ ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с увеличенной окружностью талии (ОТ) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, n (%)

Table 6. Analysis of the association of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene with increased waist circumference in patients with type 1 diabetes mellitus, n (%)

Модель	ОТ < 94 см у мужчин и < 80 см у женщин (n = 105)	ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин (n = 42)	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
Кодоминантная				
СС	96 (91,4)	23 (54,8)	1,00	< 0,0001
АС	7 (6,7)	18 (42,9)	10,73 (4,01–28,73)	
АА	2 (1,9)	1 (2,9)	2,09 (0,18–24,02)	
Доминантная				
СС	96 (91,4)	23 (54,8)	1,00	< 0,0001
АС и АА	9 (8,6)	19 (45,2)	8,81 (3,53–21,99)	
С/С и А/С	103 (98,1)	41 (97,6)	1,00	0,86
А/А	2 (1,9)	1 (2,4)	1,26 (0,11–14,23)	
Сверхдоминантная				
С/С и А/А	98 (93,3)	24 (57,1)	1,00	< 0,0001
А/С	7 (6,7)	18 (42,9)	10,5 (3,94–27,99)	
Аддитивная				
–	–	–	5,45 (2,37–12,51)	< 0,0001

ЛПНП — 195,2, 204,1, 194,3 и 194,4, для ОХС — 203,1, 206,8, 201,8 и 201,6. В сверхдоминантной модели определена ассоциация генотипа А/С с повышенным уровнем ТГ (см. табл. 4), а также с увеличенной ОТ и избыточной массой тела (см. табл. 5, 6). Значение АИС для ТГ составило 120,4, для увеличенной ОТ — 154,6, для избыточной массы тела — 170,5. Значения АИС других моделей для

ТГ составили 121,7, 122,6, 130,5 и 126, для увеличенной ОТ — 156,3, 156, 179,9 и 161,5, для избыточной массы тела — 172,3, 171,4, 185,1 и 174,6. Для всех вышеуказанных показателей аллель А являлся рискованным (см. табл. 7).

Ассоциации генотипов и аллелей варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с пониженным уровнем ЛПВП не найдены (см. табл. 2, 7).

Таблица 7. Частоты аллелей варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* у пациентов с различными метаболическими нарушениями, n (%)
Table 7. Allele frequencies of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene in patients with various metabolic disorders, n (%)

Показатель	Аллели	Есть	Нет	p (p ^{FDR})	Отношение шансов (95% доверительный интервал)
Гиперхолестеринемия	C	117 (85)	146 (94)	0,024 (0,029)	2,621 (1,188–5,782)
	A	21 (15)	10 (6)		
	Всего	138 (100)	156 (100)	–	–
Гипертриглицеридемия	C	36 (78)	227 (92)	0,016 (0,024)	3,003 (1,308–6,894)
	A	10 (22)	21 (8)		
	Всего	46 (100)	248 (100)	–	–
Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности	C	104 (83)	159 (95)	0,002 (0,004)	3,737 (1,656–8,434)
	A	22 (17)	9 (5)		
	Всего	126 (100)	168 (100)	–	–
Снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности	C	47 (84)	216 (91)	0,210 (0,210)	1,881 (0,748–4,637)
	A	9 (16)	22 (9)		
	Всего	56 (100)	238 (100)	–	–
Окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин	C	64 (76)	199 (95)	< 0,001 (0,004)	5,654 (2,421–13,394)
	A	20 (24)	11 (5)		
	Всего	84 (100)	210 (100)	–	–
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	C	72 (80)	191 (94)	0,002 (0,004)	3,674 (1,613–8,430)
	A	18 (20)	13 (6)		
	Всего	90 (100)	204 (100)	–	–

ОБСУЖДЕНИЕ

Вариант нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* расположен в экзоне 6 и приводит к замене метионина на изолейцин в белке, снижая экспрессию белка регуляторной субъединицы PI3K, но при этом увеличивая его взаимодействие с IRS-1 и оказывая в итоге незначительное влияние на сигнальный путь инсулина. Однако в сочетании с вариантами в других генах, кодирующих сигнальные белки, в совокупности он может подействовать на общий сигнальный путь инсулина [15].

У женщин индейского племени Пима, носительниц аллеля Ile в гомозиготном состоянии, редко встречался СД2, тогда как женщины-носительницы генотипов Met/Met и Met/Ile имели СД2 в 72% и 71% случаев соответственно [16]. В исследовании М. Park и соавт. (2025) отмечена ассоциация варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с развитием статин-индуцированного диабета [13].

Ряд исследователей продемонстрировали связь rs3730089 с ИР. Так, по данным А.Н. Karadoğan и соавт. (2018), *PI3KR1* rs3730089 ассоциировался с СД2, ожирением, ИР [17]. Исследование rs3730089 у женщин индейцев племени Пима, не страдающих диабетом, не выявило ассоциацию между ним и чувствительностью к инсулину, измеренной в ходе гиперинсулинемического эугликемического клэмпа [16]. Однако в более раннем исследовании 380 здоровых людей европеоидной расы показано, что у гомозиготных носителей Ile/Ile константа утилизации глюкозы была снижена на 40%, а индекс чувствительности к инсулину — на 32% [18].

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Малиевская Р.И. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование пациентов, обзор публикаций по теме

В работе R. Mir (2021) аллель А варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PI3KR1* был ассоциирован с СД2, но не обнаружены различия в распределении генотипов с разными метаболическими параметрами [12]. Авторы объясняют это малым размером выборки. В китайской популяции генотип Ile/Ile ассоциировался с СД2 и артериальной гипертензией [19].

Гетерогенность результатов исследований отчасти можно объяснить межрасовой генетической неоднородностью (различной частотой минорного аллеля, колеблющейся от 14% в шведской и японской популяциях до 20% в китайской популяции и 25% у индейцев племени Пима) [19].

В нашем исследовании при участии пациентов с СД1 генотипы А/С и А/А были связаны с рядом метаболических нарушений: повышением уровней ЛПНП, ОХС, а генотип А/С — с возрастанием показателей ТГ, ОТ и с избыточной массой. Частота минорного аллеля А для повышенных уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ОТ и избыточной массы тела, по нашим данным, составляет соответственно 15%, 22%, 17%, 24%, 20%. Нарушения липидного обмена являются маркерами ИР. Таким образом, можно предположить, что данный вариант нуклеотидной последовательности будет фактором риска ИР у пациентов с СД1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вариант нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* ассоциирован с нарушениями липидного обмена у пациентов с СД1. Аллель А является рисковым. Этот вариант нуклеотидной последовательности может быть связан с ИР у лиц с СД1.

статьи, написание текста рукописи; Авзалетдинова Д.Ш. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Малиевский О.А. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Кочетова О.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Malievskaya, R.I. — development of research design, selection, examination of patients, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Avzaletdinova, D.Sh. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing; Malievskiy, O.A. — development of research design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Kochetova, O.V. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

The authors state the lack of external funding for the study.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями человека». Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 24.06.2024 г. и протокол № 2 от 13.02.2025 г.). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

The study was carried out in accordance with the provisions of the Constitution of the Russian Federation and the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Recommendations for physicians engaged in human biomedical research". The study protocol was approved at a meeting of the local ethics committee of the Bashkir State Medical University (protocol No 6 dated 24.06.2024 and protocol No 2 dated 13.02.2025). All patients signed an informed voluntary consent to the participation in the study.

Об авторах / About the authors

Малиевская Рамзия Илюсовна / Malievskaya, R.I. — ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 2226-4343. <http://orcid.org/0000-0001-9841-0611>. E-mail: ramsiya1987@mail.ru

Авзалетдинова Диана Шамилевна / Avzaletdinova, D.Sh. — д. м. н., профессор кафедры эндокринологии; ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5540-6951. <http://orcid.org/0000-0002-1590-6433>. E-mail: hyppocrat@mail.ru

Малиевский Олег Артурович / Malievskiy, O.A. — д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 6813-5061. <http://orcid.org/0000-0003-2599-0867>. E-mail: malievsky@list.ru

Кочетова Ольга Владимировна / Kochetova, O.V. — к. б. н., доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0003-2071-0969>. E-mail: olga_mk78@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Potocka N., Skrzyba M., Zadarko-Domaradzka M., Barabas Z. et al. Effects of the Trp64Arg polymorphism in the ADRB3 gene on body composition, cardiorespiratory fitness, and physical activity in healthy adults. *Genes (Basel)*. 2023;14(8):1541. DOI: 10.3390/genes14081541
- Li S., He C., Nie H., Pang Q. et al. G allele of the rs1801282 polymorphism in PPAR γ gene confers an increased risk of obesity and hypercholesterolemia, while t allele of the rs3856806 polymorphism displays a protective role against dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:919087. DOI: 10.3389/fendo.2022.919087
- Кочетова О.В., Шангареева З.А., Авзалетдинова Д.Ш., Викторова Т.В. и др. Роль гена AKT1 при развитии сахарного диабета тиа 2 и его осложнений. *Молекулярная медицина*. 2024;22(3):57–65. Kochetova O.V., Shangareeva Z.A., Avzaletdinova D.Sh., Viktorova T.V. et al. The role of the AKT1 gene in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Molecular Medicine*. 2024;22(3):57–65. (in Russian). DOI: 10.29296/24999490-2024-03-09
- Cadby G., Giles C., Melton P.E., Huynh K. et al. Comprehensive genetic analysis of the human lipidome identifies loci associated with lipid homeostasis with links to coronary artery disease. *Nat. Commun.* 2022;13(1):3124. DOI: 10.1038/s41467-022-30875-7
- Lavens A., De Block C., Oriot P., Crenier L. et al. Metabolic health in people living with type 1 diabetes in Belgium: a repeated cross-sectional study. *Diabetologia*. 2024;67(12):2678–90. DOI: 10.1007/s00125-024-06273-7
- Mori R.C., Santos-Bezerra D.P., Pelaez T.S., Admoni S.N. et al. Variants in HSD11B1 gene modulate susceptibility to diabetes kidney disease and to insulin resistance in type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2021;37(1):e3352. DOI: 10.1002/dmrr.3352
- Maguolo A., Rioda M., Zusi C., Emiliani F. et al. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: the role of insulin resistance and associated genetic variants. *Horm. Res. Paediatr.* 2023;96(3):306–15. DOI: 10.1159/000527520
- Miller R.G., McGurnaghan S.J., Onengut-Gumuscu S., Chen W.M. et al. Insulin resistance-associated genetic variants in type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2021;35(4):107842. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107842
- Tsay A., Wang J.C. The role of PIK3R1 in metabolic function and insulin sensitivity. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(16):12665. DOI: 10.3390/ijms241612665
- Wu W., Xia X., Tang L., Luo J. et al. Phosphoinositide 3-kinase as a therapeutic target in angiogenic disease. *Exp. Eye Res.* 2023;236:109646. DOI: 10.1016/j.exer.2023.109646
- Donlon T.A., Chen R., Masaki K.H., Willcox B.J. et al. Association with longevity of phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit 1 gene variants stems from protection against mortality risk in men with cardiovascular disease. *Gerontology*. 2022;68(2):162–70. DOI: 10.1159/000515390
- Mir R., Elfaki I., Duhier F.M.A., Alotaibi M.A. et al. Molecular determination of mirRNA-126 rs4636297, phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1-gene variability rs713645, rs706713 (Tyr73Tyr), rs3730089 (Met326Ile) and their association with susceptibility to T2D. *J. Pers. Med.* 2021;11(9):861. DOI: 10.3390/jpm11090861
- Park M., Kim J.S., Park Y.A., Lee D.H. et al. Association between insulin-associated gene polymorphisms and new-onset diabetes mellitus in statin-treated patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2025;55(4):e14366. DOI: 10.1111/eci.14366
- Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M. et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119
- Almind K., Delahaye L., Hansen T., Van Obberghen E. et al. Characterization of the Met326Ile variant of phosphatidylinositol 3-kinase p85alpha. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002;99(4):2124–8. DOI: 10.1073/pnas.042688799
- Baier L.J., Wiedrich C., Hanson R.L., Bogardus C. Variant in the regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase (p85alpha): preliminary evidence indicates a potential role of this variant in the acute insulin response and type 2 diabetes in Pima women. *Diabetes*. 1998;47(6):973–5. DOI: 10.2337/diabetes.47.6.973
- Karadoğan A.H., Arikoglu H., Göktürk F., İçicioğlu F. et al. PIK3R1 gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes and related features in the Turkish population. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018;27(7):921–7. DOI: 10.17219/acem/68985
- Hansen T., Andersen C.B., Echwald S.M., Urhammer S.A. et al. Identification of a common amino acid polymorphism in the p85alpha regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase: effects on glucose disappearance constant, glucose effectiveness, and the insulin sensitivity index. *Diabetes*. 1997;46(3):494–501. DOI: 10.2337/diab.46.3.494
- Chen S., Yan W., Huang J., Ge D. et al. Association analysis of the variant in the regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase (p85alpha) with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the Chinese Han population. *Diabet. Med.* 2005;22(6):737–43. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01490.x

Поступила / Received: 21.02.2025

Принята к публикации / Accepted: 22.03.2025

Ассоциации потребления алкоголя с жирно-кислотным спектром крови у мужчин Новосибирска (ЭССЕ-РФ3 в Новосибирской области)

В.С. Шрамко¹, Е.В. Каштанова¹✉, Л.В. Щербакова¹, Г.И. Симонова¹, А.Д. Афанасьева¹, Ю.А. Баланова², А.Э. Имаева², С.А. Шальнова², Ю.И. Рагино¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; Россия, г. Новосибирск

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить связь между потреблением алкоголя (с учетом количества употребляемых алкогольных напитков) и содержанием ненасыщенных жирных кислот в крови у мужчин города Новосибирска.

Дизайн. Одноцентровое обсервационное одномоментное исследование.

Материалы и методы. Работа выполнена в рамках одномоментного эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в районах Новосибирской области» (ЭССЕ-РФ3) в 2020–2022 гг. В исследование включены 600 мужчин, средний возраст — $56,4 \pm 11,5$ года. У всех участников проводился забор крови из локтевой вены натощак после 12 ч голодания для биохимических исследований. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в плазме крови определяли содержание жирных кислот: альфа-линоленовой (C 18:3, омега-3), эйкозапентаеновой (C 20:5, омега-3), докозагексаеновой (C 22:6, омега-3), линолевой (C 18:2, омега-6), гамма-линоленовой (C 18:3, омега-6), дигомо-гамма-линоленовой (C 20:3, омега-6), арахидоновой (C 20:4, омега-6), докозатетраеновой (C 22:4, омега-6), докозапентаеновой (C 22:5, омега-6), гексадеценовой (C 16:1, омега-9), олеиновой (C 18:1, омега-9), мидовой (C 20:3, омега-9), селажолиевой (C 24:1, омега-9). У всех обследуемых анализировался статус употребления алкоголя. По уровню употребления доз алкоголя в неделю участники исследования были разделены на три группы: 1-я группа — малое потребление алкоголя (< 8 доз); 2-я группа — умеренное потребление алкоголя (от ≥ 8 до < 16 доз); 3-я группа — высокое потребление алкоголя (≥ 16 доз).

Результаты. Установлено, что в группе мужчин с умеренным потреблением алкогольных напитков уровень докозатетраеновой кислоты выше, чем у мужчин с малым потреблением алкоголя. Линейный регрессионный анализ выявил значимую независимую ассоциацию ($B = 0,063$; $p = 0,009$) между потребляемой дозой алкоголя и уровнем в крови докозатетраеновой кислоты.

Заключение. Получена значимая прямая независимая ассоциация между потребляемой дозой алкоголя и уровнем в крови докозатетраеновой кислоты. Результаты подтверждают известные данные о прямых ассоциациях докозатетраеновой кислоты с риском сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Ключевые слова: жирные кислоты, докозатетраеновая кислота, алкоголь.

Для цитирования: Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Щербакова Л.В., Симонова Г.И., Афанасьева А.Д., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Шальнова С.А., Рагино Ю.И. Ассоциации потребления алкоголя с жирно-кислотным спектром крови у мужчин Новосибирска (ЭССЕ-РФ3 в Новосибирской области). Доктор.Ру. 2025;24(4):37–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-37-42

Associations of Alcohol Consumption with the Fatty Acid Spectrum of Blood in Novosibirsk Men (ESSE-RF3 in the Novosibirsk Region)

V.S. Shramko¹, E.V. Kashtanova¹✉, L.V. Shcherbakova¹, G.I. Simonova¹, A.D. Afanasieva¹, Yu.A. Balanova², A.E. Imaeva², S.A. Shalnova², Yu.I. Ragino¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — a branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Novosibirsk, Russian Federation

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the relationship between alcohol consumption (taking into account the amount of alcoholic beverages consumed) and the content of unsaturated fatty acids in the blood of men in Novosibirsk.

Design. Single-center observational single-stage study.

Materials and methods. The work was performed as part of a single-stage epidemiological study “Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the districts of the Novosibirsk region” (ESSE-RF3) in 2020–2022. The study included 600 men with an average age of 56.4 ± 11.5 years. All participants had blood taken from the ulnar vein on an empty stomach after 12 hours of fasting for biochemical studies. The following fats were determined by high-performance liquid chromatography in blood plasma: alpha-linolenic acid (From 18:3, omega-3), eicosapentaenoic acid (From 20:5, omega-3), docosahexaenoic acid (From 22:6, omega-3), linoleic acid (From 18:2, omega-6), gamma-linolenic acid (From 18:3, omega-6), digomo-gamma-linolenic acid (From 20:3, omega-6), arachidonic acid (From 20:4, omega-6), docosatetraenoic acid (From 22:4, omega-6), docosapentaenoic acid (From 22:5, omega-6), hexadecene (From 16:1, omega-9), oleic acid (From 18:1, omega-9), mead (From 20:3, omega-9), selacholic acid (From 24:1, omega-9). The alcohol consumption status of all the subjects was

✉ Каштанова Елена Владимировна / Kashtanova, E.V. — E-mail: elekashanova@yandex.ru

analyzed. According to the level of alcohol consumption per week, the study participants were divided into three groups: group 1 (low alcohol consumption) < 8 doses; group 2 (moderate alcohol consumption) ≥ 8 doses < 16; group 3 (high alcohol consumption) ≥ 16 doses.

Results. It was found that in the group of men with moderate consumption of alcoholic beverages, the level of docosatetraenoic acid is higher than in the group of men with low alcohol consumption. Linear regression analysis revealed a significant independent association ($B = 0.063$; $p = 0.009$) between alcohol intake and blood levels of docosatetraenoic acid.

Conclusion. A significant direct independent association was obtained between the consumed dose of alcohol and the level of docosatetraenoic acid in the blood. The results confirm the known data on direct associations of docosatetraenoic acid with the risk of cardiovascular diseases and their complications.

Keywords: fatty acids, docosatetraenoic acid, alcohol.

For citation: Shramko V.S., Kashtanova E.V., Shcherbakova L.V., Simonova G.I., Afanasieva A.D., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Shalnova S.A., Ragino Yu.I. Associations of alcohol consumption with the fatty acid spectrum of blood in Novosibirsk men (ESSE-RF3 in the Novosibirsk region). Doctor.Ru. 2025;24(4):37–42. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-37-42

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь между потреблением алкоголя и здоровьем сложна и многогранна, она охватывает как физиологические, так и биохимические аспекты. Одним из ключевых факторов, требующих подробного изучения, является влияние этанола на липидный профиль крови, в частности на состав жирных кислот (ЖК). Известно, что ЖК играют важную роль в процессе метаболизма и функционировании клеточных мембран, а их состав может значительно влиять на общее состояние организма. Алкоголь способен изменять баланс различных ЖК, что, в свою очередь, может привести к изменениям в липидном обмене, в том числе повышать риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Результаты исследований на животных показывают, что потребление алкоголя влияет на профиль циркулирующих ЖК, стимулируя как анаболизм, так и катаболизм ЖК, с различными эффектами в зависимости от того, каким было потребление алкоголя (частота и дозы) — умеренным или высоким [1, 2].

Согласно имеющимся данным, потребление алкоголя взаимосвязано с изменением уровней в организме таких ЖК, как олеиновая, линолевая, миристиновая, арахидоновая, докозапентаеновая, эйкозапентаеновая [3–6]. При злоупотреблении алкоголем меняется жирно-кислотный спектр — преобладающей кислотой вместо линолевой становится олеиновая. После детоксикации происходит нормализация — понижается уровень олеиновой и возрастает концентрация линолевой ЖК. Предполагается, что более интенсивная выработка олеиновой кислоты служит защитным механизмом от повреждения свободными радикалами при приеме алкоголя, поскольку она может защищать клетки кардиомиоцитов от фактора некроза опухоли альфа — индуцированного окислительного стресса [7].

Цель данного исследования — изучить связь между потреблением алкоголя (с учетом количества употребляемых алкогольных напитков) и содержанием ненасыщенных ЖК (ННЖК) в крови у мужчин города Новосибирска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в рамках одномоментного эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в районах Новосибирской области» (ЭССЕ-РФ3) в 2020–2022 гг. Обследование жителей города Новосибирска проводилось врачами Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ИЦиГ СО РАН. В рамках этого исследования

обследованы 1200 жителей Новосибирской области в возрасте 35–74 лет.

В настоящее исследование включены 600 мужчин, средний возраст — $56,4 \pm 11,5$ года. Исследование получило одобрение независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России [8], а также локального этического комитета Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ИЦиГ СО РАН. Каждый участник подписал информированное согласие.

По определению Всемирной организации здравоохранения, стандартная доза алкоголя — это такое количество алкогольного напитка, в котором содержится этиловый спирт в количестве, равном 10 г чистого спирта (12,7 мл). Одна доза: пиво (5%) — 250 мл, красное крепленое вино (18%) — 70 мл, сухое вино/шампанское (13%) — 100 мл, водка (40%) — 30 мл¹.

В исследуемой выборке анализировался статус употребления алкоголя. Основные критерии включения: корректное заполнение анкетных данных, употребление алкоголя в последние 12 месяцев. При анкетировании определяли количество употребления алкоголя в день, в неделю, в месяц, в год и количество алкоголя за один прием. Анализировались типы спиртных напитков: пиво, сухое вино/шампанское, крепленое вино, домашние крепкие настойки, водка, коньяк и другие крепкие напитки. Оценивалось употребление алкоголя за 1 раз (короткий промежуток времени, например за вечер): крепкие спиртные напитки ≥ 200 мл, крепленое вино ≥ 500 мл, сухое вино ≥ 700 мл, пиво ≥ 2 литра.

Критерии исключения для всех участников: пропуски в анкете данных по алкоголю, несоответствие критериям включения.

Для анализа данных по алкоголю все анкетные сведения были пересчитаны в дозах (разные алкогольные напитки) для каждого участника исследования. Дозы суммировали и участников исследования разделили на три группы по употреблению доз алкоголя в неделю: 1-я группа — малое потребление алкоголя (< 8 доз); 2-я группа — умеренное потребление алкоголя (от ≥ 8 до < 16 доз); 3-я группа — высокое потребление алкоголя (≥ 16 доз) [9]².

У всех мужчин проводился забор крови из локтевой вены натощак после 12 ч голодания. Лабораторные исследования выполнялись в единой лаборатории ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (Москва) [10]. Лабораторная диагностика включала оценку показателей липидного спектра, в том числе уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ),

¹ WHO. Fact Sheet. URL: http://www.who.int/topics/alcohol_drinking (дата обращения — 17.04.2025); The healthcare professional's core resource on alcohol. Knowledge. Impacts. Strategies. URL: <https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol> (дата обращения — 17.04.2025).

² WHO. Fact Sheet...

глюкозы. Уровни указанных параметров в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Abbott Architect с8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы Abbott Diagnostics (США).

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в плазме крови измеряли содержание ЖК: альфа-линоленовой (С 18:3, омега-3), эйкозапентаеновой (С 20:5, омега-3), докозагексаеновой (С 22:6, омега-3), линолевой (С 18:2, омега-6), гамма-линоленовой (С 18:3, омега-6), дигомо-гамма-линоленовой (С 20:3, омега-6), арахидоновой (С 20:4, омега-6), докозатетраеновой (С 22:4, омега-6) (ДТА), докозапентаеновой (С 22:5, омега-6), гексадеценовой (С 16:1, омега-9), олеиновой (С 18:1, омега-9), мидовой (С 20:3, омега-9), селажолиевой (С 24:1, омега-9). Данное лабораторное исследование проводилось на базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программного пакета SPSS 21.0. Проверка на нормальность распределения непрерывных признаков производилась методом Колмогорова — Смирнова. Количественные признаки, распределение которых было отличным от нормального, представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей [Q1; Q4], при нормальном распределении — в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение.

Статистическую значимость различий между количественными показателями в двух группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Ассоциации изучены с применением линейного регрессионного анализа. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-биохимическая характеристика участников исследования представлена в *таблице 1*.

Распределение всех лиц по статусу употребления алкоголя показало, что у большинства участников имело место малое потребление алкоголя (472 человека, 78,7%). При исследовании показателей липидного спектра получена статистически значимая разница между группами по уровням ОХС и ТГ.

Хроматографический анализ исследуемых ЖК (*табл. 2*) выявил статистически значимую разницу между группами мало и умеренно употребляющих алкоголь только для ДТА. Ее уровень выше при умеренном потреблении алкоголя. В группе с высоким потреблением алкоголя содержание

данной ЖК было также выше, чем в 1-й группе, но статистической значимости разница не достигала. При сравнении 1-й и 3-й групп статистически значимые различия в содержании исследуемых ЖК плазмы крови отсутствовали.

Проведенный далее линейный регрессионный анализ также выявил значимую независимую от других факторов прямую ассоциацию ($B = 0,063$; $SE(B) = 0,024$; $p = 0,009$) между потребляемой дозой алкоголя (независимая переменная) и уровнем в крови ДТА.

Динамика потребления алкоголя российским населением довольно благоприятная: снижается как вовлеченность в потребление алкоголя, так и его чрезмерное употребление. Однако среднее количество потребляемого алкоголя увеличивается, что может быть связано с изменением культурных моделей потребления алкоголя [11].

С употреблением алкоголя связаны различные молекулярные процессы, дающие как благоприятные, так и неблагоприятные эффекты в отношении риска кардиометаболических заболеваний [12–14]. Известно, что алкоголь повышает уровни ТГ и ХС ЛПВП в крови [12], однако алкоголь может изменять и баланс различных ЖК. Так, D. Du и соавт. в своей работе обнаружили, что более высокое потребление алкоголя значимо связано с более высокими концентрациями общих, насыщенных, мононенасыщенных ЖК, омега-3 ЖК, докозагексаеновой кислоты в абсолютных концентрациях и более высокими долями насыщенных ЖК, омега-3 ЖК и докозагексаеновой кислоты в общем пуле ЖК и обратно пропорционально связано с содержанием омега-6 жирных кислот, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и линолевой кислоты в общем количестве ЖК [15].

В свою очередь, изменения жирно-кислотного спектра крови ассоциируются с рядом заболеваний. Статистически значимое увеличение фракции насыщенных ЖК и снижение доли ННЖК, особенно ПНЖК, наблюдалось у больных атеросклерозом сонных артерий, коронарным атеросклерозом, гипертонической болезнью [16].

В нашем исследовании из изученных омега-3, -6 и -9 ЖК статистически значимая разница получена только для ДТА. Ее уровень был выше в группе лиц с умеренным потреблением алкоголя. ДТА, или аденовая кислота, представляет собой длинноцепочечную ЖК омега-6 с 22 атомами углерода и 4 двойными связями (22:4n6), образующуюся путем добавления 2 атомов углерода к основной цепи арахидоновой кислоты с использованием фермента элонгазы.

Таблица 1. Клинико-биохимическая характеристика обследованных мужчин

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of the examined men

Параметр	Малое потребление алкоголя	Умеренное потребление алкоголя	Высокое потребление алкоголя	p
Возраст, годы	57,0 [46; 66,0]	47,5 [41,0; 57,0]	49,0 [41,0; 55,0]	0,0001
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	135,7 [126,0; 149,7]	134,0 [125,3; 148,4]	134,7 [125,7; 146,0]	0,977
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	88,2 [81,3; 95,0]	88,8 [83,3; 95,3]	87,0 [83,3; 96,7]	0,385
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 [4,3; 5,9]	5,5 [4,8; 6,0]	5,4 [4,7; 6,2]	0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,40 [0,98; 1,93]	1,77 [1,11; 2,72]	1,68 [1,18; 2,56]	0,001
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,23 [1,08; 1,45]	1,27 [1,04; 1,47]	1,30 [1,14; 1,48]	0,254
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,4; 6,7]	5,9 [5,3; 6,8]	6,0 [5,5; 6,7]	0,623

Таблица 2. Содержание жирных кислот в плазме крови у мужчин исследуемых групп
Table 2. The content of fatty acids in blood plasma in men of the studied groups

Жирная кислота	Малое потребление алкоголя ₁	Умеренное потребление алкоголя ₂	Высокое потребление алкоголя ₃	p ₁₋₂	p ₁₋₃
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, омега-3	71,5 [55,0; 94,0]	70,5 [54,75; 101,0]	70,0 [54,0; 93,0]	0,674	0,867
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, омега-3	30,0 [19,25; 48,0]	36,0 [21,0; 56,0]	40,0 [20,0; 58,0]	0,122	0,207
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, омега-3	105,0 [53,0; 159,0]	128,0 [55,0; 174,75]	128,0 [59,0; 176,0]	0,133	0,120
Линолевая кислота, С 18:2, омега-6	3263,0 [1950,0; 3788,0]	3399,5 [1837,0; 3807,0]	3205,0 [1977,0; 3731,0]	0,622	0,814
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, омега-6	59,5 [33,0; 91,0]	66,0 [35,5; 101,75]	62,0 [30,0; 92,0]	0,443	0,790
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, омега-6	94,0 [52,0; 162,75]	107,5 [54,75; 206,25]	105,0 [62,0; 149,0]	0,160	0,651
Арахидоновая кислота, С 20:4, омега-6	986,5 [415,25; 1274,75]	1053,0 [442,75; 1287,0]	1006,0 [469,0; 1272,0]	0,676	0,849
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, омега-6	24,0 [15,0; 32,0]	29,0 [15,75; 36,0]	26,0 [15,0; 34,0]	0,019	0,369
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, омега-6	27,0 [8,0; 41,0]	26,5 [9,0; 41,0]	29,0 [11,0; 42,0]	0,752	0,443
Гексадеценовая кислота, С 16:1, омега-9	39,0 [19,0; 63,75]	46,0 [20,75; 64,0]	43,0 [20,0; 59,0]	0,414	0,890
Олеиновая кислота, С 18:1, омега-9	1743,0 [1005,0; 2630,25]	1968,5 [918,5; 2951,5]	1931,0 [1030,0; 2734,0]	0,529	0,510
Мидовая кислота, С 20:3, омега-9	19,0 [4,25; 29,75]	23,0 [6,75; 31,25]	18,0 [5,0; 33,0]	0,214	0,486
Селахолиевая кислота, С 24:1, омега-9	64,0 [45,0; 88,0]	66,0 [49,0; 93,5]	65,0 [47,0; 96,0]	0,319	0,296

Несмотря на то что эта ПНЖК в большом количестве содержится в надпочечниках, головном мозге, почках и сосудистой сети, она еще недостаточно изучена, а имеющиеся данные противоречивы. Исследование Н. Noras и соавт. продемонстрировало участие ДТА в индуцировании окислительного стресса и гибели клеток посредством модуляции ферментов супероксиддисмутазы [17]. Е. Dozio и соавт. в своей работе показали, что высокие уровни ДТА ассоциированы с отсутствием ишемической болезни сердца [18]. В исследовании LURIC обнаружены прямые ассоциации ДТА (С 22:4 омега-6) и докозапентаеновой (С 22:5 омега-6) ЖК с маркерами воспаления (такими как высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин 6, фибриноген и VCAM-1), а также связь с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Р. Maturu и N. Varadacharyulu установили увеличение содержания пальмитиновой и снижение содержания ДТА и докозагексаеновой ЖК в мембране эритроцитов у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом [20]. Полученные в настоящем исследовании прямые ассоциации уровня ДТА с дозой алкоголя частично согласуются с результатами нашего недавнего исследования по курению [21]. Было выдвинуто предположение, что ДТА может быть связана

с воспалительными процессами, которые являются неотъемлемой частью окислительного стресса.

Таким образом, интерес к модифицируемым факторам риска, связанным с циркулирующими концентрациями ЖК, неуклонно растет. Однако исследований изменений содержания ЖК при употреблении алкогольных напитков проведено не так много, и есть необходимость в их дальнейшем изучении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном сравнительном исследовании показано, что при употреблении алкоголя наблюдаются изменения не только показателей липидного спектра, но и баланса ЖК. У мужчин 35–74 лет с умеренным потреблением алкогольных напитков уровень ДТА выше, чем у лиц с малым употреблением алкоголя. Уровни ДТА прямо ассоциируются с потребляемой дозой алкоголя.

Исследование имеет некоторые ограничения. Дизайн его не позволяет делать выводы о прямом причинном воздействии алкоголя на состав ЖК. В настоящем исследовании не учитывались данные о рационе питания, и не рассматривалась взаимосвязь отдельных видов алкогольных напитков с уровнем ЖК, что планируется сделать в будущем.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Шрамко В.С. — разработка концепции и дизайна исследования, выполнение биохимических исследований, написание

статьи; Каштанова Е.В. — интерпретация результатов, написание статьи; Щербакова Л.В. — статистическая обработка, анализ данных; Симонова Г.И., Афанасьева А.Д. — сбор и обработка материала; Баланова Ю.А. — окончательное утверждение рукописи для публикации; Имаева А.Э., Шальнова С.А. — проверка критически важного содержания; Рагино Ю.И. — участие в разработке концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Shramko, V.S. — development of the research concept and design, performing biochemical research, writing an article; Kashtanova, E.V. — interpretation of results, writing an article; Shcherbakova, L.V. — statistical processing, data analysis; Simonova, G.I., Afanasieva, A.D. — collection and processing of the material; Balanova, Yu.A. — final approval of the manuscript for publication; Imaeva, A.E., Shalnova, S.A. — review of critical content; Ragino, Yu.I. — participation in the development of the research concept and design, final approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Статья подготовлена в рамках ЭСCE-РФ3 по Новосибирской области, а также при финансовой поддержке гранта РНФ № 24-75-00035.

The work was carried out within the framework of ESSE-RF3 for the Novosibirsk region and the study was supported by the Russian Science Foundation grant No 24-75-00035.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование получило одобрение независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, а также локального этического комитета Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ИЦиГ СО РАН. Каждый участник подписал информированное согласие.

The study was approved by the independent ethics committee of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, as well as the local ethics committee of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine — a branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Each participant signed an informed consent.

Об авторах / About the authors

Шрамко Виктория Сергеевна / Shramko, V.S. — к. м. н., научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель отдела клинико-биохимических и молекулярно-генетических методов исследований клиники НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 7626-9238. <http://orcid.org/0000-0002-0436-2549>. E-mail: Nosova@211.ru
Каштанова Елена Владимировна / Kashtanova, E.V. — д. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 3580-2051. <http://orcid.org/0000-0003-2268-4186>. E-mail: elekstanova@yandex.ru

Симонова Галина Ильинична / Simonova, G.I. — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. <http://orcid.org/0000-0002-4030-6130>. E-mail: g.simonova2019@gmail.com

Щербакова Лилия Валерьевна / Shcherbakova, L.V. — старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, руководитель отдела внебюджетных работ НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 5849-7040. <http://orcid.org/0000-0001-9270-9188>. E-mail: 9584792@mail.ru

Афанасьева Алёна Дмитриевна / Afanasieva, A.D. — к. м. н., заведующая лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 7446-4732. <http://orcid.org/0000-0001-7875-1566>. E-mail: alene.elene@gmail.com

Баланова Юлия Андреевна / Balanova, Yu.A. — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 7417-2194. <http://orcid.org/0000-0001-8011-2798>. E-mail: jbalanova@gnicpm.ru

Имаева Асия Эмвяровна / Imaeva, A.E. — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 7568-9285. <http://orcid.org/0000-0002-9332-0622>. E-mail: AImaeva@gnicpm.ru

Шальнова Светлана Анатольевна / Shalnova, S.A. — д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 9189-8637. <http://orcid.org/0000-0003-2087-6483>. E-mail: SShalnova@gnicpm.ru

Рагино Юлия Игоревна / Ragino, Yu.I. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 3163-4119. <http://orcid.org/0000-0002-4936-8362>. E-mail: ragino@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Guiraud A., de Lorgeril M., Zeghichi S., Laporte F. et al. Interactions of ethanol drinking with n-3 fatty acids in rats: potential consequences for the cardiovascular system. *Br. J. Nutr.* 2008;100(6):1237–44. Doi: 10.1017/S0007114508981472
2. Pawlosky R.J., Salem N. Jr. Perspectives on alcohol consumption: liver polyunsaturated fatty acids and essential fatty acid metabolism. *Alcohol.* 2004;34(1):27–33. DOI: 10.1016/j.alcohol.2004.07.009
3. Di Giuseppe R., de Lorgeril M., Salen P., Laporte F. et al. Alcohol consumption and n-3 polyunsaturated fatty acids in healthy men and women from 3 European populations. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89(1):354–62. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26661
4. Teubert A., Thome J., Büttner A., Richter J. et al. Elevated oleic acid serum concentrations in patients suffering from alcohol dependence. *J. Mol. Psychiatry.* 2013;1(1):13. DOI: 10.1186/2049-9256-1-13
5. Соловьёва Н.В., Лейхтер С.Н., Соловьёва В.А., Бичкаева Ф.А. и др. Алкоголь-ассоциированные нарушения липидного обмена. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2022;67(12):705–9.

6. Solovieva N.V., Leichter S.N., Solovyeva V.A., Bichkaeva F.A. et al. Alcohol-associated lipid metabolism disorders. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2022;67(12):705–9. (in Russian). DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-12-705-709
7. Israelsen M., Kim M., Suvitaival T., Madsen B.S. et al. Comprehensive lipidomics reveals phenotypic differences in hepatic lipid turnover in ALD and NAFLD during alcohol intoxication. *JHEP Rep.* 2021;3(5):100325. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100325
8. Al-Shudiefat A.A., Sharma A.K., Bagchi A.K., Dhirra S. et al. Oleic acid mitigates TNF-alpha-induced oxidative stress in rat cardiomyocytes. *Mol. Cell Biochem.* 2013;372:75–82. DOI: 10.1007/s11010-012-1447-z
9. Дранкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Баланова Ю.А. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭСCE-РФ-3). Основание и дизайн исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(5):3246. Drapkina O.M., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Balanova Yu.A. et al.

- Epidemiology of cardiovascular diseases in regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(5):3246. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3246*
9. Карамнова Н.С., Рытова А.И., Швабская О.Б., Макарова Ю.К. и др. Ассоциации привычек питания и употребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом во взрослой популяции. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2982. Karamnova N.S., Rytova A.I., Shvabskaya O.B., Makarova Yu.K. et al. Associations of eating and drinking habits with cardiovascular disease and diabetes in the adult population: data from the ESSE-RF epidemiological study. *Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2982. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2982*
 10. Покровская М.С., Борисова А.Л., Метельская В.А., Ефимова И.А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2958. Pokrovskaya M.S., Borisova A.L., Metelskaya V.A., Efimova I.A. et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2958. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2958*
 11. Максимов С.А., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Концевая А.В. и др. Структура употребления алкоголя в России по данным исследования ЭССЕ-РФ: есть ли «ковидный след»? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22(85):3786. Maksimov S.A., Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V. et al. Alcohol consumption patterns in Russia according to the ESSE-RF study: is there a COVID-19 trace? *Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(85):3786. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3786*
 12. Krittanawong C., Isath A., Rosenson R.S., Khawaja M. et al. Alcohol consumption and cardiovascular health. *Am. J. Med. 2022;135(10):1213–30.e3. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.04.021*
 13. Piano M.R. Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res. 2017;38:219–41.*
 14. Peng M., Wu S., Jiang X., Jin C. et al. Long-term alcohol consumption is an independent risk factor of hypertension development in northern China: evidence from Kailuan study. *J. Hypertens. 2013;31:2342–7. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283653999*
 15. Du D., Bruno R., Blizzard L., Venn A. et al. The metabolomic signatures of alcohol consumption in young adults. *Eur. J. Prevent. Cardiol. 2020;27(8):840–9. DOI: 10.1177/2047487319834767*
 16. Орлова Т.И., Уколов А.И., Савельева Е.И., Радилев А.С. Определение свободных и этерифицированных жирных кислот в плазме крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием. Аналитика и контроль. 2015;19(2):183–8. Orlova T.I., Ukolov A.I., Savel'eva E.I., Radilov A.S. GC-MS quantification of free and esterified fatty acids in blood plasma. *Analytics and Control. 2015;19(2):183–8. (in Russian). DOI: 10.15826/analitika.2015.19.2.002*
 17. Horas H., Nababan S., Nishiumi S., Kawano Y. et al. Adrenic acid as an inflammation enhancer in non-alcoholic fatty liver disease. *Arch. Biochem. Biophys. 2017;623–24:64–75. DOI: 10.1016/j.abb.2017.04.009*
 18. Dozio E., Vianello E., Grossi E., Menicanti L. et al. Plasma fatty acid profile as biomarker of coronary artery disease: a pilot study using fourth generation artificial neural networks. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2018;32(4):1007–13.*
 19. Delgado G.E., März W., Lorkowski S., von Schacky C. et al. Omega-6 fatty acids: opposing associations with risk — the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *J. Clin. Lipidol. 2017;11(4):1082–90.e14. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.05.003*
 20. Maturu P., Varadacharyulu N. Adaptive changes in fatty acid profile of erythrocyte membrane in relation to plasma and red cell metabolic changes in chronic alcoholic men. *Hum. Exp. Toxicol. 2012;31:652–61. DOI: 10.1177/0960327111432504*
 21. Шрамко В.С., Симонова Г.И., Худякова А.Д., Баланова Ю.А. и др. Ассоциации статуса курения с составом жирных кислот плазмы крови у мужчин г. Новосибирска («ЭССЕ-РФ3» в Новосибирской области). Профилактическая медицина. 2024;27(6):36–41. Shramko V.S., Simonova G.I., Khudiakova A.D., Balanova Yu.A. et al. Associations of smoking status with the composition of fatty acids in blood plasma in men in Novosibirsk ("ESSE-RF3" in the Novosibirsk region). *Russian Journal of Preventive Medicine. 2024;27(6):36–41. (in Russian). DOI: 10.17116/profmed20242706136* 

Поступила / Received: 13.02.2025

Принята к публикации / Accepted: 17.03.2025

Ассоциация rs9939609 гена *FTO* с фенотипами ожирения у женщин

В.Н. Максимов ✉, С.В. Минних, Ю.В. Иванова, Е.С. Шабанова, О.Д. Рымар, С.К. Малютина

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить ассоциацию rs9939609 гена *FTO* с различными фенотипами ожирения, его отдельными параметрами, некоторыми факторами риска в выборке женщин 45–69 лет из европеоидной городской популяции.

Дизайн. Поперечное когортное исследование.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе популяционной выборки проекта HAPIEE, возраст участниц — 45–69 лет ($n = 1036$). Сформированы группы женщин, отобранных по индексу массы тела (ИМТ) с использованием критериев Всемирной организации здравоохранения. Выделение ДНК из крови производилось методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование rs9939609 гена *FTO* выполнено методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов и ПЦР в режиме реального времени (TaqMan зонды). Проанализирована частота генотипов в группах с различным ИМТ, при разных индексах округлости тела (ИОТ), окружностях талии и бедер; при морбидном ожирении (МО) и абдоминальном ожирении (АО).

Результаты. При сравнении частот аллеля А (генотипов АА и АТ) и генотипа ТТ в группах с разными ИМТ получены значимые различия ($p = 0,007$). Самая высокая частота генотипа ТТ (38,5%) была в группе женщин с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², самая низкая (23,5%) — с ИМТ от 35 до 39,9 кг/м². В этой же группе чаще всего встречался генотип АА. Частота носительства генотипа АТ нелинейно возрастала с увеличением ИМТ. Статистическая значимость различий в ИМТ между носительницами разных генотипов по тесту Краскела — Уоллиса — менее 0,001. Существенные различия также наблюдались по окружностям талии ($p = 0,001$) и бедер ($p < 0,001$) — наименьшие у носительниц генотипа ТТ. При унивариантном логистическом регрессионном анализе со стандартизацией по возрасту отношение шансов (ОШ) наличия МО при носительстве генотипа АА — 1,80 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,09–2,95; $p = 0,021$), при генотипе АТ — 1,82 (95% ДИ: 1,23–2,68; $p = 0,002$), при генотипе ТТ — 0,56 (95% ДИ: 0,39–0,81; $p = 0,002$). При унивариантном логистическом регрессионном анализе со стандартизацией по возрасту значимость носительства генотипа ТТ как условно протективного фактора в отношении развития МО (ОШ = 0,56; 95% ДИ: 0,34–0,91; $p = 0,021$) и АО (ОШ = 0,65; 95% ДИ: 0,45–0,94; $p = 0,023$) сохранилась, как и повышенная вероятность АО у носительниц генотипа АТ (ОШ = 1,53; 95% ДИ: 1,15–2,02; $p = 0,003$) и генотипа АА (ОШ = 1,54; 95% ДИ: 1,06–2,23; $p = 0,023$).

Заключение. Носительство аллеля А rs9939609 гена *FTO* является важным фактором, ассоциированным с различными фенотипами ожирения у женщин. Ввиду многообразия факторов, связанных с ожирением, необходимо продолжать исследования в этой области для разработки эффективных персонализированных профилактических и терапевтических стратегий.

Ключевые слова: вариант нуклеотидной последовательности, ожирение, морбидное ожирение, абдоминальное ожирение, индекс округлости тела, ген *FTO*, rs9939609, индекс массы тела.

Для цитирования: Максимов В.Н., Минних С.В., Иванова Ю.В., Шабанова Е.С., Рымар О.Д., Малютина С.К. Ассоциация rs9939609 гена *FTO* с фенотипами ожирения у женщин. Доктор.Ру. 2025;24(4):43–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-43-50

Association of rs9939609 of the *FTO* Gene with Obesity Phenotypes in Women

V.N. Maksimov ✉, S.V. Minnikh, Yu.V. Ivanova, E.S. Shabanova, O.D. Rymar, S.K. Malyutina

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the association of rs9939609 of the *FTO* gene with various obesity phenotypes, its individual parameters, and some risk factors in a sample of women

Design. Cross-sectional cohort study.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the population sample of the HAPIEE project, the age of the participants was — 45–69 years ($n = 1036$). Groups of women were formed, selected by body mass index (BMI) using the criteria of the World Health Organization. DNA was isolated from blood using the phenol-chloroform extraction method. Genotyping of the rs9939609 gene *FTO* was performed using polymerase chain reaction (PCR) with restriction fragment length polymorphism and real-time PCR (TaqMan probes). The frequency of genotypes in groups with different BMI, with different body roundness indexes (BRI), waist and hip circumference; with morbid obesity (MO) and abdominal obesity (AO) was analyzed.

Results. When comparing the frequencies of the A allele (AA and AT genotypes) and the TT genotype in groups with different BMIs, significant differences were obtained ($p = 0.007$). The highest frequency of the TT genotype (38.5%) was in the group of women with a BMI of 18.5 to 24.9 kg/m², the lowest (23.5%) — with a BMI of 35 to 39.9 kg/m². In this group the AA genotype was most common. The frequency of carriage of the AT genotype increased nonlinearly with increasing BMI. The statistical significance of differences in BMI between carriers of different genotypes according to the Kruskal — Wallis — test is less than 0.001. Significant differences were also observed in waist ($p = 0.001$) and hip ($p < 0.001$) circumferences — the smallest in carriers of the TT genotype. In univariate logistic regression analysis with age-adjusted adjustment, the odds ratio (OR) of having MO in the AA genotype — 1.80 (95% confidence interval (CI): 1.09–2.95; $p = 0.021$), in the AT genotype — 1.82 (95% CI: 1.23–2.68; $p = 0.002$), and in the TT genotype — 0.56 (95% CI: 0.39–0.81; $p = 0.002$). In the univariate

✉ Максимов Владимир Николаевич / Maksimov, V.N. — E-mail: medik11@mail.ru

logistic regression analysis with age-adjusted analysis, the significance of the TT genotype carriage as a conditionally protective factor in relation to the development of M0 (OR = 0.56; 95% CI: 0.34–0.91; $p = 0.021$) and A0 (OR = 0.65; 95% CI: 0.45–0.94; $p = 0.023$) was preserved, as was the increased probability of A0 in carriers of the AT genotype (OR = 1.53; 95% CI: 1.15–2.02; $p = 0.003$) and AA genotype (OR = 1.54; 95% CI: 1.06–2.23; $p = 0.023$).

Conclusion. Carriage of the A allele of rs9939609 of the *FTO* gene is an important factor associated with various obesity phenotypes in women. Due to the diversity of factors associated with obesity, it is necessary to continue research in this area to develop effective personalized preventive and therapeutic strategies.

Keywords: nucleotide sequence variant, obesity, morbid, abdominal, body roundness index, *FTO* gene, rs9939609, body mass index.

For citation: Maksimov V.N., Minnikh S.V., Ivanova Yu.V., Shabanova E.S., Rymar O.D., Malyutina S.K. Association of rs9939609 of the *FTO* gene with obesity phenotypes in women. Doctor.Ru. 2025;24(4):43–50. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-43-50

ВВЕДЕНИЕ

Ген *FTO* (OMIM 610966, fat mass and obesity-associated gene — старое название, alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase — новое название) был впервые идентифицирован как связанный с ожирением в 2007 году; rs9939609 является одним из наиболее часто изучаемых вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) в этом гене в контексте генетической предрасположенности к ожирению, особенно у женщин.

Ввиду существования глобальной проблемы ожирения и рисков для здоровья, связанных с ним, понимание роли этого ВНП представляется важным. Первые исследования, такие как работа Т.М. Frayling и соавт. (2007), продемонстрировали, что носительство аллеля А rs9939609 ассоциировано с повышенным индексом массы тела (ИМТ) и предрасположенностью к ожирению как у детей, так и у взрослых [1].

Аллель А rs9939609 связан с повышенным риском ожирения, гиперхолестеринемией, изменением пищевого поведения, в частности с повышенным потреблением калорий и предпочтением продуктов с высоким содержанием жиров [2–4]. Предполагается, что *FTO* влияет на экспрессию генов, участвующих в адипогенезе и термогенезе, а также на регуляцию аппетита через гипоталамус.

В эксперименте на мышах показано, что гипоталамический *FTO* способствует развитию резистентности к лептину у мышей, вызванной диетой с высоким содержанием жиров, за счет повышения экспрессии *CX3CL1* [5]. Другие исследования подтвердили, что взаимодействие rs9939609 и пищевых привычек может существенно воздействовать на риск ожирения у женщин [6].

У женщин в постменопаузе rs9939609 влияет на риск развития метаболического синдрома, ожирения и связанных с ним заболеваний [7]. Это, в свою очередь, может повышать вероятность сахарного диабета 2 типа.

Данный ВНП в гене *FTO* ассоциирован с уровнями липидов и других метаболических параметров у европеоидных женщин в выборке из городской популяции в возрасте 25–35 лет [2]. Исследователи подчеркивают необходимость детального изучения метаболических путей, связанных с *FTO*, и их воздействия на здоровье женщин в разных возрастных группах.

В метаанализах, проведенных в 2021 и 2024 годах, представлены обширные данные об ассоциации между ВНП в гене *FTO* и ожирением в различных популяциях и странах [8] с разным уровнем дохода [9]. С одной стороны, полученные результаты подчеркивают универсальность влияния *FTO* на ожирение, несмотря на расовые и этнические различия, с другой — показывают, что различия все же существуют, так, риск ожирения на один аллель риска увеличивается в 1,25 раза в популяции Азии и в 1,15 раза в Индии, что может быть учтено при разработке новых стратегий профилактики и терапии.

Влияние rs9939609 на ожирение различной степени у женщин также изучается. Хотя большинство исследований

сконцентрированы на общей связи с ожирением, некоторые авторы указывают на возможное дифференцированное влияние полиморфизма в зависимости от степени ожирения [10]. Дальнейшие исследования необходимы для более точного определения этой связи.

При ассоциативных исследованиях крайне важно однозначное определение фенотипа, с которым планируется проводить анализ ассоциаций. Однако на практике это сделать очень непросто, даже для качественных фенотипов, то есть фенотипов-событий (инфаркта, инсульта, тромбоза и др.) [11]. Еще сложнее ситуация с количественными фенотипами (ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией и др.). Не существует однозначно правильных подходов к определению таких фенотипов. Одним из выходов в подобной ситуации может быть комплексный подход — исследование ассоциации изучаемого ВНП с доступными для анализа целыми фенотипами, отдельными фенотипическими признаками и факторами риска. Конечно, такой подход весьма трудоемок, но он дает уверенность в значимости полученных результатов, в их неслучайном характере, позволяет отобрать наиболее надежные, показавшие ассоциацию ВНП не только с основным патологическим фенотипом, но и с отдельными фенотипическими признаками и факторами риска, что способствует лучшему пониманию роли этого ВНП в изучаемом патологическом процессе, в данном случае — в ожирении.

Помимо степени ожирения, оцениваемой по ИМТ, изучают морбидное ожирение (М0), абдоминальное ожирение (А0), индекс округлости тела (ИОТ), метаболически здоровое и нездоровое ожирение [12].

Глобальная комиссия предлагает кардинально пересмотреть диагностику ожирения, разделив его на доклиническое и клиническое. Клиническое ожирение определяется как хроническое системное заболевание, связанное с изменениями в функции органов из-за избыточного жира. Данное состояние требует лечения, чтобы предотвратить дальнейшие осложнения, такие как сердечные заболевания или почечная недостаточность. При доклиническом ожирении имеется избыточный жир, но функции органов не страдают. Оно связано с повышенным риском клинического ожирения и других неинфекционных заболеваний (сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых болезней).

Глобальная комиссия рекомендует использовать ИМТ как начальный скрининговый инструмент, но также предлагает другие параметры, такие как окружность талии (ОТ), или измерение количества жира в организме для более точной диагностики. У людей с очень высоким ИМТ ($> 40 \text{ кг/м}^2$) клиническое ожирение диагностируется без дополнительных тестов.

Клиническое ожирение характеризуется наличием явных нарушений функций органов или значительными ограничениями в повседневной жизни, которых нет при доклиническом ожирении.

Стратегии вмешательства должны быть профилактическими при доклиническом ожирении и терапевтическими при клиническом. Комиссия подчеркивает необходимость разработки подходов, направленных на лечение ожирения как заболевания. Важно своевременно диагностировать ожирение и начинать лечение. Это позволит улучшить его результаты и снизить стигматизацию людей, страдающих от ожирения [13].

Цель исследования — изучить ассоциацию rs9939609 гена *FTO* с различными фенотипами ожирения, его отдельными параметрами, некоторыми факторами риска в выборке женщин 45–69 лет из европеоидной городской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе работы были сформированы группы женщин, подобранных по ИМТ с использованием критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): до 18,5 кг/м² — 27, 18,5–24,9 кг/м² — 470, 25–29,9 кг/м² — 117, 30–34,9 кг/м² — 107, 35–39,9 кг/м² — 115, 40 кг/м² и более — 200 пациенток. Исследование проводилось на базе популяционной выборки, сформированной в ходе работы по проекту Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe (HAPIEE) [14]. Этот проект представлял собой одномоментное эпидемиологическое обследование взрослого населения в двух административных районах г. Новосибирска (Октябрьском и Кировском). Жители данных районов типичны для Новосибирска по национальному и возрастному составу, занятости. Миграция в районах невысока и соответствует общегородской миграции. Каждый участник подписывал информированное согласие на обследование, забор и исследование биологических материалов, в том числе молекулярно-генетическое.

Жителей приглашали при помощи адресной рассылки информационных писем. Процент отзыва на момент завершения исследования составил 61,8%, что соответствует европейским нормам для подобных исследований.

В программу обследования входило анкетирование: ФИО, возраст, пол, национальность, семейное положение, образование, профессия с занесением данных в индивидуальную карту пациента, сведения о наличии вредных привычек. Проводились опрос каждого участника, касающийся медицинского анамнеза (хронические заболевания, лечение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, липидные нарушения), оценка потребления алкоголя, социально-экономических параметров, а также измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, антропометрических показателей (роста, массы тела, ОТ, окружности бедер), фиксировался статус курения.

Количественные переменные, такие как употребление алкоголя и статус курения, оценивались в баллах.

В программу обследования входили и сбор жалоб, объективный осмотр по органам и системам с занесением данных в индивидуальную карту пациента. АД измерялось на правой руке в положении сидя после десятиминутного отдыха, по методике ВОЗ (1980), с интервалом в 5 минут. Результаты первого и второго измерений с точностью до 2 мм рт. ст. записывались в анкету, после чего вычислялось среднее арифметическое двух измерений. Электрокардиограмму покоя регистрировали в 12 общепринятых отведениях в положении лежа на спине на 6-канальном электрокардио-

графе с последующей оценкой двумя независимыми кодировщиками по Миннесотскому коду.

Заполнялась анкета по регистрации сердечно-сосудистых заболеваний (Rose). Анкетирование осуществлял сертифицированный по проведению скрининговых обследований врач-кардиолог. В карту пациента заносились следующие данные: систолическое АД (САД)₁, диастолическое АД (ДАД)₁, пульсовое АД₁, САД₂, ДАД₂, пульсовое АД₂, САД₃, ДАД₃, пульсовое АД₃, рост, масса, рост сидя, высота кресла, ОТ, окружность бедер, данные лабораторных исследований, время последнего приема пищи (часы и минуты).

Кровь для исследования брали минимум через 12 часов после последнего приема пищи. Забор крови производили из локтевой вены вакутейнером. Уровни холестерина, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) определяли с помощью стандартного ферментативного анализа в лаборатории клинической биохимии НИИ терапии и профилактической медицины.

Для измерения массы тела использовались медицинские рычажные весы. Весы устанавливались на твердую поверхность без мягкого покрытия. Для измерения массы тела обследуемые снимали обувь и верхнюю одежду и вставляли на центр платформы. Точность измерения массы тела — до 0,1 кг.

Рост измеряли при помощи ростомера, точность измерения — до 0,5 см. Измерение проводилось после снятия обуви; пятки, плечи и затылок касались ростомера, а глазная ось располагалась горизонтально, при этом верхний край наружного слухового отверстия находился на одном уровне с нижним краем глазницы. Планка ростомера устанавливалась на уровне самой верхней точки головы перпендикулярно стене.

Для характеристики массы тела использовали индекс Кетле.

Возраст участников — 45–69 лет. В настоящий анализ взяты только женщины. Так как в исходные группы входило много женщин, необходимое количество на 1-м этапе анализа нами отобрано с помощью таблиц случайных чисел (более 500). На 2-м этапе для повышения мощности исследования к ним присоединили дополнительных участниц в группы с нормальным ИМТ и МО (ИМТ 40 кг/м² и более) (также с использованием таблиц случайных чисел для отбора). Всего в анализ взяты 1036 женщин, средний возраст — 54,80 ± 7,36 года.

Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Измерение концентрации ДНК, соотношений 260 нм/280 нм и 260 нм/230 нм выполнялось на спектрофотометре Epoch (производитель — BioTek, США) с последующим выравниванием концентрации ДНК до 50 нг/мкл. Генотипирование rs9939609 гена *FTO* осуществлялось методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов и ПЦР в режиме реального времени (TaqMan зонды). Результаты генотипирования внесены в базу данных. Проведен статистический анализ полученных результатов. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди — Вайнберга (Chi-squared = 0,001). Расчет выполнен в онлайн-калькуляторе¹.

Проведен анализ частот генотипов в группах с различными ИМТ и ИОТ, при МО (ИМТ 40 кг/м² и более) и АО. При МО и АО выполнен унивариантный логистический регрессионный анализ с включением в модель возраста. Средние ИМТ в группах носительниц разных генотипов изучаемого ВНП сравнивали с помощью теста Краскела — Уоллиса с

¹ Calculator of Hardy — Weinberg equilibrium. URL: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/> (дата обращения — 25.04.2025).

определением медианы, 25-го и 75-го квартилей. Кроме того, планировали провести анализ ассоциаций с метаболически здоровым и нездоровым ожирением.

Под метаболически здоровым ожирением (МЗО) в целом понимается отсутствие компонентов метаболического синдрома у человека с ожирением. Не существует общепринятого определения МЗО [15], однако, согласно российским рекомендациям, критерии метаболического синдрома включают АО (ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) в сочетании минимум с двумя из следующих четырех факторов:

- 1) повышение концентрации ТГ $> 1,7$ ммоль/л, снижение уровня ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин;
- 2) повышение АД — САД > 130 мм рт. ст. и/или ДАД > 85 мм рт. ст.;
- 3) повышение уровня глюкозы венозной крови $> 5,6$ ммоль/л натощак;
- 4) выявленный ранее сахарный диабет 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе.

В различных исследованиях приводится более 30 определений МЗО. В основном МЗО определяется при наличии двух или менее из пяти компонентов метаболического синдрома

(высокие САД и ДАД, высокая концентрация ТГ в плазме, низкая концентрация ЛПВП, высокий уровень глюкозы в крови натощак и ОТ > 102 см у мужчин и 88 см у женщин) либо при отсутствии или наличии одного аномального компонента без учета ОТ.

Однако существует большой разброс в отношении критериев классификации МЗО и конкретных значений отсечения для каждого параметра [16]. Это многообразие воззрений серьезно затрудняет анализ данных. Проведение анализа для всех возможных комбинаций приведет к получению большого объема сложно интерпретируемых первичных результатов.

Более интересной и обоснованной, на наш взгляд, стала идея проверить ассоциацию изучаемого ВНП с ИОТ [17]. ИОТ включает ОТ, которая является важным показателем накопления жира на животе, поэтому он лучше отражает изменения формы тела и распределение жира. В исследовании, опубликованном в 2024 году, показана U-образная связь этого показателя со смертностью от всех причин [18].

Ввиду отсутствия общепринятых норм по ИОТ при анализе был использован подход X. Zhang и соавт. (2024), то есть деление исследуемой группы на квинтили ИОТ, дополнительно проведен анализ с делением на терцили и децили. Нами оценены ассоциации rs9939609 с некоторыми доступными в нашей базе данных критериями диагностики ожирения, рекомендованными Глобальной комиссией [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Различия по частоте генотипов rs9939609 гена *FTO* в группах женщин, разделенных по ИМТ, не достигали статистической значимости ($p = 0,074$) при анализе по таблицам сопряженности (*рис.*). Однако при сравнении частот аллеля А (генотипов АА и АТ) и генотипа ТТ получены значимые различия ($p = 0,007$).

Самая высокая частота генотипа ТТ (38,5%) была в группе женщин с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², самая низкая (23,5%) — с ИМТ от 35 до 39,9 кг/м². В этой же группе чаще всего встречался генотип АА. Частота носительства генотипа АТ нелинейно возрастала с увеличением ИМТ (см. *рис.*).

Согласно результатам описательной статистики по ИМТ в группах носительниц разных генотипов rs9939609 гена *FTO*, наименьший средний ИМТ оказался в группе носительниц генотипа ТТ (28,74 кг/м²), у гетерозигот АТ — 30,88 кг/м², у гомозигот АА — наибольший (31,43 кг/м²) (*табл. 1*). Статистическая значимость различий в ИМТ между носительницами разных генотипов по тесту Краскела — Уоллиса — менее 0,001. Значимые различия также получены по ОТ ($p = 0,001$) и окружности бедер ($p < 0,001$) — наименьшие у носительниц генотипа ТТ.

Различия по частотам генотипов между женщинами с нормальным ИМТ и МО статистически значимы ($p = 0,008$)

Рис. Частота генотипов rs9939609 гена *FTO* в группах женщин с разным индексом массы тела (ИМТ) ($n = 1036$)

Fig. Frequency of rs9939609 genotypes of the *FTO* gene in groups of women with different body mass index ($n = 1036$)

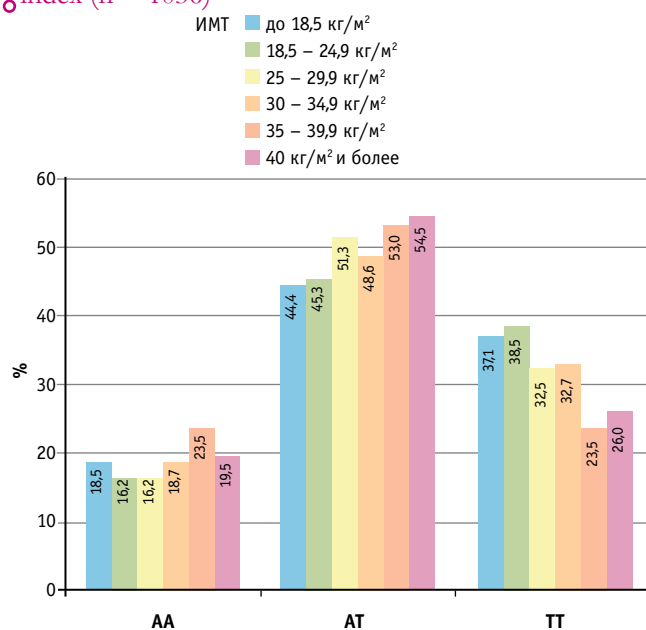


Таблица 1. Описательная статистика по индексу массы тела (ИМТ) в группах носительниц разных генотипов rs9939609 гена *FTO* ($n = 1036$)

Table 1. Descriptive statistics on body mass index in groups of carriers of different genotypes of rs9939609 genotype of *FTO* gene ($n = 1036$)

Генотип	Средний ИМТ, кг/м ²	Среднеквадратичное отклонение	Процентили		
			25-й	50-й (медиана)	75-й
АА	31,43	8,25	24,02	30,01	39,01
АТ	30,88	8,75	23,80	27,83	37,89
ТТ	28,74	8,14	23,06	24,62	33,44

при анализе по таблицам сопряженности. Отношение шансов (ОШ) обнаружить носительницу генотипа АТ в группе с МО составляет 1,45 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,04–2,06; $p = 0,035$). При унивариантном логистическом регрессионном анализе со стандартизацией по возрасту ОШ наличия МО при носительстве генотипа АА — 1,80 (95% ДИ: 1,09–2,95; $p = 0,021$), при генотипе АТ — 1,82 (95% ДИ: 1,23–2,68; $p = 0,002$). ОШ обнаружить носительницу аллеля А в группе с МО составляет 1,38 (95% ДИ: 1,09–1,75; $p = 0,008$), носительницу генотипа ТТ — 0,56 (95% ДИ: 0,39–0,81; $p = 0,002$) (табл. 2).

При унивариантном логистическом регрессионном анализе со стандартизацией по возрасту значимость носительства генотипа ТТ как условно протективного фактора в отношении развития МО сохранилась: ОШ = 0,56 (95% ДИ: 0,34–0,91; $p = 0,021$).

Различия по частоте генотипов между женщинами с АО и без него статистически значимы ($p = 0,014$) при анализе по таблицам сопряженности. Носительство генотипа АТ повышает вероятность наличия АО: ОШ = 1,30 (95% ДИ: 1,01–1,67; $p = 0,047$). ОШ обнаружить носительницу генотипа ТТ в группе с АО составляет 0,67 (95% ДИ: 0,52–0,88; $p = 0,004$) (табл. 3).

При унивариантном логистическом регрессионном анализе со стандартизацией по возрасту значимость носительства генотипа ТТ как условно протективного фактора в отношении развития АО сохранилась (ОШ = 0,65; 95% ДИ: 0,45–0,94; $p = 0,023$), как и повышенная вероятность АО у носительниц генотипа АТ (ОШ = 1,53; 95% ДИ: 1,15–2,02; $p = 0,003$).

Еще оказалось, что если при анализе по таблицам сопряженности различия по частоте генотипа АА между группами с АО и без него не достигали статистической значимости, то при унивариантном логистическом регрессионном анализе со стандартизацией по возрасту различия оказались значимыми, носительство генотипа АА повышало вероятность наличия АО (ОШ = 1,54; 95% ДИ: 1,06–2,23; $p = 0,023$).

Таблица 2. Частота генотипов rs9939609 гена FTO в группах женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ) и с морбидным ожирением, n (%)
Table 2. Frequency of rs9939609 genotypes of the FTO gene in groups of women with normal body mass index and morbid obesity, n (%)

Генотип	ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м ²	ИМТ ≥ 40 кг/м ²
АА + АТ	289 (61,5)	148 (74,0)
ТТ	181 (38,5)	52 (26,0)
Отношение шансов (95% доверительный интервал)	0,56 (0,39–0,81)	

Таблица 3. Частота генотипов rs9939609 гена FTO у женщин с абдоминальным ожирением и без него, n (%)
Table 3. Frequency of rs9939609 genotypes of the FTO gene in women with and without abdominal obesity, n (%)

Генотип	Окружность талии < 80 см	Окружность талии ≥ 80 см
АА	65 (16,5)	121 (18,8)
АТ	177 (44,9)	330 (51,4)
ТТ	152 (38,6)	191 (29,8)

Ввиду отсутствия общепринятых норм по ИОТ при анализе использовано деление исследуемой группы на квинтили по ИОТ, также дополнительно проведен анализ с делением на терцили и децили. При делении на терцили получено статистически значимое различие по частотам генотипов, $p = 0,019$ (табл. 4). В 3-м терциле выше доля женщин-носительниц генотипа АА и меньше доля носительниц генотипа ТТ, чем в 1-м терциле.

При делении на квинтили также выявлено статистически значимое различие по частотам генотипов, $p = 0,046$ (табл. 5). Наблюдалось снижение доли женщин-носительниц генотипа ТТ от 1-го квинтиля к 5-му (с 38,7 до 27,2%). В изменении частот генотипов АА и АТ от квинтиля к квинтилю зафиксированы разнонаправленные колебания, например частота генотипа АА выше во 2-м квинтиле, чем в 1-м и 3-м. В 3-м она даже ниже, чем в 1-м.

При делении на децили не найдены статистически значимые различия по частотам генотипов, $p = 0,192$ (табл. 6). Доля женщин-носительниц генотипа ТТ от 1-го дециля к 10-му снижалась, однако уже не столь однонаправленно, возможно, вследствие уменьшения размеров групп и появления случайных колебаний частот генотипов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании носительство аллеля А у женщин ассоциировано с повышенным ИМТ. Эти результаты полностью согласуются с литературными данными [1, 2, 9, 10]. Исследований, в которых бы сопоставлялась частота генотипов rs9939609 в разных подгруппах, разделенных по ИМТ, в таком широком диапазоне, как у нас, практически нет. С одной стороны, можно сказать, что изменения частот более или менее однонаправленные. С другой стороны, все-таки

Таблица 4. Частота генотипов rs9939609 гена FTO у женщин, разделенных на терцили по индексу округлости тела (ИОТ), n (%)
Table 4. Frequency of rs9939609 genotypes of the FTO gene in women divided into terciles according to body roundness index, n (%)

Генотип	Терцили ИОТ		
	1-й	2-й	3-й
АА	85 (16,3)	24 (15,9)	77 (21,3)
АТ	243 (46,5)	76 (50,3)	188 (51,9)
ТТ	195 (37,2)	51 (33,8)	97 (26,8)

Таблица 5. Частота генотипов rs9939609 гена FTO у женщин, разделенных на квинтили по индексу округлости тела (ИОТ), n (%)
Table 5. Frequency of rs9939609 genotypes of the FTO gene in women divided into quintiles according to the body roundness index, n (%)

Генотип	Квинтили ИОТ				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
АА	64 (15,7)	28 (19,0)	11 (13,1)	24 (23,8)	59 (20,1)
АТ	187 (45,6)	69 (47,0)	46 (54,8)	50 (49,5)	155 (52,7)
ТТ	159 (38,7)	50 (34,0)	27 (32,1)	27 (26,7)	80 (27,2)

Таблица 6. Частота генотипов rs9939609 гена *FTO* у женщин, разделенных на децили по индексу округлости тела (ИОТ), n (%)

Table 6. Frequency of rs9939609 genotypes of the *FTO* gene in women divided into deciles by body roundness index, (%)

Генотип	Квинтили ИОТ									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
AA	37 (15,5)	27 (15,7)	16 (17,0)	12 (22,6)	5 (13,8)	6 (12,5)	8 (17,4)	16 (29,1)	16 (18,1)	43 (20,9)
AT	104 (43,7)	83 (48,3)	48 (51,1)	21 (39,7)	20 (55,6)	26 (54,2)	23 (50,0)	27 (49,1)	51 (58,0)	104 (50,5)
TT	97 (40,8)	62 (36,0)	30 (31,9)	20 (37,7)	11 (30,6)	16 (33,3)	15 (32,6)	12 (21,8)	21 (23,9)	59 (28,6)

есть отклонения, так, при МО частота генотипа AA пусть и незначительно, но ниже, чем в группе с ИМТ 35–39,9 кг/м². Нельзя исключить, что с учетом возраста участниц исследуемой группы и связи такой степени ожирения с рядом тяжелых заболеваний, это снижение вызвано выбыванием носительниц данного генотипа ввиду повышенной смертности.

Мы провели дополнительный анализ распределения частоты генотипов по возрастным группам (до 50 лет, 50–54, 55–59, 60–64, 65 лет и старше), оказалось, что от младшей группы к старшей уменьшается доля носительниц генотипа AA (с 19,7 до 13,6%) и увеличивается доля носительниц генотипа TT (с 28,7 до 38,1%). В целом эта гипотеза подтверждается метаанализом, включающим 169 551 взрослого европеоида, в котором показано, что повышенный риск смерти носителей аллеля A не возникает как следствие плеiotропного действия гена, а реализуется через повышение ИМТ и ОТ [19].

В нашем исследовании наименьшие средние ИМТ и ОТ оказались в группе носительниц генотипа TT, а наибольшие — у гомозигот AA. Наибольший ИМТ у носительниц генотипа AA также обнаружен в польской популяционной выборке [10]. В Испании при анализе данных выборки из 1050 человек построили модель оценки влияния факторов на ИМТ, в итоговый вариант модели вошли такие факторы, как возраст, пол (женский пол повышает риск), уровень физической активности, потребление энергии и четыре аллеля риска, в том числе и аллель A rs9939609 гена *FTO* [20].

Эти результаты представляют особый интерес в контексте оценки влияния возраста: с увеличением возраста растет и ИМТ, носительство аллеля является независимым фактором риска, согласно испанским данным, несмотря на то что влияние этого аллеля с возрастом снижается, по мнению бразильских исследователей [21].

В нашем исследовании различия по частоте генотипов между группами женщин с нормальным ИМТ и МО статистически значимы ($p = 0,008$). ОШ обнаружить носительницу генотипов AA и AT и аллеля A в группе МО значимо повышено, что полностью согласуется с результатами, полученными как в европеоидных, так и в монголоидных популяциях, в частности у китайцев хань [22].

В исследуемых нами группах женщин с АО и без него различия по частотам генотипов статистически значимы ($p = 0,014$). Носительство генотипа AT повышает вероятность наличия АО, а генотипа TT, наоборот, снижает. Это совпадает с литературными данными, в том числе и в аспекте влияния возраста на вклад аллеля риска в развитие АО [23].

Представленные нами данные об ассоциации rs9939609 с ИОТ, разделенным на тертили, квинтили, децили, являются первыми такими результатами. Нам удалось найти только совсем небольшое исследование ($n = 36$), в котором оценивалось влияние генотипов на снижение антропометрических показателей, в том числе и ИОТ, во время вмешательства по снижению массы тела [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Носительство аллеля A rs9939609 гена *FTO* — важный фактор, ассоциированный с различными фенотипами ожирения у женщин. Согласно данным литературы, он взаимодействует с образом жизни, метаболизмом и диетическими привычками, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к предотвращению и лечению ожирения. Ввиду многообразия факторов, связанных с ожирением, необходимо продолжать исследования в этой области для разработки эффективных персонализированных профилактических и терапевтических стратегий.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Максимов В.Н. — обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Минних С.В. — генотипирование образцов ДНК, написание текста рукописи; Иванова Ю.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Шабанова Е.С. — обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных; Малютин С.К. — руководство в целом по проекту HAPIEE, проведение обследований выборки, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Рымар О.Д. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Maksimov, V.N. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, writing the manuscript; Minnikh, S.V. — genotyping of DNA samples, writing the manuscript; Ivanova, Yu.V. — review of publications on the topic of the article, writing the manuscript; Shabanova, E.S. — processing, analysis and interpretation, statistical processing of data; Malyutina, S.K. — overall management of the HAPIEE project, conducting sample surveys, checking critical content, approving the manuscript for publication; Rymar, O.D. — development of study design, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Работа поддержана грантом Российского научного фонда (№ 24-25-00139).

The work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (No. 24-25-00139).

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». (протокол № 1 от 14 марта 2002 г.). От каждой участницы получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании. The study was approved by the local ethics committee of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 1 dated 14.03.2002). Informed voluntary consent to participate in the study was obtained from each participant.

Об авторах / About the authors

Максимов Владимир Николаевич / Maksimov, V.N. — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 9953-7867. <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>. E-mail: medik11@mail.ru

Минних Софья Владимировна / Minnikh, S.V. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 1111-7184. <http://orcid.org/0000-0002-2472-181X>. E-mail: maxisofia@yandex.ru

Иванова Юлия Владимировна / Ivanova, Yu.V. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 8972-0981. <http://orcid.org/0000-0002-1251-4610>. E-mail: juliaivanovaa@yandex.ru

Шабанова Елизавета Сергеевна / Shabanova, E.S. — аспирант НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 3319-8546. <http://orcid.org/0000-0002-9033-1588>. E-mail: jarinaleksi@list.ru

Рымар Оксана Дмитриевна / Rymar, O.D. — д. м. н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующей лабораторией клинко-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 8345-9365. <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>. E-mail: orymar23@gmail.com

Малютин Софья Константиновна / Malyutina, S.K. — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 6780-9141. <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>. E-mail: smalyutina@hotmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889–94. DOI: 10.1126/science.1141634
2. Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом в популяционной выборке молодого населения Новосибирска. *Атеросклероз*. 2021;17(4):35–42. Denisova D.V., Gurazheva A.A., Maximov V.N. Associations of polymorphisms of some genes with excessive weight in a population sample of young citizens of Novosibirsk. *Atherosclerosis*. 2021;17(4):35–42. (in Russian). DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-35-42
3. Sierra-Ruelas E., Campos-Pérez W., Torres-Castillo N., García-Solis P. et al. The rs9939609 variant in FTO increases the risk of hypercholesterolemia in metabolically healthy subjects with excess weight. *Lifestyle Genom.* 2022;15(4):131–8. DOI: 10.1159/000527097
4. Speakman J.R. The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: mechanisms of impact on obesity and energy balance. *Curr. Obes. Rep.* 2015;4(1):73–91. DOI: 10.1007/s13679-015-0143-1
5. Liu S., Song S., Wang S., Cai T. et al. Hypothalamic FTO promotes high-fat diet-induced leptin resistance in mice through increasing CX3CL1 expression. *J. Nutr. Biochem.* 2024;123:109512. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2023.109512
6. Hudek A., Škara L., Smolković B., Kazazić S. et al. Higher prevalence of FTO gene risk genotypes AA rs9939609, CC rs1421085, and GG rs17817449 and saliva containing *Staphylococcus aureus* in obese women in Croatia. *Nutr. Res.* 2017;50:94–103. DOI: 10.1016/j.nutres.2017.12.005
7. Yin D., Li Y., Liao X., Tian D. et al. FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases. *Br. J. Nutr.* 2023;130(10):1657–64. DOI: 10.1017/S0007114523000764
8. Nindrea R.D., Thongwichian P. FTO gene polymorphisms rs9939609 and the risk of obesity among adults in Western and Asian countries: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Epidemiol. Global Health.* 2024;27:101621. DOI: 10.1016/j.cegh.2024.101621
9. Pledger S.L., Ahmadizar F. Gene-environment interactions and the effect on obesity risk in low and middle-income countries: a scoping review. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023;14:1230445. DOI: 10.3389/fendo.2023.1230445
10. Piwonska A.M., Cicha-Mikolajczyk A., Sobczyk-Kopciol A., Piwonski J. et al. Independent association of FTO rs9939609 polymorphism with overweight and obesity in Polish adults. Results from the representative population-based WOBASZ study. *J. Physiol. Pharmacol.* 2022;73(3). DOI: 10.26402/jpp.2022.3.07
11. Максимов В.Н., Орлов П.С., Иванова А.А., Ложкина Н.Г. и др. Комплексный подход при оценке информативности в российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;10(150):33–41. Maksimov V.N., Orlov P.S., Ivanova A.A., Lozhkina N.G. et al. Complex evaluation of the significance of populational genetic markers associated with myocardial infarction and risk factors Russian Journal of Cardiology. 2017;10(150):33–41. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-33-41
12. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Костарева А.А., Хромова Н.В. и др. Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга. *Доктор.Ру*. 2018;8(152):20–4. Boyarinoва M.A., Rotar O.P., Kostareva A.A., Khromova N.V. et al. Association between the FTO gene rs9939609 polymorphism and metabolic health in obese patients living in St. Petersburg. *Doctor.Ru*. 2018;8(152):20–4. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-20-24
13. Rubino F., Cummings D.E., Eckel R.H., Cohen R.V. et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(3):221–62. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4
14. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S. et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health.* 2006;6(1):255.
15. Аметов А.С. Метаболическое здоровье при ожирении: перспективы и вызовы. *Доктор.Ру*. 2024;23(8):9–14. Ametov A.S. Metabolic health and obesity: prospects and challenges. *Doctor.Ru*.

- 2024;23(8):9–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-9-14
16. Smith G.I., Mittendorfer B., Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J. Clin. Invest.* 2019;129(10):3978–89. DOI: 10.1172/JCI129186
 17. Thomas D.M., Bredlau C., Bost-Westphal A., Mueller M. et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(11):2264–71. DOI: 10.1002/oby.20408
 18. Zhang X., Ma N., Lin Q., Chen K. et al. Body roundness index and all-cause mortality among US adults. *JAMA Netw. Open.* 2024;7(6):e2415051. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.15051. Erratum in: *JAMA Netw. Open.* 2024;7(7):e2426540. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.26540
 19. Zimmermann E., Ångquist L.H., Mirza S.S., Zhao J.H. et al. Is the adiposity-associated FTO gene variant related to all-cause mortality independent of adiposity? Meta-analysis of data from 169,551 Caucasian adults. *Obes. Rev.* 2015;16(4):327–40. DOI: 10.1111/obr.12263
 20. Goni L., García-Granero M., Milagro F.I., Cuervo M. et al. Phenotype and genotype predictors of BMI variability among European adults. *Nutr. Diabetes.* 2018;8(1):27. DOI: 10.1038/s41387-018-0041-1
 21. Duarte M.R., de Moraes Heredia A.S., Arantes V.C., de Barros Reis M.A. et al. The interaction of the FTO gene and age interferes with macronutrient and vitamin intake in women with morbid obesity. *Exp. Gerontol.* 2024;193:112463. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112463
 22. Chiang K.M., Chang H.C., Yang H.C., Chen C.H. et al. Genome-wide association study of morbid obesity in Han Chinese. *BMC Genet.* 2019;20(1):97. DOI: 10.1186/s12863-019-0797-x
 23. Park H.G., Choi J.H. Genetic variant rs9939609 in FTO is associated with body composition and obesity risk in Korean females. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2023;11(6):e003649. DOI: 10.1136/bmjdr-2023-003649
 24. Iłowiecka K., Glibowski P., Libera J., Koch W. Changes in novel anthropometric indices of abdominal obesity during weight loss with selected obesity-associated single-nucleotide polymorphisms: a small one-year pilot study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(18):11837. DOI: 10.3390/ijerph191811837 

Поступила / Received: 09.03.2025

Принята к публикации / Accepted: 18.04.2025

Влияние интервальных гипоксических тренировок на показатели пищевого статуса при морбидном ожирении

Т.С. Залетова¹, З.М. Зайнудинов¹, Т.Б. Феофанова¹, Ф.М. Монисов^{1, 2} ✉

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии»; Россия, г. Москва

² ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Проанализировать влияние интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ) на показатели пищевого статуса у лиц с морбидным ожирением.

Дизайн. Проспективное одноцентровое нерандомизированное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациентов с морбидным ожирением, которых распределили на две группы: 1-я группа (контрольная) — 20 человек (10 мужчин и 10 женщин), придерживавшихся варианта диеты с повышенным количеством белка (ВБД) и общих рекомендации по оптимальной физической нагрузке; 2-я группа (основная) — 20 человек (10 мужчин и 10 женщин), которым была назначена ВБД в сочетании с ИГГТ. Всем пациентам проводилась оценка клинического статуса, определение состава тела (биоимпедансометрия), биохимических маркеров белкового, липидного, углеводного обмена в плазме крови.

Результаты. На фоне ИГГТ у обследованных наблюдалось значимое снижение уровня липопротеинов низкой плотности и более выраженное уменьшение содержания глюкозы (5,25 и 5,63 ммоль/л соответственно; $p = 0,021$), меньшее снижение процента жировой ткани (45,6 и 53,5% соответственно; $p = 0,012$) и увеличение основного обмена (2314 и 1804 соответственно; $p = 0,001$) по сравнению с пациентами, которым была назначена только ВБД. Кроме того, в контрольной группе выявлено значимое увеличение уровней мочевой кислоты, эритроцитов и гемоглобина ($p < 0,05$), чего не наблюдалось в основной группе ($p > 0,05$).

Заключение. Добавление ИГГТ к ВБД в курс терапии пациентов с морбидным ожирением безопасно и способствует более выраженному улучшению биохимических параметров крови, показателей биоимпедансометрии и увеличению основного обмена по сравнению с изолированной ВБД.

Ключевые слова: морбидное ожирение, интервальная гипоксическая тренировка, диета с повышенным количеством белка, биоимпедансометрия, состав тела.

Для цитирования: Залетова Т.С., Зайнудинов З.М., Феофанова Т.Б., Монисов Ф.М. Влияние интервальных гипоксических тренировок на показатели пищевого статуса при морбидном ожирении. Доктор.Ру. 2025;24(4):51–57. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-51-57

Influence of Interval Hypoxic Training on Indicators of Nutritional Status in Morbid Obesity

T.S. Zaletova¹, Z.M. Zainudinov¹, T.B. Feofanova¹, F.M. Monisov^{1, 2} ✉

¹ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Moscow, Russian Federation

² Russian Research Institute of Health; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To analyze the effect of intermittent hypoxic-hyperoxic training (IHHT) on nutritional status indicators in individuals with morbid obesity.

Design. Prospective, single-center, non-randomized study.

Materials and methods. The study included 40 patients with morbid obesity, who were divided into two groups: Group 1 (control) — 20 individuals (10 men and 10 women) adhering to a high-protein diet (HPD) variant and general recommendations for optimal physical activity; Group 2 (main) — 20 individuals (10 men and 10 women) who were prescribed HPD in combination with IHHT. All patients underwent an assessment of clinical status, body composition analysis (bioimpedance analysis), and determination of biochemical markers of protein, lipid, and carbohydrate metabolism in blood plasma.

Results. IHHT was associated with a significant decrease in low-density lipoprotein levels and a more pronounced reduction in glucose levels (5.25 and 5.63 mmol/L, respectively; $p = 0.021$), a smaller decrease in the percentage of body fat (45.6 and 53.5%, respectively; $p = 0.012$), and an increase in basal metabolic rate (2314 and 1804, respectively; $p = 0.001$) compared to patients prescribed HPD alone. In addition, the control group showed a significant increase in uric acid, erythrocyte, and hemoglobin levels ($p < 0.05$), which was not observed in the main group ($p > 0.05$).

Conclusions. The addition of IGHT to HPD in the course of therapy of patients with morbid obesity is safe and promotes a more pronounced improvement of blood biochemical parameters, bioimpedanceometry indices and increase in basal metabolism, compared to isolated HPD.

Keywords: morbid obesity, interval hypoxic training, high-protein diet, bioimpedanceometry, body composition.

For citation: Zaletova T.S., Zainudinov Z.M., Feofanova T.B., Monisov F.M. Influence of interval hypoxic training on indicators of nutritional status in morbid obesity. Doctor.Ru. 2025;24(4):51–57. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-51-57

✉ Монисов Филипп Михайлович / Monisov F.M. — E-mail: dr.monisov@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ожирения резко возросла за последние десятилетия: почти треть населения мира страдает этим заболеванием или имеет избыточную массу тела [1]. Ожирение — многофакторное заболевание, характеризующееся избыточной массой жировой ткани (ЖТ), которая является метаболически активным эндокринным органом, играющим центральную роль в иммунных реакциях, поддержании гомеостаза глюкозы и липидов, ангиогенезе, коагуляции, поддержании нормальной эндотелиальной функции, регуляции аппетита и контроле массы тела [2]. Таким образом, дисфункция ЖТ тесно связана с повышенным риском кардиометаболических осложнений [3] и, как следствие, со смертностью [4].

Как было показано в работе I.G. Lempesis и соавт. (2020), уровень напряжения кислорода в жировой ткани (pO_2 в ЖТ) коррелирует с ее дисфункцией. Хотя гипоксия ЖТ продемонстрирована на моделях ожирения на грызунах, в отношении людей были получены противоречивые данные [5]. Ранее установлено, что у лиц, страдающих ожирением, по сравнению с людьми с нормальной массой тела наблюдается более высокий уровень pO_2 в ЖТ и его снижение после потери массы тела в результате соблюдения диеты [6], а также продемонстрирована положительная связь между уровнем pO_2 в ЖТ и инсулинорезистентностью независимо от ожирения [7].

Интервальная гипоксическая терапия — неинвазивный метод, основанный на повторяющихся кратковременных воздействиях на организм человека, находящегося в состоянии покоя, газовой смеси с дефицитом кислорода (до 14–10% O_2), чередующейся с нормоксической (21% O_2) или гипероксической (30–35% O_2) газовой смесью [8]. Данный метод терапии включает два подхода: интервальную гипоксически-нормоксическую тренировку (ИГНТ) и интервальную гипоксически-гипероксическую тренировку (ИГГТ). Методика ИГНТ/ИГГТ обладает множеством полезных эффектов, таких как предотвращение реакций, связанных с избыточной генерацией активных форм кислорода в митохондриях, и стимуляция выработки эндотелиального оксида азота, что обеспечивает вазодилатацию и усиление пролиферации эндотелия; ее применение способствует оптимизации митохондриального метаболизма [9, 10]. В предварительных исследованиях физической работоспособности у спортсменов с синдромом перетренированности и пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца замена нормоксии гипероксией с интервальным воздействием гипоксии показала значительную эффективность [11].

Было также продемонстрировано, что ИГГТ по сравнению с ИГНТ более эффективны в повышении стабильности мембран кардиомиоцитов, гепатоцитов и клеток головного мозга [12]; при данном виде тренировок наблюдались более высокие показатели многих физиологических адаптивных реакций, в том числе улучшение эндотелиальной функции и общей антиоксидантной способности и снижение симпатической активности [13].

Имеются данные, что физические упражнения в сочетании с ИГГТ положительно воздействуют на процесс выведения метаболитов, оказывающих негативное влияние на нейроны, и улучшают функции нервной ткани у пациентов с ее дисфункцией [14].

Так, в 2022 г. А. Bestavashvili с соавт. опубликовали исследование, посвященное влиянию ИГГТ на липидный профиль и маркеры воспаления, в которое были включены

65 пациентов с метаболическим синдромом в возрасте от 29 до 74 лет. Обследованные были разделены на группу ИГГТ ($n = 32$) и контрольную группу ($n = 33$). Пациенты группы ИГГТ получали гипоксическую (12–11% O_2) газовую смесь в течение 4–7 мин и гипероксическую (30–35% O_2) газовую смесь в течение 2–4 мин. В контрольной группе было назначено аналогичное интермиттирующее лечение, но применялись ингаляции нормоксической газовой смесью (комнатным воздухом). Курс лечения составил 15 сеансов — по 5 раз в неделю с двумя выходными днями в течение 3 недель. Уменьшение системного воспаления и улучшение липидного профиля, выявляемые по уровню снижения соответствующих маркеров, свидетельствовали об эффективности терапии в группе ИГГТ [15].

Е. Dudnik и соавт. (2018) продемонстрировали результаты работы, целью которой было изучение влияния ИГГТ на кардиореспираторную подготовленность (CRF) у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями по сравнению с традиционной реабилитационной программой, основанной на физических упражнениях. В общей сложности 29 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и различными сопутствующими патологиями, такими как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, дислипидемия и ожирение 1–2 степени, были случайным образом распределены либо в группу ИГГТ, либо в контрольную группу. Пациенты группы ИГГТ проходили 5-недельную программу воздействия гипоксической (11–12% O_2) и гипероксической (30–33% O_2) газовыми смесями в состоянии покоя. Тренировка состояла из трех занятий в неделю, включавших 5–7 периодов гипоксии по 4–6 мин, затем период гипероксии длительностью 3 мин. Всего было осуществлено 15 сеансов тренировки. Пациенты контрольной группы выполняли индивидуальную программу кардиореспираторных упражнений в течение 8 недель. Кроме того, они подвергались 15 сеансам имитации гипоксии в течение 8 недель (ингаляциям комнатным воздухом) два раза в неделю. Авторы пришли к выводу, что ИГГТ может быть эффективным вариантом для пожилых людей, которые не в состоянии заниматься физическими упражнениями, и является безопасной альтернативой для этих лиц. ИГГТ в течение 5 недель оказалась настолько же эффективна с точки зрения улучшения CRF без гематологических изменений, как и 8-недельная программа физических упражнений [16].

В 2014 г. R. Wang и соавт. разработали протокол исследования, в котором планировалось наблюдение за снижением массы тела у подростков, страдающих ожирением, при воздействии ИГГТ в течение 4 недель в сочетании с физическими тренировками и диетой. Результаты данной работы могут привести к потенциальной возможности использования интервальной гипоксической тренировки в составе программы по снижению веса у детей и подростков, имеющих ожирение [17].

Таким образом, у пациентов, которые не в состоянии заниматься физическими упражнениями из-за сердечно-сосудистых заболеваний (например, хронической сердечной недостаточности), реабилитационные методы являются основным вариантом лечения; тем не менее ИГГТ/ИГНТ могут быть потенциально эффективны [10], в том числе и для пациентов с морбидным ожирением.

Цель — проанализировать влияние ИГГТ на показатели пищевого статуса у лиц с морбидным ожирением.

Дизайн: проспективное одноцентровое нерандомизированное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проведенное в отделении персонализированной диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в 2023–2024 гг., вошли 40 человек (20 мужчин и 20 женщин) с морбидным ожирением в возрасте от 30 до 79 лет, которых распределили на две группы:

- 1-я группа (контрольная) — 20 человек (10 мужчин и 10 женщин), придерживавшихся варианта диеты с повышенным количеством белка (ВБД) и общих рекомендаций по оптимальной физической нагрузке;
- 2-я группа (основная) — 20 человек (10 мужчин и 10 женщин), которым была назначена ВБД в сочетании с ИГГТ.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (протокол № 3 от 15.04.2021).

ИГГТ проводили в течение 14 дней по 5 дней с перерывами 2 дня (12 тренировок), по одной процедуре в день с использованием нормобарической установки для получения гипоксических и гипероксических газовых смесей на основе обратной связи ReOxy Cardio (Aimediq S. A., Люксембург). Перед началом курса процедур определяли индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем 10-минутного гипоксического теста: дыхание через маску газовой смесью с 12% содержанием O_2 с ежеминутным мониторингом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2). При отпуске процедур длительность подачи газовых гипоксической (11–12% O_2) и гипероксической (35% O_2) смесей регулировали с учетом результатов гипоксического теста по принципу мониторинга обратной связи автоматически на основе мониторингирования индивидуальных значений SpO_2 и ЧСС. Длительность одной процедуры составляла 40 мин, каждого гипоксического периода — в среднем 4–6 мин, гипероксического периода — 1–2 мин в зависимости от скорости восстановления SpO_2 у конкретного пациента.

Критерии включения в исследование: наличие морбидного ожирения (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 50 кг/м²), информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись пищевая аллергия, скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕПІ, сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа с необходимостью инсулинотерапии, наличие заболеваний щитовидной железы (гипо-/гипертиреоз) в стадии декомпенсации, легочные заболевания, требующие медикаментозной терапии.

Всем пациентам проводилась оценка клинического и пищевого статуса, включавшая клинический осмотр с измерением артериального давления (АД) и ЧСС, определение состава тела методом биоимпедансометрии, исследование основного обмена методом непрямой калориметрии, определение биохимических маркеров белкового, липидного, углеводного обмена в плазме крови, оценку уровня инсулина.

У всех пациентов были измерены рост, масса тела с расчетом ИМТ по индексу Кетле (кг/м²) = масса (кг) / рост² (м²).

Анализ показателей биохимического анализа крови проводился на автоматическом анализаторе AU 680 компании Beckman Coulter (США). В сыворотке венозной крови определяли содержание общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего билирубина, активность аланинаминотрансферазы

(АЛТ), аспартатаминотрансферазы, калия (K+). Показатели общего анализа крови оценивали с помощью анализатора LH 750 Beckman Coulter (США). Изучали содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов. Оценка уровня инсулина проводилась на автоматическом анализаторе Immulite Xp 2000i Siemens Healthcare Diagnostics (Германия).

Исследование состава тела выполнялось методом биоимпедансометрии с использованием программного обеспечения Looking'Body при помощи анализатора InBody 720 (Biospace, Южная Корея) натошак в положении стоя босиком на весах и держась обеими руками за рукоятки анализатора. Оценивали следующие показатели: содержание жировой массы, тощей массы, массы скелетной мускулатуры, общей жидкости.

Исследование основного обмена осуществляли методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метабологафа Quark RMR (COSMED, Италия) с использованием купола.

Статистический анализ производился с использованием программы StatTech v. 2.7.1 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ); сравнение двух групп выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3); сравнение двух групп выполнялось с помощью U-критерия Манна — Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне проводимой терапии у пациентов обеих групп наблюдалась статистически значимая положительная динамика по таким показателям, как масса тела, ИМТ, уровни систолического и диастолического АД, а также ЧСС (p < 0,001); при этом между группами не было выявлено различий по этим параметрам (p > 0,05) (табл. 1).

При анализе оцениваемых лабораторных данных установлено, что на фоне терапии в обеих группах статистически значимо улучшились показатели общего холестерина, ХС ЛПНП, глюкозы, АЛТ (p < 0,05). Уровень глюкозы у пациентов основной группы был значимо ниже по сравнению с лицами, получавшими только ВБД (p < 0,05). Кроме того, наблюдалось снижение уровня ХС ЛПВП и увеличение содержания креатинина и мочевины в обеих группах (p < 0,05), однако данные показатели находились в пределах референсных значений. При этом уровень ХС ЛПВП после завершения курса терапии был значимо выше в основной группе по сравнению с контрольной (p < 0,05). Кроме того, в группе ВБД отмечалось значимое увеличение содержания эритроцитов и гемоглобина (p = 0,001), чего не наблюдалось в группе, получавшей ИГГТ, где эти показатели также увеличились, но незначимо (p > 0,05) (табл. 2).

После проведения терапии в обеих группах выявлено снижение абсолютных значений жировой, тощей, мышечной массы (p < 0,001). В контрольной группе также отмечались

Таблица 1. Характеристика обследуемых с морбидным ожирением до лечения и через 14 дней после начала терапии**Table 1.** Characteristics of morbidly obese subjects before treatment and 14 days after the start of therapy

Показатели	Динамика	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 20)	p
Возраст, годы, Me [Q1–Q3]		52 [50–55]	56 [54–60]	0,061
Масса тела, кг, M ± SD [95% ДИ]	до	161 ± 20 [152–171]	153 ± 20 [143–162]	0,277
	после	150,1 ± 15,0 [139–159]	144,4 ± 17,5 [136–156]	0,277
	p	< 0,001	< 0,001	–
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1–Q3]	до	54 [52–56]	52 [51–57]	0,478
	после	51 [49–54]	50 [49–54]	0,883
	p	< 0,001	< 0,001	–
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., Me [Q1–Q3]	до	158 [150–160]	142 [130–160]	0,072
	после	120 [120–126]	120 [119–125]	0,211
	p	< 0,001	< 0,001	–
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., Me [Q1–Q3]	до	92 [90–100]	90 [80–95]	0,056
	после	80 [80–80]	80 [75–80]	0,102
	p	< 0,001	< 0,001	–
Частота сердечных сокращений, уд/мин, M ± SD [95% ДИ]	до	87 ± 14 [80–94]	82 ± 15 [75–89]	0,414
	после	73 ± 8,5 [68–77]	69 ± 7 [62–75]	0,192
	p	< 0,001	< 0,001	–

Таблица 2. Динамика показателей биохимического и клинического анализов крови до лечения и через 14 дней после начала терапии**Table 2.** Changes in biochemical and clinical blood test parameters before treatment and 14 days after the start of therapy

Показатели	Динамика	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 20)	p
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q1–Q3]	до	4,94 [4,61–5,37]	4,96 [4,35–5,63]	0,947
	после	4,56 [4,25–4,86]	4,38 [3,85–5,0]	0,495
	p	0,030	< 0,001	
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л, M ± SD [95% ДИ]	до	0,95 ± 0,30 [0,81–1,10]	1,10 ± 0,31 [0,96–1,25]	0,149
	после	0,84 ± 0,21 [0,74–0,94]	1,05 ± 0,30 [0,91–1,19]	0,021
	p	0,011	0,030	–
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л, M ± SD [95% ДИ]	до	2,85 ± 0,58 [2,57–3,12]	2,89 ± 0,84 [2,49–3,28]	0,678
	после	2,83 ± 0,49 [2,60–3,05]	2,45 ± 0,86 [2,05–2,85]	0,242
	p	0,892	< 0,001	–
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q1–Q3]	до	6,0 [5,49–7,17]	5,27 [4,84–5,98]	0,063
	после	5,63 [5,05–6,21]	5,25 [4,52–5,57]	0,021
	p	0,012	0,038	–
Аспартатаминотранс- фераза, ЕД/л, Me [Q1–Q3]	до	23,65 [18,98–30,02]	18,35 [16,5–25,15]	0,149
	после	26,45 [21,95–37,90]	22,10 [19,75–28,38]	0,265
	p	0,114	0,498	–
Аланинаминотранс- фераза, ЕД/л, Me [Q1–Q3]	до	19,5 [15,75–30,0]	20,0 [14,75–26,50]	0,799
	после	29,0 [17,75–47,75]	27,0 [23,75–32,25]	0,758
	p	0,005	0,024	–
Общий билирубин, мкмоль/л, Me [Q1–Q3]	до	11,91 [9,09–19,57]	12,79 [11,45–17,59]	0,512
	после	12,14 [8,88–15,93]	11,09 [9,50–15,39]	0,738
	p	0,701	0,002	–

Показатели	Динамика	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 20)	p
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q1–Q3]	до	62,70 [57,48–75,83]	62,50 [54,75–72,25]	0,529
	после	71,05 [61,15–83,47]	72,50 [67,75–87,50]	0,174
	p	0,027	0,002	–
Мочевина, ммоль/л, Me [Q1–Q3]	до	4,39 [3,45–5,19]	5,04 [4,32–5,98]	0,091
	после	5,30 [4,23–9,73]	6,67 [5,38–8,62]	0,242
	p	0,002	0,011	–
Мочевая кислота, мкмоль/л, M ± SD [95% ДИ]	до	501,3 ± 151,8 [430,3– 572,4]	420,50 ± 102,17 [372,7– 468,3]	0,114
	после	593,3 ± 120,54 [536,9– 649,7]	470,7 ± 140,52 [404,9– 536,5]	0,005
	p	0,025	0,089	–
K ⁺ , ммоль/л, Me [Q1–Q3]	до	4,05 [4,00–4,22]	4,30 [4,1–4,65]	0,054
	после	4,40 [4,10–4,65]	4,50 [4,15–4,7]	0,620
	p	0,043	0,389	–
Эритроциты, 10 ¹² /л, Me [Q1–Q3]	до	4,82 [4,33–5,41]	4,96 [4,64–5,39]	0,698
	после	5,02 [4,56–5,47]	5,03 [4,60–5,32]	0,799
	p	0,001	0,981	–
Гемоглобин, г/л, Me [Q1–Q3]	до	144,50 [137,5–155,8]	150,0 [139,8–162,8]	0,547
	после	148,50 [137,8–64,25]	145,50 [141,05–167,3]	0,947
	p	0,001	0,616	–
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me [Q1–Q3]	до	199,50 [174,8–251,8]	196,50 [168,0–220,3]	0,445
	после	212,50 [168,8–267,3]	188,50 [167,5–212,3]	0,127
	p	0,528	0,061	–
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч, Me [Q1–Q3]	до	10,0 [7,0–20,0]	18,0 [12,75–26,25]	0,068
	после	11,50 [8,0–17,0]	18,0 [10,75–23,25]	0,060
	p	0,717	0,534	–

Таблица 3. Показатели биоимпедансометрии и непрямой калориметрии у больных морбидным ожирением до лечения и через 14 дней после начала терапии

Table 3. Bioimpedance analysis and indirect calorimetry parameters in patients with morbid obesity before treatment and 14 days after the start of therapy

Показатели	Динамика	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 20)	p
Жировая масса, кг, M ± SD [95% ДИ]	до	79,2 ± 5,3 [76,7–81,7]	72,6 ± 18,0 [64,2–81,1]	0,052
	после	76,3 ± 4,9 [74,0–78,6]	68,6 ± 17,8 [60,3–77,0]	0,012
	p	< 0,001	< 0,001	–
Процент жировой ткани, Me [Q1–Q3]	до	52,1 [50,6–55,1]	49,7 [44,1–53,0]	0,183
	после	53,5 [51,3–55,8]	45,6 [41,1–53,1]	0,012
	p	0,127	0,097	–
Тошная масса, кг, M ± SD [95% ДИ]	до	78,7 ± 13,3 [72,5–84,9]	72,8 ± 15,4 [65,6–80,0]	0,157
	после	72,3 ± 11,6 [66,8–77,7]	68,8 ± 12,6 [62,9–74,7]	0,429
	p	< 0,001	< 0,001	–
Процент тощей массы, Me [Q1–Q3]	до	47,9 [44,9–49,9]	49,5 [46,6–54,7]	0,383
	после	46,1 [44,2–48,7]	46,5 [42,8–50,4]	0,841
	p	< 0,001	0,006	–
Мышечная масса, кг, Me [Q1–Q3]	до	43,2 [37,4–49,1]	36,9 [34,4–40,9]	0,069
	после	39,8 [35,4–45,0]	34,9 [32,9–38,3]	0,027
	p	< 0,001	< 0,001	–

Показатели	Динамика	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 20)	p
Процент мышечной массы, Me [Q1–Q3]	до	27,7 [26,3–29,1]	26,6 [25,3–28,7]	0,192
	после	23,3 [21,0–25,2]	26,2 [24,0–28,4]	0,009
	p	< 0,001	0,261	–
Общая жидкость, кг, M ± SD [95% ДИ]	до	58,5 ± 9,7 [53,9–63,0]	54,2 ± 11,4 [48,9–59,6]	0,192
	после	53,8 ± 8,9 [49,7–58,0]	49,9 ± 9,0 [45,7–54,1]	0,165
	p	< 0,001	< 0,001	–
Основной обмен, Me [Q1–Q3]	до	2055 [1722–2312]	2071 [1837–2885]	0,265
	после	1804 [1652–2141]	2314 [1939–2760]	0,001
	p	0,021	0,261	–

значимое уменьшение процента мышечной ткани и тенденция к снижению основного обмена, чего не зафиксировано в группе, получавшей ИГГТ ($p > 0,05$). Интересно отметить, что у пациентов, которые помимо ВБД также прошли курс ИГГТ, установлено увеличение показателей основного обмена (табл. 3).

На фоне терапии не было выявлено нежелательных явлений в виде объективного или субъективного ухудшения самочувствия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало эффективность ВБД в сочетании с ИГГТ, что отражалось в виде значимого снижения уровней глюкозы крови, мочевой кислоты у пациентов, получавших ИГГТ, по сравнению с показателями лиц, которым была назначена только ВБД. Кроме того, отмечено более интенсивное снижение процента ЖТ и сохранения процента мышечной массы. Несмотря на отсутствие различий между группами по таким параметрам, как ИМТ, уровни систолического и диастолического АД, а также ЧСС, наблюдалась тенденция к более низким показателям в группе, где применялись ВБД и ИГГТ, по сравнению с группой с изолированной ВБД, а отсутствие статистически значимых различий может быть связано с небольшим размером анализируемой выборки. В целом полученные результаты согласуются с данными других авторов [11, 13], анализирующих лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с различными заболеваниями, получающими ИГГТ.

ИГГТ могут положительно воздействовать на деформируемость эритроцитов, что облегчает их прохождение через капилляры и доставку кислорода к тканям, стимулировать биогенез митохондрий (образование новых митохондрий) в клетках мышц и других тканей. Это увеличивает способность клеток производить энергию аденозинтрифосфата (АТФ) в условиях недостатка кислорода, что может обуславливать увеличение показателей основного обмена.

В результате применения ИГГТ отмечается рост активности ферментов, участвующих в окислительном фосфорилировании, процессе производства АТФ в митохондриях, и улучшение способности клеток извлекать и использовать кислород из крови.

ИГГТ стимулируют образование новых кровеносных сосудов (ангиогенез) в тканях, что повышает их кровоснабжение, улучшает способность сосудов расширяться и сужаться в ответ на изменения в потребностях тканей в кислороде, а это немаловажно для пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [16].

Активация симпатической нервной системы в ответ на гипоксический стресс может активизировать выработку катехоламинов, которые оказывают влияние на метаболизм, а повторное воздействие гипоксии повышает устойчивость организма к стрессу.

Применение ИГГТ представляет собой перспективный метод, позволяющий оказывать положительное влияние на здоровье. Несомненно, необходима индивидуализация протокола ИГГТ с учетом возраста, состояния здоровья, уровня физической подготовки и целей тренировки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление ИГГТ к ВБД в курс терапии пациентов с морбидным ожирением безопасно и способствует более выраженному снижению уровня глюкозы крови при отсутствии значимого увеличения концентраций мочевой кислоты по сравнению с изолированной ВБД, а также уменьшению процента жировой ткани, менее выраженному снижению мышечной массы и увеличению основного обмена. Однако необходимы дополнительные исследования для уточнения механизмов действия и определения оптимальных протоколов применения ИГГТ. Требуется проведение дальнейших рандомизированных исследований с целью подтверждения полученных результатов и включения ИГГТ в курс терапии пациентов с морбидным ожирением.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Залетова Т.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Зайнудинов З.М. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Феофанова Т.Б. — сбор и обработка материала, написание текста; Монисов Ф.М. — статистическая обработка данных, написание и редактирование текста статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Zaletova, T.S. — study concept and design, data collection and processing, statistical analysis, manuscript writing; Zainudinov, Z.M. — study concept and design, manuscript editing, approving the manuscript for publication; Feofanova, T.B. — data collection and processing, manuscript writing; Monisov, F.M. — statistical analysis, manuscript writing and editing.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Публикация подготовлена в рамках выполнения фундаментальной научно-исследовательской работы ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» № FGMF-2022-0005.

The study publication was prepared as part of the implementation of fundamental research work No. FGMF-2022-0005 by the Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (протокол № 3 от 15.04.2021 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

The study protocol was approved by the ethics committee of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (protocol No. 3 dated April 15, 2021). All patients signed informed consent to participate in the study.

Об авторах / About the authors

Залетова Татьяна Сергеевна / Zaletova, T.S. — заведующая дневным стационаром ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». eLIBRARY.RU SPIN: 6492-1290. <https://orcid.org/0000-0002-3492-1778>. E-mail: dr@zaletova.ru

Зайнудинов Зайнудин Мусаевич / Zainudinov, Z.M. — главный врач ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». eLIBRARY.RU SPIN: 8913-0269. <https://orcid.org/0000-0002-4367-2232>. E-mail: zain_z@mail.ru

Феофанова Татьяна Борисовна / Feofanova, T.B. — к. м. н., научный сотрудник отделения персонализированной диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». eLIBRARY.RU SPIN: 5705-5495. <https://orcid.org/0000-0002-2349-2218>. E-mail: dr-tanya@yandex.ru

Монисов Филипп Михайлович / Monisov, F.M. — соискатель кандидатской степени ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; врач-ординатор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». eLIBRARY.RU SPIN: 6098-8469. <https://orcid.org/0000-0002-9650-3758>. E-mail: dr.monisov@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sørensen T.I.A., Martinez A.R., Jørgensen T.S.H. Epidemiology of obesity. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2022;274:3–27. DOI:10.1007/164_2022_581
- Anthony S.R., Tranter M. Metabolically stressed adipocytes: mediators of cardioprotection via extracellular vesicle-mediated transport of oxidatively damaged mitochondria. *ExRNA.* 2022;4:3. DOI: 10.21037/exrna-21-31
- Huang Y.C., Huang J.C., Lin C.I., Chien H.H. et al. Comparison of innovative and traditional cardiometabolic indices in estimating atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults. *Diagnostics.* 2021;11(4):603. DOI: 10.3390/diagnostics11040603
- Dikaoui P., Björck L., Adiels M., Lundberg C.E. et al. Obesity, overweight and risk for cardiovascular disease and mortality in young women. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021;28(12):1351–9. DOI:10.1177/2047487320908983
- Lempeis I.G., van Meijel R.L.J., Manolopoulos K.N., Goossens G.H. Oxygenation of adipose tissue: a human perspective. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2020;228(1):e13298. DOI: 10.1111/apha.13298
- Wang R., Sun Q., Wu X., Zhang Y. et al. Hypoxia as a double-edged sword to combat obesity and comorbidities. *Cells.* 2022;11(23):3735. DOI: 10.3390/cells11233735
- van Hulst V., van Meijel R.L., Goossens G.H. The impact of hypoxia exposure on glucose homeostasis in metabolically compromised humans: a systematic review. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2021;22(2):471–83 DOI: 10.1007/s11154-021-09654-0
- Neubauer J.A. Invited review: physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2001;90(4):1593–9. DOI: 10.1152/jappl.2001.90.4.1593
- Ельчанинова С.А., Кореньяк Н.А., Павловская Л.И., Смагина И.В. и др. Вазкулярный эндотелиальный фактор роста и основной фактор роста фибробластов в периферической крови: влияние интервальной гипоксической гипоксии. *Физиология человека.* 2004;30(6):93–5. El'chaniyova S.A., Korenyak N.A., Pavlovskaya L.I., Smagina I.V. et al. The effect of interval hypoxic hypoxia on the vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor concentrations in the peripheral blood. *Human Physiology.* 2004;30(6):93–5. (in Russian)
- Abebe M.S., Asres K., Bekuretsion Y., Abebe A. et al. Sub-chronic toxicity of ethanol leaf extract of *Syzygium guineense* on the biochemical parameters and histopathology of liver and kidney in the rats. *Toxicol. Rep.* 2021;8:822–8. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.03.032
- Susta D., Dudnik E., Glazachev O.S. A programme based on repeated hypoxia-hyperoxia exposure and light exercise enhances performance in athletes with overtraining syndrome: a pilot study. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2017;37(3):276–81. DOI: 10.1111/cpf.12296
- Glazachev O.S., Kryzhanovskaya S.Y., Zapara M.A., Dudnik E.N. et al. Safety and efficacy of intermittent hypoxia conditioning as a new rehabilitation/ secondary prevention strategy for patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Cardiol. Rev.* 2021;17(6):e051121193317. DOI: 10.2174/1573403X17666210514005235
- Behrendt T., Bielitzki R., Behrens M., Herold F. et al. Effects of intermittent hypoxia-hyperoxia on performance- and health-related outcomes in humans: a systematic review. *Sports Med. Open.* 2022;8(1):70. DOI: 10.1186/s40798-022-00450-x
- Bestavashvili A.A., Glazachev O.S., Bestavashvili A.A., Dhif I. et al. The effects of intermittent hypoxic-hyperoxic exposures on lipid profile and inflammation in patients with metabolic syndrome. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:700826. DOI: 10.3389/fcvm.2021.700826
- Bestavashvili A., Glazachev O., Bestavashvili A., Suvorov A. et al. Intermittent hypoxic-hyperoxic exposures effects in patients with metabolic syndrome: correction of cardiovascular and metabolic profile. *Biomedicines.* 2022;10(3):566. DOI: 10.3390/biomedicines10030566
- Dudnik E., Zagaynaya E., Glazachev O.S., Susta D. Intermittent hypoxia-hyperoxia conditioning improves cardiorespiratory fitness in older comorbid cardiac outpatients without hematological changes: a randomized controlled trial. *High Alt. Med. Biol.* 2018;19(4):339–43. DOI: 10.1089/ham.2018.0014
- Wang R., Liu D., Wang X., Xiao W. et al. The effect of 'sleep high and train low' on weight loss in overweight Chinese adolescents: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:250. DOI: 10.1186/1745-6215-15-250

Поступила / Received: 23.01.2025

Принята к публикации / Accepted: 01.05.2025

Определение связи ангиопэтин-подобных белков с характером метаболических нарушений при псориатическом артрите

Н.Б. Головина¹, В.А. Александров^{1, 2}, Л.Н. Шилова¹, А.В. Александров^{1, 2} ✉, Р.А. Грехов², Н.В. Александрова²

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Волгоград

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»; Россия, г. Волгоград

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить распространенность метаболического синдрома (МС) у пациентов с псориатическим артритом (ПсА) и определить связи сывороточных ангиопэтин-подобных белков (АПБ) различных типов с характером метаболических нарушений при данном заболевании.

Дизайн. Одноцентровое поперечное клиническое исследование.

Материалы и методы. Обследованы 45 пациентов старше 18 лет с ПсА (25 женщин и 20 мужчин; средний возраст — $47,5 \pm 12,2$ года; длительность заболевания — $7,9 \pm 6,2$ года), преимущественно с высокой (индекс DAS (Disease Activity Score) $> 3,7$) активностью заболевания (67%). Наличие псориаза подтверждено в 100% случаев, ожирение различной степени выраженности диагностировано у 17 человек. Стандартное клинико-лабораторное обследование всех участников было дополнено определением сывороточных АПБ 3, 4 и 6 типов методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Однофакторный дисперсионный анализ не выявил связи между активностью ПсА и уровнями АПБ. МС согласно критериям Международной диабетической федерации (IDF, 2006) диагностирован у 27 (60%) пациентов с ПсА. Межгрупповое сравнение показателей АПБ различных типов продемонстрировало увеличение уровня АПБ 6 типа при наличии МС ($p = 0,018$). Артериальная гипертензия ассоциировалась с высокими уровнями АПБ 6 типа у пациентов с ПсА при наличии МС. Содержание АПБ 3 и 6 типов у пациентов с ожирением было существенно выше, чем у лиц с избыточной массой тела ($p = 0,002$) и у больных ПсА без ожирения ($p = 0,024$).

Заключение. Концентрации сывороточных АПБ 3, 4 и 6 типов изменяются в соответствии с различными метаболическими фенотипами ПсА. АПБ 3 и 6 типов могут использоваться в качестве диагностических маркеров метаболических нарушений у больных ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит, ангиопэтин-подобные белки, метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Головина Н.Б., Александров В.А., Шилова Л.Н., Александров А.В., Грехов Р.А., Александрова Н.В. Определение связи ангиопэтин-подобных белков с характером метаболических нарушений при псориатическом артрите. Доктор.Ру. 2025;24(4):58–63. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-58-63

Determination of the Association of Angiopoietin-Like Proteins with the Nature of Metabolic Abnormalities in Psoriatic Arthritis

N.B. Golovina¹, V.A. Aleksandrov^{1, 2}, L.N. Shilova¹, A.V. Aleksandrov^{1, 2} ✉, R.A. Grekhov², N.V. Aleksandrova²

¹ Volgograd State Medical University; Volgograd, Russian Federation

² Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the prevalence of metabolic syndrome (MS) in patients with psoriatic arthritis (PsA) and to determine the associations of serum angiopoietin-like proteins (Angptl) of different types with the characteristics of metabolic disorders in this disease.

Design. Single-center cross-sectional clinical study.

Materials and methods. Forty-five patients older than 18 years with PsA (25 women and 20 men; mean age 47.5 ± 12.2 years; disease duration 7.9 ± 6.2 years) with predominantly high (DAS (Disease Activity Score) > 3.7) disease activity (67%) were examined. The presence of psoriasis was confirmed in 100% of cases, obesity of various severity was diagnosed in 17 people. Standard clinical and laboratory examination of all participants was supplemented by determination of serum Angptl of types 3, 4 and 6 by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. One-factor analysis of variance revealed no association between PsA activity and Angptl levels. MS according to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF, 2006) was diagnosed in 27 (60%) patients with PsA. Intergroup comparison of Angptl indices of different types demonstrated an increased level of Angptl type 6 in the presence of MS ($p = 0.018$). Arterial hypertension was associated with high levels of type 6 Angptl in patients with PsA in the presence of MS. The content of Angptl types 3 and 6 was significantly higher in obese patients than in overweight patients ($p = 0.002$) and in PsA patients without obesity ($p = 0.024$).

Conclusion. Concentrations of serum Angptl types 3, 4 and 6 vary according to different metabolic phenotypes of PsA. Angptl types 3 and 6 can be used as diagnostic markers of metabolic disorders in PsA patients.

Keywords: psoriatic arthritis, angiopoietin-like proteins, metabolic syndrome, obesity, arterial hypertension.

For citation: Golovina N.B., Aleksandrov V.A., Shilova L.N., Aleksandrov A.V., Grekhov R.A., Aleksandrova N.V. Determination of the association of angiopoietin-like proteins with the nature of metabolic abnormalities in psoriatic arthritis. Doctor.Ru. 2025;24(4):58–63. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-58-63

✉ Александров Андрей Вячеславович / Aleksandrov, A.V. — E-mail: imlab@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Псориазический артрит (ПсА) — хроническое иммуновоспалительное заболевание, связанное с псориазом (ПсО), относящееся к группе спондилоартритов и имеющее разнообразные внесуставные проявления. ПсА свойственен широкий спектр сопутствующих заболеваний, включая метаболический синдром (МС), сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольную жировую болезнь печени, депрессию, остеопороз. Существует тесная связь между повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ПсА и наличием кардиометаболических факторов риска, таких как хроническое системное воспаление, ожирение, высокий уровень артериального давления (АД), гиперлипидемия и диабет [1, 2]. Более того, распространенность МС, описываемого как совокупность перечисленных факторов риска, также существенно выше при ПсА [3]. Примечательно, что даже по сравнению с ревматоидным артритом ПсА ассоциируется с более высокими показателями ожирения, сахарного диабета и гипертриглицеридемии [4].

МС становится все более важной проблемой мирового здравоохранения, так как протекает преимущественно бессимптомно, но существенно влияет на общее состояние здоровья. По данным систематического обзора литературы, проведенного A. Urruticoechea-Arana и соавт. в 2022 году, распространенность МС у пациентов с ПсА колебалась от 23,5 до 62,9% в зависимости от метода классификации (наиболее часто использовался метод Национальной образовательной программы по холестерину, NCEP ATP III). В когорте испанского исследования сердечно-сосудистых заболеваний в ревматологии (CARMA) МС у пациентов с ПсА был выявлен в 30,6% случаев, причем его наиболее распространенными компонентами были гипертония (66,8%), гиперлипидемия (42,6%) и гипертриглицеридемия (30,6%) [5]. Более частое развитие МС у больных ПсА ассоциируется с наличием структурных изменений позвоночника [6] и ПсО [7, 8].

Изучение механизмов МС в значительной степени связывают с достижениями в области метаболического фенотипирования [8, 9]. Патогенез МС включает окислительный стресс, который запускает комплексные реакции на стресс через различные компенсаторные метаболические модуляторы, такие как митокины и гепатокины [10]. Ключевые регуляторы патогенеза МС, гепатокины относительно недавно стали рассматриваться в роли потенциальных биомаркеров и терапевтических мишеней [11]. Имеются сведения, указывающие на ведущую роль ангиопозитин-подобных белков (АППБ), относящихся к гепатокинам, в регуляции как физиологических, так и многих патофизиологических процессов, что делает АППБ различных типов привлекательными целевыми маркерами для изучения кардиометаболических осложнений целого ряда ревматических заболеваний [12, 13].

АППБ 3 типа, который в основном экспрессируется в печени, участвует в метаболизме липопротеинов, богатых триглицеридами, путем ингибирования активности липопротеинлипазы [14]. Повышенный уровень данного белка является предиктором развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. АППБ 4 типа вырабатывается в жировых тканях и печени, участвует в метаболизме липидов и глюкозы, а также в регуляции метаболизма жиров. Этот белок обладает провоспалительным действием и играет важную роль в регуляции воспаления и апоптоза. АППБ 6 типа обладает потенциалом повышать чувствительность к инсулину, увеличивать расход энергии и защищать от алиментарного ожирения. Несмотря на его благотворное

влияние на метаболические профили, клинические исследования последовательно демонстрируют парадоксальную регуляцию циркулирующего АППБ 6 типа у пациентов с метаболическими нарушениями. Предположительно, он может считаться маркером компенсаторного механизма против метаболического стресса [10].

Цель исследования — оценить распространенность МС у пациентов с ПсА и определить связи сывороточных АППБ различных типов с характером метаболических нарушений при данном заболевании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено поперечное наблюдательное исследование в выборке пациентов с ПсА старше 18 лет, проходивших стационарное лечение в ревматологическом отделении ГУЗ «ГКБСМП № 25» (г. Волгоград) и дополнительное обследование в ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» в период с ноября 2022 года по сентябрь 2024 года. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» (протокол № 1 от 29.04.2021).

Демографические и клинико-лабораторные данные (после одобрения пациентом участия в исследовании и подписания формы информированного согласия) были собраны у 45 больных ПсА. Диагноз ПсА устанавливался в соответствии с критериями CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006). В исследование не включались пациенты, имеющие онкологические заболевания, хроническую болезнь почек С4 и С5 стадий, беременность.

Для оценки активности ПсА был использован индекс DAS (Disease Activity Score). Расчет проводился по следующему алгоритму:

$$DAS = 0,54 \times \sqrt{(\text{МИР})} + 0,065 \times (\text{ЧПС}) + 0,330 \times \ln(\text{СОЗ по Вестергрену}) + 0,0072 \times (\text{ОЗП}),$$

где МИР — модифицированный индекс Ричи, ЧПС — число припухших суставов из 66, ОЗП — общая оценка активности заболевания пациентом по визуально-аналоговой шкале (в мм).

Применялись пороговые значения DAS: умеренная активность ПсА — $DAS > 2,4$, высокая активность — $DAS > 3,7$.

Для выявления МС использовались критерии Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) 2006 года, согласно которым наличие МС диагностировали у женщин с талией > 80 см и у мужчин с талией > 94 см при наличии еще как минимум двух признаков: уровень глюкозы в крови $> 5,6$ ммоль/л или сахарный диабет, показатель холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин, концентрация триглицеридов (ТГ) крови $> 1,7$ ммоль/л, а также уровень АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или получение антигипертензивной лекарственной терапии у пациента с гипертонией в анамнезе.

Диагностика ожирения проводилась с использованием данных, полученных при расчете индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле ($\text{вес}/\text{рост}^2$): норма — от 18,5 до 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, избыточная масса тела — от 25 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирение — более 30 $\text{кг}/\text{м}^2$. Наряду с этим у каждого пациента, включенного в исследование, проводились измерение объема талии и определение соотношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), АД на обеих руках (после отдыха в сидячем положении в течение не менее 10 минут) и регистрировалась история сопутствующих заболеваний (гипертонии,

диабета, дислипидемии, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний). Оценка функционального статуса больных ПсА проведена с помощью индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire): минимальные нарушения жизнедеятельности — значения индекса от 0 до 1,0, умеренные — от 1,1 до 2,0, выраженные — от 2,1 до 3,0.

Стандартные методы биохимического исследования крови были использованы для выявления активности аминотрансфераз, уровней ХС, глюкозы (натощак), ТГ. Совместно с общим анализом крови было выполнено определение СОЭ (мм/ч) по методу Вестергрена. Определение уровней АППБ 3, 4 и 6 типов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводили с использованием коммерческих тест-систем производства фирм Bio Vendor (Чехия), RayBiotech (США) и Cloud-Clone Corp. (КНР). Результаты ИФА-тестов учитывали на многоканальном микропланшетном спектрофотометре с вертикальным лучом Multiskan EX (Thermo, Electron Corporation) при длине волны 405 нм.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета программ Statistica 10.0 с предварительной проверкой количественных показателей на нормальность распределения. Непрерывные переменные с нормальным распределением выражались в формате $M \pm SD$, в противоположном случае использовали формат $Me [Q_1; Q_3]$. При анализе различий в двух выборках, подверженных нормальному распределению, использовался t-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении — U-критерий Манна — Уитни. При множественном сравнении независимых групп применяли методы дисперсионного анализа. Предварительный отбор показателей, включенных в многомерный анализ, проводился с использованием корреляционных анализов по Пирсону и Спирмену. Результаты признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 45 пациентов с ПсА, вошедших в исследование, ПсО был подтвержден у всех участников. Ожирение различной степени диагностировано у 17 (37,8%) человек, наличие МС — у 27 (60%) пациентов. Клиническая характеристика больных ПсА представлена в таблице 1.

При распределении пациентов на группы в соответствии с полом установлено, что женщины и мужчины были сопоставимы по возрасту (54 [41; 63] и 43 [36; 50] года соответственно, $p = 0,08$), активности заболевания по DAS (3,63 $\pm$ 0,95 и 4,02 $\pm$ 0,91 балла соответственно, $p = 0,17$), ИМТ (28,0 $\pm$ 5,2 и 28,9 $\pm$ 4,6 кг/м² соответственно, $p = 0,51$), соотношению ОТ/ОБ (0,89 [0,81; 0,90] и 0,9 [0,8; 0,9] соответственно, $p = 0,83$), оценке функционального статуса (индекс HAQ — 1,08 $\pm$ 0,28 и 1,09 $\pm$ 0,26 балла соответственно, $p = 0,96$).

У больных ПсА средний уровень АППБ 3 типа составил 1078 $\pm$ 348 пг/мл, АППБ 4 типа — 386 $\pm$ 173 пг/мл, АППБ 6 типа — 5,62 $\pm$ 3,45 нг/мл. Был выявлен ряд статистически значимых ($p < 0,05$) корреляций уровней АППБ различных типов с рядом клинических и лабораторных показателей: АППБ 3 типа — с ТГ ($r = 0,31$, $p = 0,044$) и СОЭ ($r = 0,29$, $p = 0,049$); АППБ 4 типа — с длительностью заболевания ($r = 0,31$, $p = 0,025$), ИМТ ($r = 0,26$, $p = 0,048$), ТГ ($r = 0,36$, $p = 0,022$), ХС липопротеидов низкой плотности ($r = 0,35$, $p = 0,024$), ХС-ЛПВП ($r = -0,27$, $p = 0,046$) и уровнем мочевой кислоты ($r = 0,58$, $p = 0,001$); АППБ 6 типа — с уровнем глюкозы крови ($r = 0,28$, $p = 0,048$), ХС ($r = 0,26$, $p = 0,049$) и ТГ ($r = 0,33$, $p = 0,029$).

Однофакторный дисперсионный анализ не выявил связи между активностью ПсА и уровнями АППБ ($p > 0,05$). Однако

в группе пациентов с высоким уровнем воспалительной реакции (высокими показателями СОЭ и С-реактивного белка (СРБ), $n = 25$) наблюдались статистически значимые различия в содержании АППБ 3 типа (1216 [1024; 1316] против 954 [758; 1102] пг/мл у больных с низким уровнем воспаления; Kruskal-Wallis test, $p = 0,015$), но не АППБ 4 и 6 типов ($p = 0,38$ и $p = 0,14$ соответственно).

У пациентов с ПсА отмечалось повышение АППБ различных типов, которое в той или иной степени было связано с наличием и выраженностью различных метаболических нарушений (гиперлипидемии, гиперинсулинемии, АГ, ожирения), составляющих клинко-лабораторные проявления МС. Содержание АППБ у пациентов с ПсА в зависимости от наличия или отсутствия МС представлено в таблице 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов ($n = 45$)

Table 1. Clinical characteristics of patients ($n = 45$)

Клинический показатель	Значение
Женский пол, n (%)	25 (55,6)
Возраст, годы, $M \pm SD$	47,5 $\pm$ 12,2
Длительность заболевания, годы, $M \pm SD$	7,9 $\pm$ 6,2
Активность псориатического артрита (ПсА), n (%): низкая ($DAS \leq 2,4$) умеренная ($2,4 < DAS \leq 3,7$) высокая ($DAS > 3,7$)	3 (6,7) 12 (26,7) 30 (66,6)
Рентгеновская стадия ПсА, n (%): I II III	5 (11,1) 33 (73,3) 7 (15,6)
Функциональный класс, n (%): I II III	3 (6,7) 38 (84,4) 4 (8,9)
Индекс массы тела, кг/м ² , $M \pm SD$	28,4 $\pm$ 4,9
Курение, n (%)	5 (11,1)
Сахарный диабет, n (%)	4 (8,9)
Гипертония, n (%)	19 (42,2)
Индекс HAQ, баллы, $M \pm SD$	1,08 $\pm$ 0,27

Таблица 2. Содержание ангиопоэтин-подобных белков (АППБ) 3, 4 и 6 типов у пациентов с псориатическим артритом в зависимости от наличия метаболического синдрома (МС), пг/мл
Table 2. Content of angiopoietin-like proteins types 3, 4 and 6 in patients with psoriatic arthritis depending on the presence of metabolic syndrome, pg/ml

Показатели	Пациенты с МС ($n = 27$)	Пациенты без МС ($n = 18$)
АППБ 3 типа, $M \pm SD$	1113 $\pm$ 372	1024 $\pm$ 311
АППБ 4 типа, $M \pm SD$	402 $\pm$ 188	362 $\pm$ 149
АППБ 6 типа, $Me [Q_1; Q_3]$	5,45 [4,1; 6,9]	4,04 [3,5; 4,6]*

* $p < 0,05$.

Сравнение показателей АППБ различных типов у пациентов с/без МС продемонстрировало увеличение уровня АППБ 6 типа при наличии МС ($p = 0,018$) и не выявило различий в содержании АППБ 3 и 4 типов ($p > 0,05$).

Для описания связи АППБ различных типов с переменными, характеризующими МС, была проведена оценка коэффициентов уравнения нелинейной зависимости. Установлено, что наиболее значимый вклад в вариацию АППБ у пациентов с ПсА вносил уровень ТГ крови, продемонстрировав степенной характер зависимости для АППБ 3 типа ($p = 0,04$), АППБ 4 типа ($p = 0,044$) и АППБ 6 типа ($p = 0,037$).

Влияние некоторых составляющих МС на уровень сыровоточных АППБ у больных ПсА рассмотрено нами при выполнении дисперсионного анализа.

Было проведено межгрупповое сравнение уровней АППБ у пациентов с/без АГ. Результаты представлены в *таблице 3*.

Показатели АППБ 3 и 4 типов значимо не различались в группах пациентов с ПсА, имеющих и не имеющих АГ ($p > 0,05$), но было отчетливо показано существенное увеличение уровня АППБ 6 типа при наличии АГ ($p = 0,015$). Кроме того, у пациентов, принимавших статины ($n = 6$), наблюдалось увеличение уровня АППБ 3 типа (1468 [1324; 1587] против 1084 [868; 1220] пг/мл, $p = 0,03$).

Ожирение различной степени было установлено у 17 (37,8%) больных ПсА. Содержание АППБ 3 и 6 типов у пациентов с ожирением было существенно выше, чем у лиц с избыточной массой тела и у больных ПсА без ожирения ($p = 0,002$ и $p = 0,024$ соответственно), уровни АППБ 4 типа не имели межгрупповых различий ($p > 0,05$). Результаты представлены в *таблице 4*.

Таблица 3. Содержание ангиопоэтин-подобных белков (АППБ) 3, 4 и 6 типов у пациентов с псориатическим артритом в зависимости от наличия артериальной гипертензии, пг/мл

Table 3. Content of angiopoietin-like proteins types 3, 4 and 6 in patients with psoriatic arthritis depending on the presence of arterial hypertension, pg/ml

Показатели	Пациенты с артериальной гипертензией (n = 19)	Пациенты без артериальной гипертензии (n = 26)
АППБ 3 типа, М ± SD	1103 ± 319	1059 ± 372
АППБ 4 типа, М ± SD	436 ± 210	349 ± 133
АППБ 6 типа, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	5,64 [4,3; 7,0]	4,03 [3,6; 6,0]*

* $p < 0,05$.

Таблица 4. Содержание ангиопоэтин-подобных белков (АППБ) 3, 4 и 6 типов у пациентов с псориатическим артритом в зависимости от наличия ожирения, пг/мл

Table 4. Content of angiopoietin-like proteins types 3, 4 and 6 in patients with psoriatic arthritis depending on the presence of obesity, pg/ml

Показатели	Пациенты с ожирением (n = 17)	Пациенты с избыточной массой тела (n = 14)	Пациенты с нормальной массой тела (n = 14)
АППБ 3 типа, М ± SD	1276 ± 292*	1074 ± 313	840 ± 306
АППБ 4 типа, М ± SD	414 ± 215	396 ± 156	341 ± 128
АППБ 6 типа, М ± SD	5,6 ± 1,7*	7,2 ± 5,3	4,1 ± 1,7

* $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки активности ПсА у обследованных пациентов применялся индекс DAS, так как в ряде случаев участникам исследования не проводилось определение СРБ в сыворотке крови. Однако при возможности использования и других индексов для определения статуса заболевания у конкретных пациентов (DAPSA, клинического индекса — cDAPSA, DAS28-СРБ) результаты были сопоставимы.

Отсутствие связи между активностью ПсА и уровнями АППБ может свидетельствовать о наличии других значимых факторов влияния на содержание данных белков.

Уровни сыровоточных ангиопоэтин-подобных белков в зависимости от наличия метаболического синдрома

При диагностике МС наиболее популярными и востребованными как в научных исследованиях, так и в практическом здравоохранении являются критерии IDF (2006) и NCEPATRII (2005). Для распределения пациентов с ПсА на группы по наличию/отсутствию МС нами были применены критерии IDF, использование которых в 60% случаев позволило установить диагноз МС.

Ранее было показано, что АППБ 3 и 4 типов, продемонстрировавшие потенциальную роль в качестве прогностических биомаркеров метаболических нарушений, могут выступать как независимые предикторы МС [15]. Отмечалось также, что АППБ 6 типа, имеющий потенциал независимого предиктора впервые возникшего МС, может быть полезен при скрининге и прогнозировании высокого риска метаболических нарушений [16].

Выполненное межгрупповое сравнение пациентов с ПсА с/без МС при наличии МС продемонстрировало только увеличение уровня АППБ 6 типа ($p = 0,018$) и не выявило различий в содержании других типов АППБ.

В проведенном ранее общепопуляционном исследовании установлено, что повышенный уровень сыровоточного АППБ 6 типа предшествовал развитию МС и его компонентов (включая низкий уровень ЛПВП, высокие уровни ТГ и глюкозы, которые имеют независимое прогностическое значение для МС), а использование показателей АППБ 6 типа в дополнение к обычным лабораторным диагностическим тестам позволило значительно улучшить прогнозирование впервые выявленного МС [16].

Уровни сыровоточных ангиопоэтин-подобных белков в зависимости от наличия артериальной гипертензии

АГ, являясь важным компонентом МС, диагностируется у больных ПсА в 25–49% случаев, причем даже чаще,

чем у лиц только с ПсО (29 против 18%, отношение шансов = 1,7) [17] или же у пациентов с ревматоидным артритом (19,9 против 18,6%) [2].

Наличие АГ было зафиксировано у 19 (42,2%) обследованных лиц. Показатели АППБ 3 и 4 типов не ассоциировались с АГ у больных ПсА, хотя об участии данных белков в регуляции кровяного давления известно [18, 19].

Существенное увеличение уровня АППБ 6 типа у больных ПсА при наличии АГ ($p = 0,015$) и обнаруженная связь циркулирующего АППБ 6 типа с гипертензией в контексте МС ($p = 0,044$) могут быть использованы в новых терапевтических стратегиях для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний при ПсА. Интересной находкой стало обнаружение факта высоких показателей АППБ 3 типа у пациентов с ПсА, принимавших статины ($p = 0,03$), но малочисленность группы ($n = 6$) и отсутствие полных данных о классе, дозе и длительности приема данных препаратов не позволяет в настоящее время сделать обобщающие выводы.

Уровни сывороточных ангиопозтин-подобных белков в зависимости от наличия артериальной гипертензии и ожирения

Ожирение различной степени было установлено у 37,8% больных ПсА. Оно является критическим элементом МС при ПсА, так как непосредственно способствует развитию других состояний, составляющих данный синдром (АГ, повышенного уровня липидов, инсулинорезистентности), и оказывает пагубное влияние на прогноз заболевания. Ранее была продемонстрирована связь между ожирением и повышенным риском развития ПсА как у пациентов с ПсО, так и у населения в целом (независимо от других характеристик, таких как возраст или пол) [20].

В настоящее время система АППБ признается важнейшим и всеобъемлющим регулятором функций жировой

ткани [14]. Учитывая сопоставимые патогенетические аспекты ожирения и ПсО, обнаруженное нами повышенное содержание АППБ 3 и 6 типов при наличии ожирения у пациентов с ПсА вне зависимости от активности воспалительного процесса можно выделить как дополнительный фактор, способствующий уточнению патогенеза данных заболеваний. К развитию метаболических нарушений у пациентов с ПсА может приводить гиперсекреция АППБ 3 типа, который способен оказывать конкретное влияние на дисфункцию жировой ткани, сосредоточенной на изыскании возможностей для хранения максимального количества энергии [14, 15]. Полученные результаты также согласуются с концепцией повышения регуляции АППБ 6 типа как компенсаторного механизма против метаболического стресса [16], а сам белок может быть рассмотрен в качестве кандидата на биомаркер МС при ПсА. Понимание механизмов взаимодействия иммунных и метаболических процессов у больных ПсА с разнообразным клиническим фенотипом способствует более четкому определению «мишеней» для возможного применения новых лекарственных препаратов.

Основные ограничения данного исследования: результаты одноцентрового исследования не могут быть обобщены на большую популяцию пациентов с ПсА; поперечный дизайн не позволил изучить изменения АППБ в зависимости от выраженности МС с течением времени; относительно небольшое количество пациентов с ПсА ограничило возможности проведения анализа в подгруппах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концентрации сывороточных АППБ 3, 4 и 6 типов изменяются у пациентов с ПсА в соответствии с различными метаболическими фенотипами. АППБ 3 и 6 типов могут использоваться в качестве диагностических маркеров метаболических нарушений у больных ПсА.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Головина Н.Б. — поиск и анализ научной литературы, разработка дизайна исследования, отбор и обследование пациентов, работа с историями болезни пациентов, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Александров В.А. — поиск и анализ научной литературы, формирование банка образцов, пробоподготовка, проведение лабораторных исследований, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Шилова Л.Н. — разработка концепции и дизайна исследования, клиническое сопровождение проекта, утверждение рукописи для публикации; Александров А.В. — написание статьи, разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, утверждение окончательного варианта статьи; Грехов Р.А. — клиническое сопровождение проекта, утверждение окончательного варианта статьи; Александрова Н.В. — сбор клинического материала, отбор и обследование пациентов, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Golovina, N.B. — search and analysis of scientific literature, development of study design, selection and examination of patients, work with patient case histories, analysis and interpretation of data, writing the manuscript; Aleksandrov, V.A. — search and analysis of scientific literature, formation of sample bank, sample preparation, laboratory tests, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, writing the manuscript; Shilova, L.N. — development of the concept and design of the study, clinical support of the project, approval of the manuscript for publication; Aleksandrov, A.V. — article writing, study design, data analysis and interpretation, statistical processing of data, approval of the final version of the article; Grekhov, R.A. — clinical support of the project, approval of the final version of the article; Aleksandrova, N.V. — collection of clinical material, selection and examination of patients, review of publications on the topic of the article, review of critical content.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
The authors declare that they received no external funding for this study.

Этическое утверждение / Ethics approval

Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского» (протокол № 1 от 29.04.2021). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

The study protocol was approved by the local ethics committee of the Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky (protocol No. 1 of 04.29.2021). All patients signed voluntary informed consent to participate in the study.

Об авторах / About the authors

Головина Наталия Борисовна / Golovina, N.B. — аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 1111-3060. E-mail: natalya.golovina2016@yandex.ru

Александров Владислав Андреевич / Aleksandrov, V.A. — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России; младший научный сотрудник ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского». eLIBRARY.RU SPIN: 8754-4898. <http://orcid.org/0000-0002-4500-7172>. E-mail: alexandrow666@mail.ru

Шилова Людмила Николаевна / Shilova, L.N. — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4950-2391. <https://orcid.org/0000-0002-0438-8554>. E-mail: ludshilova@mail.ru

Александров Андрей Вячеславович / Aleksandrov, A.V. — д. м. н., доцент, заведующий лабораторией ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского»; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4755-0940. <http://orcid.org/0000-0002-0686-4067>. E-mail: imlab@mail.ru

Грехов Ростислав Александрович / Grekhov, R.A. — д. м. н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского». eLIBRARY.RU SPIN: 4322-6456. <https://orcid.org/0000-0002-7928-5728>. E-mail: rustystalingrad@gmail.com

Александрова Нинель Владимировна / Aleksandrova, N.V. — к. м. н., старший научный сотрудник ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского». eLIBRARY.RU SPIN: 1018-3699. <http://orcid.org/0000-0002-8124-4239>. E-mail: nynel68@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Переверзина Н.О., Круглова Л.С., Коротаева Т.В., Лила А.М. Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориатического артрита. Часть 2. Современная ревматология. 2022;16(2):26–33. Pereverzina N.O., Kruglova L.S., Korotaeva T.V., Lila A.M. Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 2. Modern Rheumatology Journal. 2022;16(2):26–33. (in Russian). DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-26-33
2. Radner H., Lesperance T., Accortt N.A., Solomon D.H. Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2017;69(10):1510–8. DOI: 10.1002/acr.23171
3. Atzeni F., Gerrata E., Francesco Masala I., Bongiovanni S. et al. Psoriatic arthritis and metabolic syndrome: is there a role for disease modifying anti-rheumatic drugs? Front. Med. (Lausanne). 2021;8:735150. DOI: 10.3389/fmed.2021.735150
4. Labitigan M., Bahçe-Altuntas A., Kremer J.M., Reed G. et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2014;66(4):600–7. DOI: 10.1002/acr.22185
5. Urruticoechea-Arana A., Castañeda S., Otón T., Benavent D. et al. Prevalence of metabolic syndrome in psoriatic arthritis: systematic literature review and results from the CARMA cohort. J. Clin. Rheumatol. 2022;28(2):e388–96. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001738
6. Petcharat C., Srinonprasert V., Chiowchanwisawakit P. Association between syndesmophyte and metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. BMC Musculoskelet. Disord. 2021;22(1):367. DOI: 10.1186/s12891-021-04222-8
7. Rodríguez-Zúñiga M.J.M., García-Perdomo H.A. Systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. J. Am. Acad. Dermatol. 2017;77(4):657–66. e8. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.04.1133
8. Кытикова О.Ю., Антонык М.В., Кантур Т.А., Новгородцева Т.П. и др. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):302–12. Kytikova O.Y., Antonyuk M.V., Kantur T.A., Novgorodtseva T.P. et al. Prevalence and biomarkers of metabolic syndrome. Obesity and Metabolism. 2021;18(3):302–12. (in Russian). DOI: 10.14341/omet12704
9. Алферова В.И., Мустафина С.В. Адипоцитокнины сквозь призму метаболических фенотипов человека. Доктор.Ру. 2023;22(4):18–23. Alferova V.I., Mustafina S.V. Adipocytokines through the prism of human metabolic phenotypes. Doctor.Ru. 2023;22(4):18–23. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-18-23
10. Chang J.S., Namkung J. Effects of exercise intervention on mitochondrial stress biomarkers in metabolic syndrome patients: a randomized controlled trial. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021;18(5):2242. DOI: 10.3390/ijerph18052242
11. Esfahani M., Baranchi M., Goodarzi M.T. The implication of hepatokines in metabolic syndrome. Diabetes Metab. Syndr. 2019;13(4):2477–80. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.06.027
12. Masuko K. Angiotensin-like 4: a molecular link between insulin resistance and rheumatoid arthritis. J. Orthop. Res. 2017;35(5):939–43. DOI: 10.1002/jor.23507
13. Aleksandrov A., Aleksandrov V., Shilova L. Study of the role of angiotensin-like protein type 4 in metabolic disorders caused by inflammation in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2020;79(S1):1341. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.4558
14. Bini S., D'Erasmo L., Di Costanzo A., Minicocci I. et al. The interplay between angiotensin-like proteins and adipose tissue: another piece of the relationship between adiposopathy and cardiometabolic diseases? Int. J. Mol. Sci. 2021;22(2):742. DOI: 10.3390/ijms22020742
15. Александров В.А. Метаболический синдром: перспективы использования ангиопоэтин-подобных белков 3-го и 4-го типа для диагностики метаболических нарушений. Медицинский совет. 2023;17(16):68–75. Aleksandrov V.A. Metabolic syndrome: prospects for the use of angiotensin-like proteins type 3 and 4 for the diagnosis of metabolic disorders. Medical Council. 2023;17(16):68–75. (in Russian). DOI: 10.21518/ms2023-303
16. Namkung J., Sohn J.H., Chang J.S., Park S.W. et al. Increased serum angiotensin-like 6 ahead of metabolic syndrome in a prospective cohort study. Diabetes Metab. J. 2019;43(4):521–9. DOI: 10.4093/dmj.2018.0080
17. Queiro R., Lorenzo A., Tejón P., Coto P. et al. Obesity in psoriatic arthritis: comparative prevalence and associated factors. Medicine (Baltimore). 2019;98(28):e16400. DOI: 10.1097/MD.00000000000016400
18. Abu-Farha M., Cherian P., Qaddoumi M.G., Alkhairi I. et al. Increased plasma and adipose tissue levels of ANGPTL8/Betatrophin and ANGPTL4 in people with hypertension. Lipids Health Dis. 2018;17(1):35. DOI: 10.1186/s12944-018-0681-0
19. Arab Sadeghabadi Z., Nourbakhsh M., Alaei M., Nourbakhsh M. et al. Angiotensin-like proteins 2 and 3 in children and adolescents with obesity and their relationship with hypertension and metabolic syndrome. Int. J. Hypertens. 2021;2021:6748515. DOI: 10.1155/2021/6748515
20. Love T.J., Zhu Y., Zhang Y., Wall-Burns L. et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. Ann. Rheum. Dis. 2012;71(8):1273–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201299

Поступила / Received: 07.03.2025

Принята к публикации / Accepted: 10.04.2025

Новая коронавирусная инфекция как фактор нарушений углеводного обмена в отдаленном постковидном периоде

З.З. Хамидуллина¹✉, Д.Ш. Авзалетдинова¹, И.Р. Горбачев², Я.Р. Тимашева¹, Т.В. Моругова¹, К.Р. Хамидуллин³

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Уфа

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

³ ГБУЗ РБ Городская клиническая больница № 21 города Уфа; Россия, г. Уфа

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить частоту и факторы риска нарушений углеводного обмена (НУО) в постковидном периоде.

Дизайн. Ретроспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование методом сплошной выборки включены 1969 пациентов, госпитализированных в госпиталь Клиники БГМУ с подтвержденным диагнозом COVID-19 в период с 16 апреля 2020 г. по 1 января 2021 г. На основании клинико-анамнестических и лабораторных данных пациентов были сформированы две группы исследования. В первую группу вошли 980 человек без НУО — 402 (41,02%) мужчины и 578 (58,98%) женщин, медиана возраста которых составила 54 [43; 63] года. Во вторую группу включены 989 пациентов с впервые выявленной гипергликемией (ВВГ) во время стационарного лечения в острой фазе COVID-19 — 463 (46,8%) мужчины и 526 (53,2%) женщин в возрасте 59 [49; 67] лет. После выписки из стационара у исследованных пациентов анализировались случаи установки диагноза сахарный диабет 2 типа (СД2), нарушенной толерантности к глюкозе, нарушенной гликемии натощак. Построены прогностические модели развития НУО в постковидном периоде.

Результаты. Продолжительность наблюдения в постковидном периоде составила 3,5 года, НУО установлены в 108 (5,5%) случаях, в том числе впервые выявленный СД2 — у 61 (3,1%) пациента и предиабет — у 47 (2,4%) человек. У пациентов с ВВГ в острой фазе COVID-19 определена в 3 раза более высокая, чем у лиц с нормогликемией, распространенность НУО в отдаленном постковидном периоде, в том числе СД2 (4,95 и 1,22% соответственно, $p < 0,0001$) и предиабета (3,24 и 1,53% соответственно, $p < 0,0001$).

С целью выявления факторов риска развития НУО в постковидном периоде изучены исходные клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов. Полученные в ходе сравнения с использованием метода Манна — Уитни и последующего однофакторного логистического анализа достоверные параметры были включены в регрессионную модель многофакторного анализа, где в качестве независимых предикторов НУО определены следующие показатели: возраст, уровень глюкозы венозной плазмы при госпитализации, наличие артериальной гипертензии в анамнезе. Установлено, что у пациентов с нормогликемией факторами риска развития НУО в постковидном периоде являются возраст старше 62 лет, уровень скорости оседания эритроцитов выше 35 мм/ч, индекс коморбидности Чарлсона больше 1 балла и уровень С-реактивного белка более 30 мг/л. У лиц с ВВГ независимыми предикторами НУО оказались уровень глюкозы венозной плазмы натощак выше 8,6 ммоль/л при госпитализации и индекс массы тела (ИМТ) более 29,2 кг/м². Сконструирована модель с максимальной прогностической способностью, включившая оба предиктора, ее чувствительность составила 43,04%, специфичность — 79,37%.

Заключение. ВВГ в остром периоде COVID-19 можно считать своего рода индикатором высокого риска развития СД2 и предиабета в постковидном периоде. Факторами риска НУО в отдаленном постковидном периоде у пациентов с ВВГ являются гипергликемия $> 8,6$ ммоль/л и ИМТ $> 29,22$ кг/м² при госпитализации в острой фазе COVID-19. Исследование долгосрочных эффектов новой коронавирусной инфекции и поиск прогностических маркеров — актуальные задачи здравоохранения, решение которых позволит минимизировать постковидные осложнения и инвалидизацию пациентов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, впервые выявленная гипергликемия, постковидный период, предикторы нарушений углеводного обмена, сахарный диабет 2 типа.

Для цитирования: Хамидуллина З.З., Авзалетдинова Д.Ш., Горбачев И.Р., Тимашева Я.Р., Моругова Т.В., Хамидуллин К.Р. Новая коронавирусная инфекция как фактор нарушений углеводного обмена в отдаленном постковидном периоде. Доктор.Ру. 2025;24(4):64–73. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-64-73

New Coronavirus Infection as a Factor in Increasing Carbohydrate Metabolism in the Late Post-COVID Period

Z.Z. Khamidullina¹✉, D.Sh. Avzaletdinova¹, I.R. Gorbachev², Ya.R. Timasheva¹, T.V. Morugova¹, K.R. Khamidullin³

¹ Bashkir State Medical University; Ufa, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 21 of Ufa; Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the frequency and risk factors of carbohydrate metabolism disorders in the post-COVID period.

Design. The retrospective study.

Materials and methods. The study using the continuous sampling method included 1969 patients hospitalized in the hospital of the Bashkir State Medical University Clinic with a confirmed diagnosis of COVID-19 in the period from April 16, 2020 to January 1, 2021. Based

✉ Хамидуллина Земфира Закиевна / Khamidullina, Z.Z. — E-mail: khamidullina.zemfira@mail.ru

on the clinical, anamnestic and laboratory data of the patients, two study groups were formed. The first group included 980 people without carbohydrate metabolism disorders — 402 (41.02%) men and 578 (58.98%) women, whose median age was 54 [43; 63] years. The second group included 989 patients with newly diagnosed hyperglycemia (NDH) during inpatient treatment in the acute phase of COVID-19 — 463 (46.8%) men and 526 (53.2%) women aged 59 [49; 67] years. After discharge from the hospital, these patients were analyzed for cases of diagnosis of type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and impaired fasting glycemia. Prognostic models for the development of carbohydrate metabolism disorders in the post-COVID period were built.

Results. The observation period in the post-COVID period was 3.5 years, disorders of carbohydrate metabolism were established in 108 (5.5%) cases, including newly diagnosed T2DM in 61 (3.1%) patients and prediabetes in 47 (2.4%) people. In patients with New-Onset hyperglycemia in the acute phase of COVID-19, the prevalence of disorders of carbohydrate metabolism in the remote post-COVID period was 3 times higher than in individuals with normoglycemia, including T2DM (4.95 and 1.22%, respectively, $p < 0.0001$) and prediabetes (3.24 and 1.53%, respectively, $p < 0.0001$). In order to identify risk factors for the development of disorders of carbohydrate metabolism in the post-COVID period the initial clinical, anamnestic and laboratory-instrumental characteristics of patients were studied. The reliable parameters obtained during the comparison using the Mann-Whitney method and subsequent univariate logistic analysis were included in the regression model of multivariate analysis, where the following indicators were defined as independent predictors of carbohydrate metabolism disorders: age, venous plasma glucose level upon hospitalization, and history of arterial hypertension. As a result of the analysis, predictors of the development of carbohydrate metabolism disorders were established separately for patients with normoglycemia and newly diagnosed hyperglycemia in the acute period of COVID-19. It has been established that in patients with normoglycemia, risk factors for the development of disorders of carbohydrate metabolism in the post-COVID period are age over 62 years, erythrocyte sedimentation rate above 35 mm/h, Charlson comorbidity index greater than 1 point and C-reactive protein level greater than 30 mg/L. In individuals with newly diagnosed hyperglycemia, independent predictors were fasting venous plasma glucose level over 8.6 mmol/L upon hospitalization and body mass index (BMI) over 29.2 kg/m². A model with maximum predictive ability was constructed, including both predictors, its sensitivity was 43.04%, specificity — 79.37%.

Conclusion. New-onset hyperglycemia in the acute phase of COVID-19 can be considered as a kind of indicator of high risk of developing T2DM and prediabetes in the post-COVID period. Risk factors for carbohydrate metabolism disorders in the late post-COVID period in patients with new onset hyperglycemia in the acute phase of COVID-19 are hyperglycemia > 8.6 mmol/L and BMI > 29.22 kg/m² upon hospitalization. The study of the long-term effects of the new coronavirus infection and the search for prognostic markers are urgent healthcare tasks, the solution of which will minimize post-COVID complications and disability of patients.

Keywords: new coronavirus infection, newly diagnosed hyperglycemia, post-COVID period, predictors of carbohydrate metabolism disorders, type 2 diabetes mellitus.

For citation: Khamidullina Z.Z., Avzaletdinova D.Sh., Gorbachev I.R., Timasheva Ya.R., Morugova T.V., Khamidullin K.R. New coronavirus infection as a factor in increasing carbohydrate metabolism in the late post-COVID period. Doctor.Ru. 2025;24(4):64–73. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-64-73

ВВЕДЕНИЕ

С момента возникновения пандемия COVID-19 воспринималась в основном как острая вспышка инфекции, в результате которой погибло более 7 млн человек во всем мире¹. Однако после ее окончания COVID-19 оставил еще миллионы людей с различными хроническими, системными и часто инвалидизирующими состояниями, в том числе и с нарушениями углеводного обмена (НУО). В России и в мире наблюдается непрерывный рост распространенности сахарного диабета (СД) после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) [1–11].

На фоне COVID-19 гипергликемия может развиваться впервые, носить временный (симптоматическая транзиторная, стресс-индуцированная, стероид-индуцированная гипергликемия) или постоянный (впервые выявленный СД) характер. Впервые выявленная гипергликемия (ВВГ) может являться результатом декомпенсации ранее не диагностированного СД.

Метаанализ 8 исследований сообщил, что более чем у 14% госпитализированных с COVID-19 пациентов был впервые выявлен диабет [12]. В постковидный период НУО может нивелироваться либо развиваться в СД, при этом причины и патогенез данного состояния требуют дальнейшего изучения [6, 12–15].

Учеными [13] проведен анализ многоцентровых неинтервенционных регистров АКТИВ и АКТИВ 2 реальной клинической практики, которые включили в себя в общей сложности 9364 пациента, перенесших COVID-19 в период с 29 июня 2020 г. по 29 ноября 2020 г. и с 1 января 2020 г. по 30 марта 2021 г. соответственно. Были сформированы три группы

исследования: пациенты без НУО — 6606 (70,5%) человек; больные с ВВГ (включая новые случаи гипергликемии и предсуществующий недиагностированный СД 2 типа, СД2) — 1073 (11,6%) человека; лица с СД2 — 1611 (17,3%) человек. Среди пациентов с ВВГ в постковидном периоде через 12 месяцев СД2 установлен у 1,7%.

В крупном исследовании, проведенном в Англии с участием 47 780 пациентов, развитие СД в постковидном периоде выявлено у 4,9% обследованных в среднем через 140 дней наблюдения [16].

В когорте из 551 пациента, госпитализированного с COVID-19 в Академический центр Фатебенефрателли-Сакко (Италия), СД2 был выявлен у 151 (27%) человека, причем 65 пациентам из них СД2 был поставлен впервые. У 253 из 551 (46%) пациента во время госпитализации отмечено повышение уровня гликемии больше нормальных значений. Среди больных с ВВГ в остром периоде COVID-19 в течение последующих 6 месяцев наблюдения у 2% выявлен СД, у 35% — «стойкая гипергликемия» (предиабет), у остальных 635 пациентов наступила ремиссия: показатели гликемии не превышали нормальных значений [17].

S.J. Cromer и соавт. (2022) провели ретроспективный анализ на основании электронных медицинских карт 1902 пациентов, поступивших с COVID-19 в одну из крупнейших больниц Бостона (США) в период с 1 марта 2020 г. по 27 сентября 2020 г. По результатам исследования, СД был установлен в анамнезе у 31,2%, а у 13% он возник впервые. При медиане наблюдения 323 [205; 385] дня у 36 (56,3%) из 64 выживших пациентов диагноз впервые возникший диабет, установленный в остром периоде COVID-19, имел постоянный характер,

¹ World Health Organization. COVID-19 epidemiological update — 24 December 2024. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---24-december-2024> (дата обращения — 07.02.2025).

а у 26 (40,6%) человек отменен либо реклассифицирован как предиабет [7].

Учеными из Индии M.S. Kuchau и соавт. (2020) описаны три клинических случая с манифестацией СД и развитием диабетического кетоацидоза (ДКА) у пациентов с острым COVID-19 в возрасте 30, 60 и 34 лет. Клиническое наблюдение велось до 14 недель, выполненные исследования включали в том числе определение антител к декарбоксилазе-65 глутаминовой кислоты — их уровни были в пределах референсных значений. В период стационарного лечения пациентам проводили инсулинотерапию, и после выписки больные продолжали вводить инсулин амбулаторно. В динамике амбулаторного наблюдения на 6-й неделе в связи со снижением потребности в инсулине пациенты были переведены на пероральные формы сахароснижающих препаратов (метформин 1000 мг или метформин 500 мг/ситаглиптин 50 мг). Уровень гликемии до 14 недель наблюдения оставался в пределах целевых значений [18]. Несмотря на то, что впервые возникший острый диабет с ДКА обычно указывает на СД 1 типа, полученные данные свидетельствуют о том, что у представленных пациентов наблюдалась транзиторная инсулинопения.

В течение 30 дней наблюдения у пациентов с впервые возникшим СД отмечается увеличение частоты госпитализаций в отделение интенсивной терапии и летального исхода почти в 2 раза по сравнению с больными с ранее существовавшим СД [11]. Исследования также показали, что лица с впервые диагностированным диабетом имеют более высокие уровни маркеров воспаления: С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и количества лейкоцитов [6]. Такие показатели, как нейтрофилы, D-димер и С-реактивный белок, ферритин, СОЭ, значительно выше у людей с гипергликемией, чем у лиц с нормальным уровнем глюкозы [19].

Точные механизмы, способствующие возникновению впервые выявленного СД у пациентов с COVID-19, остаются недостаточно изученными. Однако предполагается, что его развитию могут способствовать ряд сложных и взаимосвязанных факторов, включая инсулинорезистентность, снижение секреции инсулина, стрессовую гипергликемию, стероид-индуцированный диабет, наличие не выявленного ранее до госпитализации латентно протекающего СД. Декомпенсация предсуществующего НУО, возможно, прогрессировала на фоне изменения образа жизни, связанного с самоизоляцией: снижения физической активности и нарушений питания на фоне стресса. К тому же в период самоизоляции эффективность работы амбулаторной службы по выявлению и лечению неинфекционных заболеваний снизилась².

Цель исследования — оценить частоту и факторы риска НУО в постковидном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России с марта по август 2024 г. Работа была одобрена на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 28.02.2024). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование методом сплошной выборки включены 1969 пациентов, госпитализированных в госпиталь Клиники

БГМУ с подтвержденным диагнозом COVID-19 в период с 16 апреля 2020 г. по 1 января 2021 г. Ретроспективно изучены анамнестические данные, результаты проведенных общеклинических и лабораторных обследований пациентов во время госпитализации в острый период COVID-19. В исследование не включались пациенты с лабораторными признаками НУО в анамнезе (гипергликемией, повышением гликированного гемоглобина) до госпитализации по поводу COVID-19 и с установленным диагнозом СД любого типа, предиабетом; критериями исключения также являлись возраст младше 18 лет, беременность и лактация. После выписки из стационара у данных пациентов анализировались случаи установки диагноза СД2, нарушенной толерантности к глюкозе, нарушенной гликемии натощак в системе РМИАС (Единая цифровая платформа Республиканской медицинской информационно-аналитической системы), кроме того, проводились телефонные визиты в период с 1 марта по 31 августа 2024 г.

На основании полученных клинико-анамнестических и лабораторных данных и согласно критериям включения/исключения были сформированы две группы исследования. В первую группу вошли 980 пациентов без НУО — 402 (41,02%) мужчины и 578 (58,98%) женщин, медиана возраста которых составила 54 [43; 63] года. Во вторую группу включены 989 пациентов с ВБГ во время стационарного лечения острой фазы COVID-19 — 463 (46,8%) мужчины и 526 (53,2%) женщин в возрасте 59 [49; 67] лет.

Данные первичной документации внесены в таблицу в программе Microsoft Excel 2010. Обработка и статистический анализ полученных сведений проводился с применением программы MedCalc 20.215. Для проверки гипотезы о нормальности распределения использован критерий Колмогорова — Смирнова. Поскольку распределение большинства изученных признаков отличалось от нормального, применены методы непараметрической статистики: данные представлены как медиана (Me) и межквартильный разброс [Q1; Q3]; две независимые группы числовых признаков сравнивались с помощью критерия Манна — Уитни ($p < 0,05$).

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных чисел и соответствующих им частот (%), их различия между группами оценивались по критерию χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность или точного критерия Фишера для четырехпольных таблиц.

Для анализа связи качественных признаков рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Значение ОШ $> 1,0$ расценивали как положительную ассоциацию показателя с изучаемым признаком («фактор предрасположенности»). При проверке гипотез критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Прогностические модели сконструированы с использованием метода многофакторного логистического регрессионного анализа с построением ROC-кривых (англ. receiver operating characteristic — рабочая характеристика приемника) с определением чувствительности и специфичности изучаемых предикторов.

Количественная оценка данных ROC-анализа проведена при помощи показателя AUC (англ. area under ROC curve — площадь под ROC-кривой), при этом AUC в диапазоне от 0,9 до 1,0 свидетельствовал об отличном качестве модели, от 0,8 до 0,9 — об очень хорошем, от 0,7 до 0,8 — о хорошем, от 0,6 до 0,7 — о среднем, от 0,5 до 0,6 — о неудовлетворительном.

² World Health Organization. COVID-19 significantly impacts health services for noncommunicable diseases. URL: <https://www.who.int/news/item/01-06-2020-covid-19-significantly-impacts-health-services-for-noncommunicable-diseases> (дата обращения — 07.02.2025).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Продолжительность наблюдения в постковидном периоде составила 3,5 года, количество дней после перенесенного COVID-19 до выявления НУО — 526 [191; 711]. В динамике НУО установлены в 108 (5,5%) случаях: впервые выявленный СД2 — у 61 пациента (3,1%) и предиабет (нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак) — у 47 (2,4%) человек.

При сравнительном анализе исследуемых групп у пациентов с гипергликемией в острой фазе COVID-19 в динамике, в течение трех лет после выписки, определена практически в 3 раза более высокая частота выявления НУО, чем у лиц с нормогликемией, $p < 0,0001$ (табл. 1).

Для более точной оценки влияния первого случая НКИ на состояние углеводного обмена проведен анализ НУО у пациентов без повторных случаев НКИ (табл. 2). При этом повторные случаи инфицирования SARS-CoV-2 фиксировались в электронной медицинской системе РМИАС, то есть

были подтверждены биологически (с помощью выявления SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции) и/или клинически/рентгенологически (по данным компьютерной томографии грудной клетки) и отмечены в медицинской документации.

В дальнейшее исследование включены 1908 пациентов, в том числе 95 (4,8%) лиц, у которых НУО развились до повторного заражения НКИ либо повторного заражения не было, и 1861 (94,5%) человек без НУО.

Между группами не выявлено гендерных различий, медиана возраста у пациентов с НУО была выше — 61 [52; 67,8] год против 56 [45; 64] лет, $p = 0,0005$. Смертность в исследуемых группах в течение трех лет наблюдения статистически значимо не различалась (табл. 3).

Для выявления факторов риска развития НУО в постковидном периоде у пациентов изучены исходные клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные параметры в остром периоде COVID-19 (табл. 4).

Таблица 1. Частота выявления нарушений углеводного обмена (НУО) в течение трех лет после госпитализации по поводу COVID-19, n (%)

Table 1. Frequency of detection of carbohydrate metabolism disorders within three years after hospitalization for COVID-19, n (%)

Параметры	Пациенты с нормогликемией (n = 980)	Пациенты с впервые выявленной гипергликемией (n = 989)	Всего (n = 1969)	p
Нет НУО	953 (97,25)	908 (91,81)	1861 (94,5)	< 0,0001
Предиабет	15 (1,53)	32 (3,24)	47 (2,4)	
Сахарный диабет 2 типа	12 (1,22)	49 (4,95)	61 (3,1)	

Таблица 2. Дифференциация случаев выявления нарушений углеводного обмена (НУО) по срокам, n (%)

Table 2. Differentiation of cases of detection of carbohydrate metabolism disorders by time frame, n (%)

Сроки установления НУО	Пациенты с нормогликемией (n = 980)	Пациенты с впервые выявленной гипергликемией (n = 989)	Всего (n = 1969)	p
Нет НУО	953 (97,25)	908 (91,81)	1861 (94,5)	< 0,0001
До повторной новой коронавирусной инфекции (НКИ), либо не было повторной НКИ	24 (2,45)	71 (7,18)	95 (4,8)	
После повторной НКИ	3 (0,3)	10 (1,01)	13 (0,7)	

Таблица 3. Характеристика пациентов без нарушений углеводного обмена (НУО) и с НУО, выявленными в постковидном периоде

Table 3. Characteristics of patients without carbohydrate metabolism disorders and with carbohydrate metabolism disorders identified in the post-COVID period

Параметры	Пациенты без нарушений углеводного обмена (n = 1861)	Пациенты с нарушениями углеводного обмена (n = 95)	p
Пол, мужчины/женщины, n (%)	819 (44,0)/1042 (56,0)	39 (41,1)/56 (58,9)	0,6453
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	56 [45; 64]	61 [52; 67,8]	0,0005
Гликированный гемоглобин, %, Ме [Q1; Q3]	5,42 [5,17; 5,65]	6,5 [6,2; 6,8]	< 0,0001
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы, Ме [Q1; Q3]	1 [0; 2]	2 [1; 3]	0,0048
Смерть в постковидном периоде, n (%)	67 (3,6)	1 (0,93)	0,2268

Таблица 4. Исходные данные пациентов во время острого периода COVID-19

Table 4. Baseline data of patients during the acute period of COVID-19

Параметры	Пациенты без нарушений углеводного обмена (n = 1861)	Пациенты с нарушениями углеводного обмена (n = 95)	p
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	27,5 [24,7; 31,03]	29,9 [25,8; 33,1]	0,0004
Поражение легких (по данным компьютерной томографии, %), Me [Q1; Q3]	36 [25; 50]	40 [30; 56]	0,0101
<i>Сопутствующие заболевания, n (%)</i>			
Артериальная гипертензия	648 (34,9)	50 (52,6)	0,0006
Ожирение	497 (26,8)	45 (47,4)	< 0,0001
Ишемическая болезнь сердца	145 (7,8)	9 (12,6)	0,1346
Сердечная недостаточность	140 (7,5)	12 (9,5)	0,6198
Хроническая болезнь почек	34 (1,8)	2 (2,1)	0,8448
Постинфарктный кардиосклероз (инфаркты в анамнезе)	44 (2,4)	2 (2,1)	0,8556
Последствия острого нарушения кровообращения (инсульты в анамнезе)	36 (1,9)	3 (3,2)	0,6509
<i>Лабораторные параметры, Me [Q1; Q3]</i>			
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л	3,8 [2,47; 6,62]	4,65 [2,97; 7,88]	0,0136
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	1,12 [0,81; 1,58]	1,28 [0,9; 1,71]	0,0593
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	29 [19; 41]	33 [22; 45]	0,0848
С-реактивный белок, мг/л	22 [0; 54,6]	26 [0,35; 59,3]	0,2337
Прокальцитонин, нг/л	0,08 [0,05; 0,14]	0,09 [0,06; 0,22]	0,3801
Креатинин, мкмоль/л	89,7 [80,4; 100,2]	89,4 [80,5; 101,5]	0,7558
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/м ²	71 [61; 82]	66 [58; 78]	0,0266
Альбумин, г/л	41,1 [38,3; 43,7]	40,9 [38,5; 43,8]	0,6795
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	28 [21,4; 39,7]	29,2 [22,8; 40,8]	0,2228
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	28,7 [19,5; 45,7]	34,9 [21,3; 57,8]	0,0145
Ферритин, нг/мл	351,2 [178,9; 500]	418,2 [284,5; 500]	0,1596
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [4,5; 6,7]	6,78 [5,3; 8,5]	<0,0001
Креатинфосфокиназа, Ед/л	105 [60; 210,25]	114 [65; 220,25]	0,5362
Щелочная фосфатаза, Ед/л	164,1 [134,9; 200,1]	172,2 [144,7; 209,8]	0,0992
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	358 [289; 449]	365,5 [304; 492]	0,1271
Мочевина, ммоль/л	5,28 [4,3; 6,6]	5,67 [4,6; 7,3]	0,0243
D-димер, нг/мл	218 [0; 410]	221 [0; 462]	0,7057
Международное нормализованное отношение	1,02 [0,95; 1,1]	1,02 [0,96; 1,09]	0,2695
Протромбиновое время, с	13,8 [13,0; 14,8]	13,9 [13,1; 14,6]	0,5483
Интерлейкин-6, пг/мл	5,35 [1,05; 22,16]	4,82 [1,1; 26,6]	0,7681

В ходе сравнительного анализа непараметрическим методом Манна — Уитни количественных данных и χ^2 категориальных переменных выявлены различия между пациентами без НУО и с НУО в постковидном периоде. В группе с НУО медианы возраста, индекса массы тела (ИМТ), индекса коморбидности Чарлсона, распространенности артериальной гипертензии и ожирения были ожидаемо выше. В лабораторных параметрах наблюдалось статистически значимое превышение медиан значений нейтрофилов, аланинаминотрансферазы, глюкозы и мочевины у пациентов с НУО по сравнению с лицами без НУО в постковидном периоде. Для расчета шансов развития НУО после перенесенной НКИ был проведен однофакторный логистический регрессионный

анализ статистически значимо различающихся параметров (табл. 5).

Для получения объективного вывода установленные достоверные параметры были включены в регрессионную модель многофакторного анализа, где в качестве независимых предикторов НУО определены следующие показатели: возраст, уровень глюкозы венозной плазмы при госпитализации, наличие артериальной гипертензии в анамнезе (табл. 6).

С целью определения факторов риска развития НУО у лиц с ВВГ и нормогликемией проведен также сравнительный анализ предполагаемых предикторов (табл. 7).

Для пациентов с НУО в группе с нормогликемией при сравнении с больными с нормогликемией и без НУО в пост-

Таблица 5. Отношение шансов нарушений углеводного обмена в отдаленном постковидном периоде, рассчитанное в логистической регрессионной модели для показателей на момент поступления в стационар
Table 5. Odds ratio of carbohydrate metabolism disorders in the late post-COVID period, calculated in a logistic regression model for indicators at the time of admission to hospital

Параметр	Коэффициент	Стандартная ошибка	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Возраст, годы	0,02729	0,007390	1,0277	[1,0129; 1,0427]	0,0002
Индекс коморбидности Чарлсона	0,1245	0,05779	1,1325	[1,0113; 1,2684]	0,0370
Артериальная гипертензия, п (%)	0,7729	0,1990	2,1660	[1,4664; 3,1995]	0,0001
Ожирение, п (%)	0,9311	0,1996	2,5372	[1,7158; 3,7519]	< 0,0001
Индекс массы тела, кг/м ²	0,06927	0,01748	1,0717	[1,0356; 1,1091]	0,0001
Поражение легких (по данным компьютерной томографии), %	0,01672	0,005492	1,0169	[1,0060; 1,0279]	0,0023
Мочевина, ммоль/л	0,0001930	0,008183	1,0002	[0,9843; 1,0164]	0,9814
Глюкоза, ммоль/л	0,2333	0,03859	1,2628	[1,1708; 1,3620]	< 0,0001
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л	0,03339	0,01986	1,0340	[0,9945; 1,0750]	0,1190
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	0,002532	0,001232	1,0025	[1,0001; 1,0050]	0,0659

Таблица 6. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа нарушений углеводного обмена в постковидном периоде
Table 6. Results of multivariate logistic regression analysis of carbohydrate metabolism disorders in the post-COVID period

Предикторы	$\beta \pm SE$	Отношение шансов	95% доверительный интервал ОШ	Значение p для β
Возраст	0,03612 ± 0,01787	1,04	1,00–1,07	0,0432
Глюкоза	0,9643 ± 0,4469	1,27	1,16–1,4	< 0,0001
Артериальная гипертензия	0,5412 ± 0,2474	1,72	1,06–2,8	0,0287

Примечание: β — бета, коэффициент регрессии, SE — стандартная ошибка.
Note: β — beta regression coefficient, SE — standard error.

ковидном периоде установлены статистически значимые различия по таким критериям, как возраст (61 [51,7; 66,6] год против 54 [43,8; 63] лет, $p = 0,0262$), индекс коморбидности Чарлсона (2 [1,3; 3] против 1 [0; 2] балла, $p = 0,0228$), показатель CO₂ (40 [33,3; 46,8] против 28 [18; 40] мм/час, $p = 0,0170$), уровень С-реактивного белка (36 [22; 61,5] против 18 [0; 45,8] мг/мл, $p = 0,0385$). ИМТ и уровень глюкозы венозной плазмы были выше у пациентов с ВВГ и НУО (соответственно 30,4 [26; 33] против 27,8 [25,2; 31,7] кг/м² при

$p = 0,0074$ и 7,1 [6,4; 9,3] против 6,7 [5,9; 7,8] ммоль/л при $p = 0,0032$), чем у лиц с ВВГ и без развития НУО в постковидном периоде.

Прогностическая модель развития сахарного диабета после COVID-19

Для получения прогностической модели развития НУО после перенесенной НКИ в качестве предикторов были использованы показатели, по которым получены статистически значимые

Таблица 7. Анализ предикторов нарушений углеводного обмена (НУО) в постковидном периоде у пациентов с нормогликемией (НГ) и впервые выявленной гипергликемией (ВВГ), Me [Q1; Q3]
Table 7. Analysis of predictors of carbohydrate metabolism disorders in the post-COVID period in patients with normoglycemia and new-onset hyperglycemia, Me [Q1; Q3]

Состояние углеводного обмена	Пациенты без НУО (n = 1861)	Пациенты с НУО (n = 95)	p
Возраст, годы			
НГ	54 [43,8; 63]	61 [51,7; 66,6]	0,0262
ВВГ	59 [48; 67]	61 [53; 67,8]	0,1435
Индекс коморбидности Чарлсона			
НГ	1 [0; 2]	2 [1,3; 3]	0,0228
ВВГ	1 [0; 3]	2 [1; 3]	0,4543

Состояние углеводного обмена	Пациенты без НУО (n = 1861)	Пациенты с НУО (n = 95)	p
Индекс массы тела, кг/м ²			
НГ	27,1 [24,3; 30,5]	31,5 [26,3; 36,98]	0,0856
ВВГ	27,8 [25,2; 31,7]	30,4 [26; 33]	0,0074
Объем поражения легких (по данным компьютерной томографии), %			
НГ	36 [24; 48]	36 [31; 49]	0,4332
ВВГ	40 [28; 52]	40 [30; 56]	0,4381
Аланинаминотрансфераза, Ед/л			
НГ	26,9 [18,3; 41,7]	30,4 [19,3; 47,95]	0,3660
ВВГ	31,1 [21,4; 49,5]	35,9 [21,3; 60,2]	0,1542
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л			
НГ	26,2 [20,7; 37,6]	30,4 [22,6; 41,98]	0,2218
ВВГ	29,7 [22,4; 42,9]	29,6 [23,3; 44,6]	0,6759
С-реактивный белок, мг/л			
НГ	18 [0;45; 8]	36 [22; 61,5]	0,0385
ВВГ	27,2 [6; 60]	25,1 [0; 57]	0,7201
Абсолютное количество лимфоцитов, × 10 ⁹ /л			
НГ	1,21 [0,91;1,67]	1,25 [0,86;1,73]	0,9867
ВВГ	1,03 [0,74;1,45]	1,26 [0,9;1,7]	0,0039
Абсолютное количество нейтрофилов, × 10 ⁹ /л			
НГ	3,69 [2,3; 5,89]	5,18 [3,8; 7,73]	0,0542
ВВГ	4,3 [2,7; 7,39]	4,6 [3,3; 7,99]	0,2883
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч			
НГ	28 [18; 40]	40 [33,3; 46,8]	0,0170
ВВГ	30 [20; 42]	30 [20; 45]	0,9726
Глюкоза венозной плазмы натощак, ммоль/л			
НГ	4,75 [4,2; 5,3]	4,78 [4,6; 5,6]	0,3571
ВВГ	6,7 [5,9; 7,8]	7,1 [6,4; 9,3]	0,0032
Креатинин, мкмоль/л			
НГ	88,8 [80; 99,2]	89,65 [75,1; 109,3]	0,7826
ВВГ	90,4 [80,7; 102,4]	85,2 [75,15; 106,15]	0,3475
Мочевина, ммоль/л			
НГ	4,98 [4,08; 6,08]	5,8 [5,14; 8,26]	0,0470
ВВГ	5,68 [4,52; 7,07]	5,68 [4,8; 7,3]	0,6645
D-димер, нг/мл			
НГ	192 [0; 375]	426,5 [0; 1084]	0,1398
ВВГ	242 [0; 446]	267,5 [154; 487,5]	0,4150

различия в группах пациентов с нормогликемией и ВВГ: возраст, уровень СО₂, индекс коморбидности Чарлсона, концентрация С-реактивного белка в группе с нормогликемией и ИМТ и уровень глюкозы — в группе ВВГ. В результате проведенного анализа выявлены факторы риска развития НУО отдельно для лиц с нормогликемией и с ВВГ в острый период COVID-19.

Установлено, что у пациентов с нормогликемией независимыми факторами риска возникновения НУО являются возраст > 62 лет, уровень СО₂ > 35 мм/ч, индекс коморбидности Чарлсона > 1 и показатель С-реактивного белка > 30 мг/л (табл. 8). У больных с ВВГ в качестве предикторов НУО определены уровень глюкозы венозной плазмы натощак выше 8,6 ммоль/л при госпитализации и ИМТ больше 29,2 кг/м² (табл. 9). Сконструирована модель с максимальной прогностической способностью, включившая оба предиктора, ее чувствительность составила 43,04%, специфичность — 79,37% (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой когорте пациентов, госпитализированных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, ВВГ установлена почти в половине случаев. При оценке в динамике, через 3,5 года после завершения стационарного лечения, впервые выявленный СД2 в общей группе в постковидном периоде установлен у 61 (3,1%) пациента, а предиабет — у 47 (2,4%) человек, то есть суммарно НУО в постковидном периоде развились у 5,5% больных. По данным федерального регистра сахарного диабета [20], по состоянию на 1 января 2021 г. количество пациентов с впервые выявленным СД составило 297 575 человек, или 0,26% населения страны, а на 2022 г. — 277 573 (0,25%) пациента. Общее количество лиц с СД2 на 2021 г. составляло 4 477 879 (3,96%) человек, на 2022 г. — 4 581 990 (4,09%). В настоящем исследовании установлено, что у пациентов с нормогликемией через год после НКИ СД2

Таблица 8. Результаты ROC-анализа предикторов развития нарушений углеводного обмена у пациентов с нормогликемией после COVID-19**Table 8.** Results of ROC analysis of predictors of the development of carbohydrate metabolism disorders in patients with normoglycemia after COVID-19

Предикторы	Точка отсечения	Чувствительность/специфичность, %	p
Возраст	> 62 лет	63,6/74,4	0,0144
Скорость оседания эритроцитов	> 35 мм/ч	77,8/68,1	0,0002
Индекс коморбидности Чарлсона	> 1 балла	72,7/62,8	0,045
С-реактивный белок	> 30 мг/л	72,7/64,7	0,0027

Таблица 9. Результаты ROC-анализа предикторов развития нарушений углеводного обмена у пациентов с впервые выявленной гипергликемией после COVID-19**Table 9.** Results of ROC analysis of predictors of the development of carbohydrate metabolism disorders in patients with newly diagnosed hyperglycemia after COVID-19

Предикторы	Точки отсечения	Чувствительность/специфичность, %	p
Глюкоза	> 8,6 ммоль/л	32,4/86,6	0,0048
Индекс массы тела	> 29,22 кг/м ²	60,0/59,4	0,0082

выявился у 0,5% лиц, а среди пациентов ВВГ — у 4,7%, что выше общестатистических цифр.

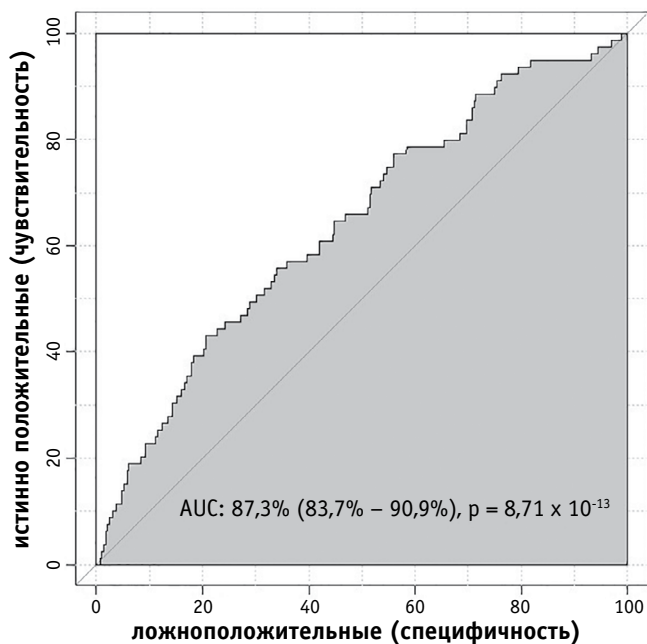
Несмотря на высокую частоту НУО как в острый, так и в постковидный период, отсутствуют четкие алгоритмы ведения пациентов с COVID-19 с точки зрения профилактики и ранней диагностики СД и предиабета.

В представленном исследовании установлено, что независимыми предикторами НУО в постковидном периоде у пациентов с ВВГ в остром периоде COVID-19 являются ИМТ и уровень гликемии. Полученные данные согласуются с результатами других работ. В рандомизированном исследовании COVID-OUT по изучению предикторов впервые выявленного диабета после заражения COVID-19, лица с впервые выявленным СД2 имели более высокий исходный ИМТ (ОШ = 1,08 [1,03; 1,13]) [4]. Высокий ИМТ характеризуется избыточным накоплением жировой ткани, особенно опасным для здоровья является накопление висцерального жира. Висцеральный жир является источником воспалительных адипокинов и цитокинов, которые модулируют гликемию и чувствительность к инсулину; воспалительные агенты СД2, включая фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, монокитарный хемотаксический фактор-1 и ангиотензин, повышены у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии [21].

Полученные данные могут быть использованы для выявления группы лиц высокого риска НУО в постковидном периоде с целью проведения профилактики их развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВВГ в остром периоде НКИ можно считать своего рода индикатором высокого риска развития СД2 и предиабета в постковидном периоде. Факторами риска НУО в отдаленном постковидном периоде у пациентов с ВВГ являются гипергликемия > 8,6 ммоль/л и ИМТ > 29,22 кг/м² при госпитализации в острой фазе COVID-19. Исследование долгосрочных эффектов новой коронавирусной инфекции и поиск прогностических маркеров — актуальные задачи здравоохранения, решение которых позволит минимизировать постковидные осложнения и инвалидизацию пациентов.

Рис. Прогностическая модель развития нарушений углеводного обмена в отдаленном постковидном периоде у пациентов с впервые выявленной гипергликемией при госпитализации с включением двух предикторов (уровня глюкозы венозной плазмы и индекса массы тела)**Fig.** A prognostic model for the development of carbohydrate metabolism disorders in the late post-COVID period in patients with New-Onset hyperglycemia during hospitalization with the inclusion of two predictors (venous plasma glucose level and body mass index)

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Хамидулина З.З. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала; Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Горбачев И.Р. — обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Тимашева Я.Р. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Хамидуллин К.Р. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных.

All authors made a substantial contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each author: Khamidullina, Z.Z. — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, collection of clinical material; Avzaletdinova, D.Sh., Morugova, T.V. — development of the study design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Gorbachev, I.R. — data processing, analysis and interpretation, statistical data processing; Timasheva, Ya.R. — collection of clinical material, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing, writing the manuscript; Khamidullin, K.R. — collection of clinical material, data processing, analysis and interpretation.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проведено в соответствии с правилами клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол данного исследования был рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол заседания № 2 от 28.02.2024 г.). От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

The study was performed in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The protocol of this study was reviewed and approved at a session of the local ethics committee of the Bashkir State Medical University (No. 2 of 02/28/2024). Written informed consent was obtained from all individuals regarding their participation in the treatment.

Об авторах / About the authors

Хамидулина Земфира Закиевна / Khamidullina, Z.Z. — ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 9649-7644. <https://orcid.org/0000-0001-9156-743X>. E-mail: khamidullina.zemfira@mail.ru

Авзалетдинова Диана Шамильевна / Avzaletdinova, D.Sh. — д. м. н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5540-6951. <https://orcid.org/0000-0002-1590-6433>. E-mail: hypocrat@mail.ru

Горбачев Иван Ростиславович / Gorbachev, I.R. — студент 6-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0009-0001-4007-1917>. E-mail: ivanros2609@yandex.ru

Тимашева Янина Римовна / Timasheva, Ya.R. — к. м. н., доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины Института развития образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 9962-8494. <https://orcid.org/0000-0002-9918-6962>. E-mail: ianina_t@mail.ru

Моругова Татьяна Вячеславовна / Morugova, T.V. — д. м. н., заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 2976-9605. <https://orcid.org/0000-0001-7405-486X>. E-mail: tmorugova@yandex.ru

Хамидуллин Камил Ринатович / Khamidullin, K.R. — врач-уролог урологического отделения ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфа. eLIBRARY.RU SPIN: 6509-9761. E-mail: kamil.urolog@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Choi J.H., Song K. Risk for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection among Korean adults — a nationwide matched cohort study. *Diabetes*. 2023;72(Suppl.1):1394-P. DOI: 10.2337/db23-1394-P
- Салухов В.В., Минаков А.А., Шарыпова Т.Г., Кононова А.А. и др. Нарушения углеводного обмена и их исходы в отдаленном периоде у госпитализированных пациентов с COVID-19. *Сахарный диабет*. 2022;25(5):468–76. Salukhov V.V., Minakov A.A., Sharypova T.G., Kononova A.A. et al. Carbohydrate metabolism disorders and their outcomes in the long-term period in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):468–76. (in Russian). DOI:10.14341/DM12856
- Климчук А.В., Белоглазова В.А., Яцков И.А., Дворянчиков Я.В. Эндокринные нарушения на фоне COVID-19 и при постковидном синдроме. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(2):206–12. Klimchuk A.V., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Dvoryanichikov Ya.V. Endocrine disorders in the background of COVID-19 and postcovid syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(2):206–12. (in Russian). DOI:10.14341/omet12853
- Nicklas J.M., Wirtz E.L., Murray T.A., Liebovitz D. et al. Predictors of new-onset type 2 diabetes after infection with COVID-19 in the COVID-OUT randomized trial. *Diabetes*. 2023;72(Suppl.1):1289. DOI: 10.2337/db23-1289-P
- Metwally A.A., Mehta P., Johnson B.S., Nagarjuna A. et al. COVID-19-induced new-onset diabetes: trends and technologies. *Diabetes*. 2021;70(12):2733–44. DOI: 10.2337/dbi21-0029
- Li H., Tian S., Chen T., Cui Z. et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes. Metab.* 2020;22(10):1897–906. DOI: 10.1111/dom.14099
- Cromer S.J., Colling C., Schatoff D., Leary M. et al. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemic phenotypes. *J. Diabetes Complicat.* 2022;36(4):108145. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108145
- Jivanji C.J., Asrani V.M., Windsor J.A., Petrov M.S. New-onset diabetes after acute and critical illness: a systematic review. *Mayo Clin. Proc.* 2017;92(5):762–73. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.020
- Rubino F., Amiel S. A., Zimmet P., Alberti G. et al. New-onset diabetes in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(8):789–90. DOI: 10.1056/NEJMc2018688
- Sathish T., Kapoor N., Cao Y., Tapp R.J. et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2021;23(3):870–4. DOI: 10.1111/dom.14269
- Lai H., Yang M., Sun M., Pan B. et al. Risk of incident diabetes after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2022;137:155330. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155330
- Singh A.K., Gillies C.L., Singh R., Singh A. et al. Prevalence of comorbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2020;22(10):1915–24. DOI: 10.1111/dom.14124
- Салухов В.В., Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Батлук Т.И. и др. Влияние нарушений углеводного обмена на ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с COVID-19 по данным регистров АКТИВ и АКТИВ 2. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(1):36–49. Salukhov V.V., Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Batluk T.I. et al. The impact of carbohydrate metabolism disorders on the early and long-term clinical outcomes of patients

- with COVID-19 according to the AKTIV and AKTIV 2 registries. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):36–49. (in Russian). DOI:10.14341/probl13175
14. Bode B., Garrett V., Messler J., McFarland R. et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2020;14(4):813–21. DOI: 10.1177/1932296820924469
 15. Rizvi A.A., Kathuria A., Al Mahmeed W., Al-Rasadi K. et al. Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2022;36(11):108336. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108336
 16. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T. et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. DOI: 10.1136/bmj.n693
 17. Montefusco L., Ben Nasr M., D'Addio F., Loretelli C. et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat. Metab.* 2021;3(6):774–85. DOI: 10.1038/s42255-021-00407-6
 18. Kuchay M.S., Reddy P.K., Gagneja S., Mathew A. et al. Short-term follow-up of patients presenting with acute onset diabetes and diabetic ketoacidosis during an episode of COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(6):2039–41. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.10.015
 19. Coppelli A., Giannarelli R., Aragona M., Penno G. et al. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID19: the Pisa COVID-19 study. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2345–8. DOI:10.2337/dc20-1380
 20. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–23. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–23. (in Russian). DOI: 10.14341/DM13035
 21. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(6):363–74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8 

Поступила / Received: 23.02.2025

Принята к публикации / Accepted: 03.04.2025

Нарушения углеводного обмена как предиктор снижения качества жизни пациентов с постковидным синдромом

К.С. Савчук^{1, 2} ✉, А.С. Симбирцев¹, Л.В. Рябова³

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; Россия, г. Санкт-Петербург

² ГАУЗ «Городская клиническая поликлиника № 8 г. Челябинск»; Россия, г. Челябинск

³ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель. Охарактеризовать качество жизни пациентов с постковидным синдромом в зависимости от наличия впервые выявленных нарушений углеводного обмена (НУО) в постковидном периоде.

Дизайн. Одномоментное поперечное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 132 человека с постковидным синдромом. Пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 72 человека с впервые установленными диагнозами нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) ($n = 36$) и сахарного диабета (СД) 2 типа ($n = 36$) в постковидном периоде, во 2-ю — 60 человек без сопутствующих НУО. Группы были сопоставимы по возрастным и гендерным признакам. Средний возраст пациентов 1-й группы составил 61,0 [53,3; 66,5] года (с НТГ — 58,5 [54,2; 62,5] года, с СД — 63,5 [51,0; 68,3] года), мужчин было 26 (36,1%), женщин — 46 (63,9%); средний возраст 2-й группы был 56,5 [51,0; 66,0] года, мужчин — 24 (40,0%), женщин — 36 (60,0%). Длительность течения НУО на момент включения в исследование у пациентов с НТГ составляла 6,0 [4,8; 6,0] месяца, с СД 2 типа — 6,0 [5,0; 6,0] месяца.

Наличие постковидного синдрома устанавливалось на основании признаков и симптомов, которые развились во время и/или после инфекции COVID-19, продолжались свыше 12 недель и не объяснялись альтернативным диагнозом. Диагноз НУО (СД 2 типа и НТГ) устанавливался в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2021).

Качество жизни пациентов определялось путем проведения анкетирования по опроснику SF-36, содержащему 8 оценочных шкал: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, жизненная активность, общее состояние здоровья, психическое здоровье, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, интенсивность боли, которые формируют два параметра — психологический и физический компоненты здоровья. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 баллов, и более высокий результат соответствует лучшему качеству жизни обследуемого. Пациенты заполняли опросник самостоятельно, анализ результатов проводился с использованием специально разработанной компьютерной программы.

Результаты. Исследуемые группы характеризовались полиморбидностью, в 1-й группе значимо чаще встречались дислипидемия (61,1%) и заболевания мочевыделительной системы (33,3%). У пациентов с НУО установлены статистически значимо более низкие показатели качества жизни по шкалам физического и ролевого функционирования, составившие 55,00 и 25,00% соответственно. Впервые выявленные у лиц с постковидным синдромом НТГ и СД 2 типа оказали наиболее значимое влияние на оценку физического компонента здоровья (33,29%), показатель психологического компонента здоровья (52,36%) был сопоставим с таковым в группе без НУО (54,12%).

Заключение. Сочетание постковидного синдрома и НУО существенно снижает ряд показателей качества жизни данной категории пациентов. Одним из значимых предикторов ухудшения качества жизни у лиц с постковидным синдромом по шкалам физического и ролевого функционирования являются впервые выявленные НУО в постковидном периоде.

Ключевые слова: сахарный диабет, нарушенная толерантность к глюкозе, качество жизни, опросник SF-36, пациенты с постковидным синдромом.

Для цитирования: Савчук К.С., Симбирцев А.С., Рябова Л.В. Нарушения углеводного обмена как предиктор снижения качества жизни пациентов с постковидным синдромом. Доктор.Ру. 2025;24(4):74–78. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-74-78

Disturbances in Carbohydrate Metabolism as a Predictor of Decreased Quality of Life in Patients with Post-COVID Syndrome

K.S. Savchuk^{1, 2} ✉, A.S. Simbirtsev¹, L.V. Ryabova³

¹ Saint Petersburg Pasteur Institute; Saint Petersburg, Russian Federation

² City Clinical Polyclinic No. 8; Chelyabinsk, Russian Federation

³ South Ural State Medical University; Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To characterize the quality of life of patients with post-COVID syndrome depending on the presence of newly identified carbohydrate metabolism disorders (CMD) in the post-COVID period.

Design. Cross-sectional study.

Materials and methods. A total of 132 people with post-COVID syndrome were examined. The patients were divided into two groups: group 1 included 72 people with newly diagnosed impaired glucose tolerance (IGT) ($n = 36$) and type 2 diabetes mellitus (DM) ($n = 36$) in the post-COVID period, and group 2 included 60 people without concomitant CMD. The groups were comparable in terms of age and gender.

✉ Савчук Ксения Сергеевна / Savchuk, K.S. — E-mail: ksenyasavchuk@gmail.com

The average age of patients in group 1 was 61.0 [53.3; 66.5] years (with IGT — 58.5 [54.2; 62.5] years, with DM — 63.5 [51.0; 68.3] years), there were 26 men (36.1%), 46 women (63.9%); the average age of group 2 was 56.5 [51.0; 66.0] years, men — 24 (40.0%), women — 36 (60.0%). The duration of the course of post-COVID syndrome at the time of inclusion in the study in patients with IGT was 6.0 [4.8; 6.0] months, with type 2 diabetes — 6.0 [5.0; 6.0] months.

The presence of post-COVID syndrome was established on the basis of signs and symptoms that developed during and / or after COVID-19 infection, lasted more than 12 weeks and were not explained by an alternative diagnosis. The diagnosis of CMD (type 2 diabetes and IGT) was established in accordance with the Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus (2021). The quality of life of patients was determined by conducting a questionnaire using the SF-36 questionnaire, containing 8 assessment scales: physical functioning, role physical functioning, vital activity, general health, mental health, social functioning, role emotional functioning, pain intensity, which form two parameters — psychological and physical components of health. The indicators of each scale vary from 0 to 100 points, and a higher result corresponds to a better quality of life of the subject. Patients filled out the questionnaire themselves, the analysis of the results was carried out using a specially developed computer program.

Results. The study groups were characterized by polymorbidity, in the 1st group, dyslipidemia (61.1%) and diseases of the urinary system (33.3%) were significantly more common. Patients with CMD had statistically significantly lower quality of life indicators according to the physical and role functioning scales, amounting to 55.00 and 25.00%, respectively. IGT and type 2 diabetes mellitus, first identified in individuals with post-COVID syndrome, had the most significant impact on the assessment of the physical component of health (33.29%), the indicator of the psychological component of health (52.36%) was comparable to that in the group without CMD (54.12%).

Conclusion. The combination of post-COVID syndrome and CMD significantly reduces a number of quality of life indicators in this category of patients. One of the significant predictors of deterioration in quality of life in individuals with post-COVID syndrome according to the physical and role functioning scales is CMD identified for the first time in the post-COVID period.

Keywords: diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, quality of life, SF-36 questionnaire, patients with post-COVID syndrome.

For citation: Savchuk K.S., Simbirtsev A.S., Ryabova L.V. Disturbances in carbohydrate metabolism as a predictor of decreased quality of life in patients with post-COVID syndrome. Doctor.Ru. 2025;24(4):74–78. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-74-78

ВВЕДЕНИЕ

Постковидный синдром (ПКС) может сохраняться длительно, ухудшая качество жизни (КЖ) пациентов, влияя на работоспособность и полноценное функционирование в обществе. Согласно опроснику SF-36, наличие ПКС в большей степени сказывается на психологическом компоненте здоровья, также выявлено снижение показателей жизненной активности ($39,8 \pm 18,2$ балла), физического функционирования ($69,7 \pm 24,2$ балла) и психического здоровья ($52,4 \pm 18,0$ балла) [1]. Согласно другим исследованиям, у пациентов с ПКС особенно выражены ограничения физических компонентов КЖ. Так, оценка маркеров КЖ показала, что по сравнению с нормативными данными значение физического компонента КЖ, связанного со здоровьем, у них было ниже на $15,0 \pm 9,0$ балла (29,9%), а психического компонента — на $10,6 \pm 12,8$ балла (20,6%) [2].

Как следствие негативного влияния пандемии COVID-19 можно расценивать и рост распространенности предиабета и сахарного диабета (СД). Встречаемость нарушений углеводного обмена (НУО) в постковидном периоде достигала в ряде исследований 59,6% [3–5]. Среди пациентов с впервые выявленными НУО большую долю (78%) составляли лица с предиабетом, 22% пациентов имели уровень гликемии, соответствующий манифестному СД [6]. Временной интервал с момента инфицирования COVID-19 до постановки диагноза впервые выявленного СД в среднем составлял 4–6 недель [7]. По другим исследованиям, период между датами заражения SARS-CoV-2 и постановки диагноза СД в среднем был $6,2 \pm 3,3$ месяца [8]. На сегодняшний день представляет интерес изучение НУО как фактора, влияющего на КЖ пациентов с ПКС.

Цель исследования — охарактеризовать КЖ пациентов с ПКС в зависимости от наличия впервые выявленных НУО в постковидном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено решением независимого локального этического комитета при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск» (протокол № 8 от 11.04.2022), где проводился набор пациентов в период 2022–2023 годов (под руководством главного врача Д.А. Тарасова).

В рамках данного исследования были отобраны 132 человека с ПКС. Для включения в исследование обследованные должны были соответствовать следующим критериям: возраст 18 лет и старше, поставленный диагноз СД 2 типа, нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), наличие COVID-19 в анамнезе с развитием ПКС, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, указания в анамнезе на наличие НУО до госпитализации в инфекционный стационар с COVID-19, острые нарушения мозгового и коронарного кровообращения в анамнезе, злокачественные новообразования, психические заболевания, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами.

Были сформированы две группы исследования. В 1-ю группу вошли 72 человека с ПКС и сопутствующими впервые выявленными НУО в постковидном периоде (до инфицирования SARS-CoV-2 повышения гликемии по данным первичной медицинской документации не было выявлено), в том числе с НТГ ($n = 36$) и СД 2 типа ($n = 36$). Во 2-ю группу были включены 60 пациентов с ПКС без НУО. Средний возраст пациентов 1-й группы составил 61,0 [53,3; 66,5] года (с НТГ — 58,5 [54,2; 62,5] года, с СД — 63,5 [51,0; 68,3] года), мужчин было 26 (36,1%) человек, женщин — 46 (63,9%). Средний возраст 2-й группы был 56,5 [51,0; 66,0] года, мужчин — 24 (40,0%), женщин — 36 (60,0%). Длительность течения НУО в 1-й группе на момент включения пациентов в исследование у лиц с НТГ составляла 6,0 [4,8; 6,0] месяца, с СД 2 типа — 6,0 [5,0; 6,0] месяца.

Наличие ПКС устанавливалось на основании признаков и симптомов, которые развились во время и/или после инфекции COVID-19, продолжались свыше 12 недель и не объяснялись альтернативным диагнозом. Диагноз НУО (СД 2 типа и НТГ) устанавливался в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2021).

КЖ оценивалось путем проведения анкетирования по опроснику SF-36, содержащему 8 оценочных шкал: физическое функционирование (PF), ролевое физическое функционирование (RP), жизненная активность (VT), общее состояние здоровья (GH), психическое здоровье (MH), социальное функционирование (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE), интенсивность боли (BP), из

которых формируют два параметра — психологический и физический компоненты здоровья. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 баллов, и более высокий результат соответствует лучшему КЖ обследуемого. Пациенты заполняли опросник самостоятельно, анализ результатов проводился с использованием специально разработанной компьютерной программы.

Статистическая обработка полученных данных произведена при помощи пакетов программ IBM SPSS Statistics, version 19 и Microsoft Excel 2010. Характеристика выборок представлена в формате Me (Q25; Q75), где Me — медиана, Q25, Q75 — значения нижнего и верхнего квартилей соответственно, или частоты случаев и встречаемости признака (n, %). Использовались методы непараметрической статистики. Для оценки наличия статистически значимых различий между двумя независимыми группами использовался критерий Манна — Уитни, для сравнительного анализа различий между частотой встречаемости признаков в группах — критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы характеризовались полиморбидностью. В таблице 1 приведена сравнительная клиническая характеристика сопутствующих заболеваний пациентов.

Отмечено, что в группе с НУО статистически значимо чаще встречались дислипидемия ($p = 0,001$) и заболевания мочевыделительной системы ($p = 0,025$).

С применением опросника SF-36 у пациентов с ПКС были определены показатели КЖ при наличии и отсутствии НУО (табл. 2).

У пациентов с НУО установлены статистически значимо более низкие показатели КЖ по шкалам физического и роле-

Таблица 1. Сопутствующие заболевания у пациентов групп исследования, n (%)

Table 1. Comorbidities in study group patients, n (%)

Сопутствующие заболевания	1-я группа (n = 72)	2-я группа (n = 60)
Избыточная масса тела и ожирение	64 (88,9)	45 (75,0)
Гипертоническая болезнь	32 (44,4)	24 (40,0)
Ишемическая болезнь сердца	10 (13,9)	4 (6,7)
Нарушения ритма сердца	1 (1,4)	4 (6,7)
Дислипидемия	44 (61,1)	12 (20,0)*
Болезни органов пищеварения: из них неалкогольная жировая болезнь печени	28 (38,9) 16 (22,2)	16 (26,7) 10 (16,7)
Болезни мочеполовой системы	24 (33,3)	6 (10,0)*
Болезни щитовидной железы	18 (25,0)	12 (20,0)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	22 (30,6)	10 (16,7)
Болезни глаз	7 (9,7)	6 (10,0)

* $p < 0,05$.

Таблица 2. Показатели качества жизни пациентов групп исследования по данным шкал опросника SF-36 (%), Me (Q25; Q75)

Table 2. Quality of life attributes in study group patients as demonstrated by SF-36 (%), Me (Q25; Q75)

Шкала опросника SF-36	1-я группа (n = 72)	2-я группа (n = 60)	p
Физический компонент здоровья	33,29 (32,33; 37,47)	34,88 (32,82; 48,83)	0,028*
Психологический компонент здоровья	52,36 (35,16; 55,12)	54,12 (40,74; 55,12)	0,237
PF	50,00 (45,00; 70,00)	60,00 (50,00; 80,00)	0,030*
RP	25,00 (25,00; 50,00)	50,00 (25,00; 75,00)	0,034*
BP	32,00 (30,50; 41,00)	32,00 (32,00; 41,00)	0,889
GH	45,00 (35,00; 61,25)	45,00 (35,00; 50,00)	0,610
VT	50,00 (30,00; 65,00)	55,00 (35,00; 65,00)	0,631
SF	87,50 (62,50; 87,50)	87,50 (65,63; 87,88)	0,243
RE	100,00 (8,25; 100,00)	100,00 (27,00; 100,00)	0,976
MH	72,00 (52,00; 81,50)	72,00 (58,50; 83,50)	0,525

Примечание. PF — физическое функционирование, RP — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP — интенсивность боли, GH — общее состояние здоровья, VT — жизненная активность, SF — социальное функционирование, RE — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH — психическое здоровье.

* Различия статистически значимы по данным U-критерия Манна — Уитни ($p < 0,05$).

Note. PF — physical functioning, RP — role/physical (role limitations due to physical health), BP — bodily pain, GH — general health, VT — vitality, SF — social functioning, RE — role/physical (role limitations due to emotional problems), MH — mental health.

* Statistically significant differences, Mann — Whitney U test ($p < 0.05$).

вого функционирования (отмечены пониженные и средние результаты). На значения физического компонента здоровья наиболее значимое влияние у пациентов с ПКС оказали впервые выявленные НТГ и СД 2 типа. При этом нужно отметить, что показатели психологического компонента здоровья в группах значимо не различались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Опросник SF-36, включающий все компоненты КЖ, широко используется как в научных исследованиях, так и в реальной клинической практике для определения уровня КЖ пациентов независимо от заболеваний, которыми они страдают. Важно, что в данном исследовании он был использован с учетом концепции коморбидности соматических заболеваний. Продemonстрировано, что в 60–70% случаев у одного и того же пациента выявляются два и более соматических заболевания, между которыми нередко имеются патогенетические и причинно-следственные связи. В совокупности они значительно ухудшают качество и сокращают продолжительность жизни пациентов [9, 10]. Выраженные нарушения КЖ зарегистрированы у больных СД 2 типа: установлен пониженный показатель КЖ (33,3%) по ролевому функционированию, обусловленному эмоциональным состоянием, по остальным доменам опросника отмечены средние показатели КЖ (41–60%) [11, 12].

В соответствии с полученными нами результатами, КЖ пациентов с ПКС и НУО, согласно большинству оценок, снижено в сравнении с данными больных ПКС без НУО, сопоставимых по возрастным и гендерным признакам. В группе пациентов с НУО отмечены худшие показатели КЖ по шкалам физического аспекта здоровья, тогда как психосоциальная сфера оказалась менее подвержена изменениям.

Таким образом, установлено, что сочетание ПКС и НУО значительно снижает ряд показателей КЖ у этой категории пациентов. Одним из значимых предикторов ухудшения КЖ у лиц с ПКС по шкалам физического и ролевого функционирования являются впервые выявленные НУО в постковидном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НУО, впервые выявленные в постковидном периоде, оказали значимое влияние на КЖ пациентов с ПКС, в частности на снижение показателей физического компонента здоровья, в то время как оценки психологического компонента у больных с НУО и без НУО значимо не различались. Врачам-терапевтам рекомендуется в первоочередном порядке направлять пациентов с ПКС на углубленную диспансеризацию для выявления сопутствующих заболеваний и состояний, ухудшающих КЖ.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Савчук К.С. — обзор литературы, сбор и обработка материалов, статистическая обработка данных, написание текста; Симбирцев А.С. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Рябова Л.В. — концепция и дизайн исследования, утверждение публикуемой версии рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Savchuk, K.S. — literature review, collection and processing of materials, statistical processing of data, writing of the text; Simbirtsev, A.S. — development of the study design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Ryabova, L.V. — concept and design of the study, approval of the published version of the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
The authors declare no external funding for the study.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование было одобрено решением независимого локального этического комитета при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск» (протокол № 8 от 11.04.2022). Все участники исследования до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утвержденную в составе протокола исследования этическим комитетом.

The study was approved by the decision of the independent local ethics committee at the City Clinical Hospital No. 1 of Chelyabinsk (protocol No. 8 dated 11.04.2022). All study participants voluntarily signed an informed consent form, approved as part of the study protocol by the ethics committee, before being included in the study.

Об авторах / About the authors

Савчук Ксения Сергеевна / Savchuk, K.S. — диссертант ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; врач-эндокринолог ГАУЗ «ГКП № 8 г. Челябинск». eLIBRARY.RU SPIN: 4974-0009. <https://orcid.org/0000-0003-4016-1880>. E-mail: ksenyasavchuk@gmail.com

Симбирцев Андрей Семёнович / Simbirtsev, A.S. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией медицинской биотехнологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. eLIBRARY.RU SPIN: 2064-7584. <https://orcid.org/0000-0002-8228-4240>. E-mail: simbas@mail.ru

Рябова Лиана Валентиновна / Ryabova, L.V. — д. м. н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 7295-2126. <https://orcid.org/0000-0001-5367-2001>. E-mail: lianarabowa@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Перетечикова А.В., Воскресенская О.Н. Факторы, влияющие на качество жизни пациентов при неврологических проявлениях постковидного синдрома. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024;124(9):44–50.

Peretechikova A.V., Voskresenskaya O.N. Factors affecting the quality of life of patients with neurological manifestations of post-COVID syndrome. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024;124(9):44–50. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202412409144

2. Beyer S., Haufe S., Meike D., Scharbau M. et al. Post-COVID-19 syndrome: physical capacity, fatigue and quality of life. *PLoS One*. 2023;18(10):e0292928. DOI: 10.1371/journal.pone.0292928
3. Каронова Т.Л., Михайлова А.А., Лагутина Д.И., Воробьева О.М. и др. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19: клинико-морфологическое исследование. Сахарный диабет. 2023;26(6):515–25. Karonova T.L., Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Vorobeva O.M. et al. Glucose metabolism disorders associated with COVID-19: clinical and morphological study. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):515–25. (in Russian). DOI: 10.14341/DM13041
4. Keerthi B.Y., Sushmita G., Khan E.A., Thomas V. et al. New onset diabetes mellitus in post-COVID-19 patients. *J. Family Med. Prim. Care*. 2022;11(10):5961–8. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_316_22
5. Shestakova M., Kononenko I., Kalmykova Z., Markova T. et al. Glycated hemoglobin level dynamics in COVID-19 survivors: 12 months follow-up study after discharge from hospital. *PLoS One*. 2022;17(11):e0275381. DOI: 10.1371/journal.pone.0275381
6. Кетова Е.С., Батищева Г.А., Гончарова Н.Ю., Черенкова О.В. Метаболические нарушения после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(S2):35. Ketova E.S., Batishcheva G.A., Goncharova N.Yu., Cherenkova O.V. Metabolic disorders after new coronavirus infection. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(S2):35. (in Russian). DOI: 10.15829/1728–8800–2022–S2
7. Burekovic A., Asimi Z.V., Divanovic A., Halilovic D. Diabetes — a consequence of COVID-19 infection. *Mater. Sociomed*. 2022;34(1):4–7. DOI: 10.5455/msm.2022.33.4–7
8. Jabbour R.M., Hallit S., Saliby R., Baydoun A.E.K. et al. Is COVID-19 incriminated in new onset type 2 diabetes mellitus in Lebanese adults? *BMC Res. Notes*. 2023;16(1):176. DOI: 10.1186/s13104-023-06454-4
9. Олейник В.С. Оценка вариабельности сердечного ритма у работников виброопасных производств с сахарным диабетом 2 типа. Терапия. 2024;10(S6):233. Oleynik V.S. Assessment of heart rate variability in workers in vibration-hazardous industries with type 2 diabetes mellitus. *Therapy*. 2024;10(S6):233. (in Russian)
10. Узурчиева П.О., Дидигова Р.Т., Худяков М.Б., Мамедов М.Н. Пятилетняя динамика факторов риска и коморбидности соматических заболеваний у больных со стенокардией напряжения. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3730. Ugurchieva P.O., Didigova R.T., Khudyakov M.B., Mamedov M.N. Five-year changes of somatic risk factors and comorbidities in patients with angina of effort. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3730. (in Russian). DOI:10.15829/1560-4071-2020-2-3730
11. Aarthy R., Mikocka-Walus A., Pradeepa R., Anjana R.M. et al. Quality of life and diabetes in india: a scoping review. *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2021;25(5):365–80. DOI: 10.4103/ijem.ijem_336_21
12. Abbasi-Ghahramanloo A., Soltani-Kermanshahi M., Mansori K., Khazaei-Pool M. et al. Comparison of SF-36 and WHOQoL-BREF in measuring quality of life in patients with type 2 diabetes. *Int. J. Gen. Med*. 2020;13:497–506. DOI: 10.2147/IJGM.S258953 

Поступила / Received: 06.03.2025

Принята к публикации / Accepted: 07.04.2025

Нарушение циркадного ритма как фактор развития метаболически нездорового ожирения

А.С. Аметов^{1, 2}, А.А. Косян^{3, 4} ✉

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр космической медицины и биологии» ФМБА России, медико-санитарная часть № 1; Россия, г. Москва

⁴ ГБУЗ «Городская поликлиника № 12 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. На основании анализа данных современной научной литературы продемонстрировать влияние циркадной системы на функцию жировой ткани и на формирование метаболически нездорового ожирения.

Основные положения. Циркадная система регулирует метаболические процессы через сложные нейроэндокринные пути, влияя на ключевые структуры клеток. Центральные и периферические циркадные часы приспособливают функции органов и систем к циклам сна/бодрствования и питания/голодания, внося значительный вклад в поддержание метаболизма организма в состоянии равновесия. На уровне жировой ткани циркадная система регулирует липогенез и липолиз, кроме того, участвует в процессе секреции адипоцитокинов. Циркадная регуляция активности липогенеза и липолиза осуществляется в основном через влияние на процессы транскрипции генов ряда ключевых ферментов жировой ткани, участвующих в обоих процессах. Нарушение циркадного ритма приводит к метаболическому, гормональному и энергетическому дисбалансу. В результате нарушения циркадного ритма меняются эндокринная функция жировой ткани, липидный состав и вариабельность уровня глюкозы в крови, а также чувствительность к инсулину, что может стать причиной развития метаболически нездорового ожирения.

Заключение. Циркадная система является координатором поведенческих и физиологических функций человека в зависимости от времени суток. Периферические циркадные осцилляторы, подчиняясь центральным циркадным часам, регулируют метаболические процессы на уровне жировой ткани, печени, почек, мышц и др. Скоординированная работа всей этой системы обеспечивает гомеостаз энергии. Нарушение циркадного ритма может способствовать развитию ожирения, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы и стать причиной метаболически нездорового ожирения, а здоровый образ жизни, оптимизация графика работы и устранение нарушений сна улучшают метаболические процессы.

Ключевые слова: циркадная система, жировая ткань, метаболически нездоровое ожирение.

Для цитирования: Аметов А.С., Косян А.А. Нарушение циркадного ритма как фактор развития метаболически нездорового ожирения. Доктор.Ру. 2025;24(4):79–84. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-79-84

Circadian Rhythm Disorder as a Factor in the Development of Metabolically Unhealthy Obesity

A.S. Ametov^{1, 2}, A.A. Kosyan^{3, 4} ✉

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russian Federation

² Botkin Hospital; Moscow, Russian Federation

³ Federal Scientific and Clinical Center for Space Medicine and Biology, Medical and Sanitary Unit No. 1; Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow City Polyclinic No. 12; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Based on the analysis of data from modern scientific literature, to demonstrate the influence of the circadian system on the function of adipose tissue and on the formation of metabolically unhealthy obesity.

Key points. The circadian system regulates metabolic processes through complex neuroendocrine pathways, affecting key cellular structures. The central and peripheral circadian rhythms adapt the functions of organs and systems to sleep/wake and nutrition/starvation cycles, making a significant contribution to maintaining the body's metabolism in a state of equilibrium. At the level of adipose tissue, the circadian system regulates lipogenesis and lipolysis, and is also involved in the secretion of adipocytokines. Circadian regulation of the activity of lipogenesis and lipolysis is carried out mainly due to the influence on the processes of gene transcription of a number of key enzymes of adipose tissue involved in both processes. Disruption of the circadian rhythm leads to metabolic, hormonal, and energy imbalances. As a result of circadian rhythm disorders, the endocrine function of adipose tissue, lipid composition and variability of blood glucose levels, as well as insulin sensitivity, change, which can lead to the development of metabolically unhealthy obesity.

Conclusion. The circadian system is the coordinator of human behavioral and physiological functions depending on the time of day. Peripheral circadian oscillators, obeying the central circadian clock, regulate metabolic processes at the level of adipose tissue, liver, kidneys, muscles, etc. The coordinated operation of this entire system ensures energy homeostasis. Circadian rhythm disorders can contribute

✉ Косян Анята Амаяковна / Kosyan, A.A. — E-mail: anyuta.kosyan@mail.ru

to the development of obesity, diabetes mellitus, and diseases of the cardiovascular system and cause metabolically unhealthy obesity, while a healthy lifestyle, optimizing work schedules, and eliminating sleep disorders improve metabolic processes.

Keywords: circadian system, adipose tissue, metabolically unhealthy obesity.

For citation: Ametov A.S., Kosyan A.A. Circadian rhythm disorder as a factor in the development of metabolically unhealthy obesity. Doctor.Ru. 2025;24(4):79–84. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-79-84

Понятие метаболизма энергии живых существ включает совокупность химических процессов, которые лежат в основе получения, преобразования, хранения и расщепления питательных веществ. Все эти процессы должны строго регулироваться во времени и пространстве, чтобы обеспечить метаболический гомеостаз в среде, характеризующейся циклами, такими как смена дня и ночи [1, 2]. Большинство организмов выработали эндогенные циркадные часы для достижения данной цели [3, 4]. У млекопитающих возникла целая система, состоящая из сети клеточных часов, работа которых координируется водителем ритма, находящимся в супрахиазматических ядрах (СХЯ) гипоталамуса. Регуляция обмена веществ со стороны циркадной системы осуществляется как на клеточном и тканевом уровнях, так и на уровнях органов и систем [5, 6].

Центральная часть циркадной системы и метаболические процессы тесно связаны друг с другом через сложные поведенческие, нервные и эндокринные пути. Центральная часть циркадной системы выступает в роли координатора и обеспечивает нормальное функционирование организма в соответствии с требованиями внутренней и внешней среды [5, 6].

Периферические осцилляторы локализованы в печени, скелетных мышцах, жировой ткани, щитовидной железе, эндокринной части поджелудочной железы и других органах. Они, подчиняясь центральному осциллятору, регулируют физиологические и обменные процессы на уровнях клеток и тканей организма [7, 8]. Циркадная система ежедневно приспосабливает функции органов и систем к циклам сна/бодрствования и питания/голодания, внося значительный вклад в поддержание метаболизма организма в состоянии равновесия (рис. 1) [9, 10].

Во время бодрствования (активная фаза) с приемом пищи происходят активное поступление энергии, ее расход и запасаение в организме. Во время сна (фаза отдыха) с прекращением поступления энергии в виде питательных веществ снижается и дальнейшее ее запасаение, а также с резким снижением двигательной активности уменьшается и интенсивность расхода энергии (рис. 2).

Поступающая в организм с пищей энергия запасается в органах депо, основными из которых являются жировая ткань, печень, мышцы и почки. Адекватное реагирование органов депо на энергетические потребности организма, распределение и организация всех физиологических и поведенческих процессов с учетом активной фазы дня и фазы отдыха регулируются как периферическим, так и центральным звеном циркадной системы.

Важно отметить, что молекулярный состав циркадных осцилляторов практически идентичен у разных типов клеток, включая и клетки жировой, печеночной, поджелудочной тканей [11, 12].

Работа молекулярных осцилляторов, в основе которых лежит периодическая 24-часовая экспрессия молекулярных компонентов, осуществляется в основном транскрипционно-трансляционной петлей обратной связи, где отличают

петлю активации (положительной обратной связи) и петлю подавления (отрицательной обратной связи) транскрипции. Положительная петля образована генами *Clock*¹, *Bmal1*²

Рис. 1. Влияние циркадной системы на органы и ткани. *Иллюстрация авторов*

Fig. 1. The influence of the circadian system on organs and tissues. *Illustration by the authors*

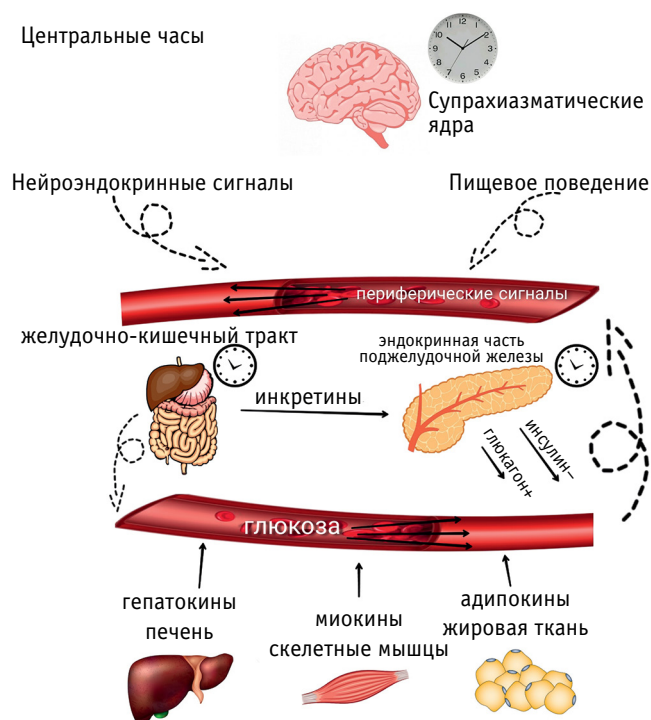


Рис. 2. Энергетический баланс организма. *Иллюстрация авторов*

Fig. 2. The energy balance of the body. *Illustration by the authors*



¹ Circadian locomotor output cycles kaput — циркадный прерыватель циклов двигательной активности.

² Brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1 — мозговой и мышечный арилуглеводородный рецептор ядерного транслокатороподобного белка 1.

и факторами BMAL1 и CLOCK, а отрицательная петля — генами *Per1-3*³, *Cry1-2*⁴, *Rev-erba*⁵, *Ror-α*⁶ и факторами CRY, PER, RORA и REV-ERB с кофакторами NCOR и HDAC3.

В этом процессе транскрипционные факторы CLOCK и BMAL1 активируют транскрипцию генов *Per1-3* и *Cry1-2*. В результате образующиеся белки CRY и PER, ингибируя действие BMAL1 и CLOCK, снижают интенсивность собственной транскрипции. В течение ночи уровни белков PER и CRY достигают минимума, а содержание CLOCK и BMAL1 постепенно увеличивается. Утром вновь CLOCK и BMAL1 увеличивают экспрессию генов *Per1-3* и *Cry1-2*, и начинается новый 24-часовой клеточный цикл (рестарт).

Кроме того, гетеродимер CLOCK и BMAL1 связывается с E-box⁷ промоторами генов *Rev-erba* и *Ror-α*. После этого факторы RORA и REV-ERB конкурируют за связывание с последовательностью одиночного ядерного рецептора RORE в промоторной области гена *Bmal1*. Антагонистические воздействия факторов RORA и REV-ERB на транскрипцию гена *Bmal1* генерируют ритмический уровень BMAL1, следовательно, и уровень гетеродимера CLOCK и BMAL1, что добавляет устойчивость и точность ритмичности молекулярных биологических часов (рис. 3) [12].

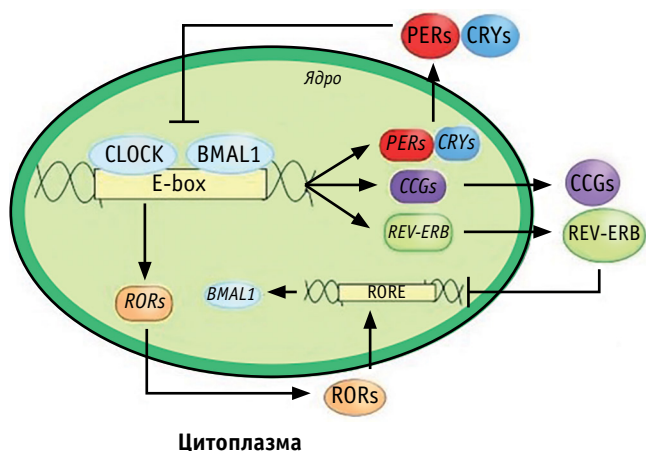
Такая скоординированная работа молекулярных часов обеспечивает примерно 24-часовую цикличность обменных процессов, осуществляя метаболическое программирование посредством контроля транскрипции многих генов, так называемых clock control genes, включенных во многие биоэнергетические процессы и кодирующих пептиды, клеточные ионные каналы, киназы, ферменты и транскрипционные факторы.

ЦИРКАДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Одной из основных функций белой жировой ткани является хранение энергии. Глюкоза и жирные кислоты, полученные из липопротеинов, поглощаются адипоцитом, где они преобразуются в триглицериды. При необходимости триглицериды расщепляются в процессе липолиза и высвобождаются в виде глицерина и жирных кислот, которые затем могут использоваться в качестве источников энергии другими органами [13, 14].

Рис. 3. Работа циркадных генов [12]

Fig. 3. The work of circadian genes [12]



³ Period — период.

⁴ Cryptochrome — криптохром.

⁵ Nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1 — ядерный рецептор подсемейства 1, группа D, член 1.

⁶ Transmembrane receptor protein tyrosine kinase — трансмембранная рецепторная протеинтирозинкиназа.

⁷ Enhancer box — блок усилителя, или коробка усилителя.

Исследования показывают, что периферические циркадные осцилляторы (циркадные часы), находящиеся в жировой ткани, регулируют экспрессию от 5 до 20% тканеспецифичных генов, участвующих в обменных процессах [15]. В свою очередь, жировая ткань способна передавать информацию о состоянии энергетических запасов и метаболических процессов от периферии в центральную нервную систему с помощью гормонов жировой ткани (адипоцитокинов) [16].

Циркадная система играет важную роль в регуляции липогенеза и липолиза в жировой ткани [15]. Механизмы циркадной регуляции активности липогенеза и липолиза действуют в основном через влияние на процессы транскрипции генов ряда ключевых ферментов жировой ткани, участвующих в обоих процессах (липопротеинлипазы, липазы и др.) [17, 18].

Важно отметить, что уровни многих циркулирующих метаболитов, в том числе свободных жирных кислот, триглицеридов и глицерина, имеют циркадные колебания, что указывает на определенную роль эндогенных циркадных часов в регуляции липидного профиля плазмы (рис. 4) [19].

Вышеописанные действия циркадной системы на функции жировой ткани, а также на липидный профиль плазмы продемонстрированы как на экспериментальных животных, так и на людях.

Исследования на животных выявили, что периферические осцилляторы, взаимодействуя с молекулярными структурами липогенеза, приводят к уменьшению синтеза насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот в белой жировой ткани. Нарушение данной регуляции увеличивает окисление жирных кислот с одновременным снижением уровня триглицеридов в белой жировой ткани [20].

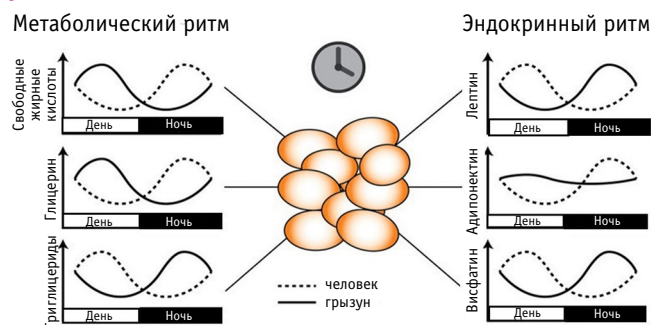
Кроме того, под влиянием периферических осцилляторов уменьшается активность липолиза за счет подавления экспрессии генов ферментов и факторов, ускоряющих липолиз [21]. При подавлении активности некоторых структур периферических осцилляторов во время голодания нарушается ритмическое изменение концентраций жирных кислот и глицерина в плазме [22].

Изменение функциональной активности периферических осцилляторов также влияет на активность липопротеинлипазы в жировой ткани и на концентрацию триацилглицеридов и незэтерифицированных жирных кислот в плазме [23].

Интересно отметить, что нарушение ритма высвобождения полиненасыщенных жирных кислот вызывает изменения

Рис. 4. Двойная функция белой жировой ткани [19]

Fig. 4. The dual function of white adipose tissue [19]



в экспрессии нейропептидов, регулирующих аппетит, и увеличивает потребление пищи [14].

Как известно, жировая ткань является эндокринным органом, синтезирует адипокины, с помощью которых участвует в процессе координации потребления, хранения и использования энергии. Следовательно, время секреции адипокинов имеет решающее значение для поддержания суточных ритмов метаболизма.

Исследования показывают, что уровни гормонов жировой ткани (адипонектина, лептина, висфатина и др.) имеют ритмичность и в основном коррелируют с активной фазой и фазой отдыха (см. рис. 4) [19, 24].

Лептин влияет на центры гипоталамуса, которые регулируют вегетативные, эндокринные функции, участвуют в процессах регуляции гомеостаза, терморегуляции, жажды, голода и насыщения, сна и бодрствования, циркадных ритмов и др. Действие лептина осуществляется через рецепторы, локализованные в дугообразных, паравентрикулярных, вентромедиальных, дорсомедиальных ядрах гипоталамуса, а также в латеральной гипоталамической зоне. В дугообразных ядрах гипоталамуса лептин, влияя на выработку некоторых веществ (он ингибирует активность нейронов, содержащих нейропептид Y и агутин-подобный белок, стимулирует функцию нейронов, продуцирующих проопиомеланокортин и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт), приводит к подавлению аппетита [25].

Главным регулятором суточного колебания уровня лептина являются центральные циркадные часы [26], также на секрецию лептина воздействует время цикла питания/голодания [27].

Уровень адипонектина тоже циклически изменяется, и его колебания совпадают с изменением чувствительности тканей к инсулину и уровня глюкозы [28].

В свою очередь, изменение концентрации висфатина в крови имеет суточный ритм, кроме того, у него есть провоспалительная функция. Большинство исследователей сходятся во мнении о положительной корреляции между жировой массой и содержанием висфатина. Уровень циркулирующего висфатина положительно коррелирует с содержанием провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 и С-реактивный белок, а экспрессия висфатина сильно коррелирует с экспрессией фактора некроза опухоли и интерлейкина 6. Таким образом, повышенный уровень висфатина может оказывать не только отрицательное влияние на энергетический гомеостаз, но и вызывать резистентность к инсулину в печени, частично через активацию воспалительных процессов [14].

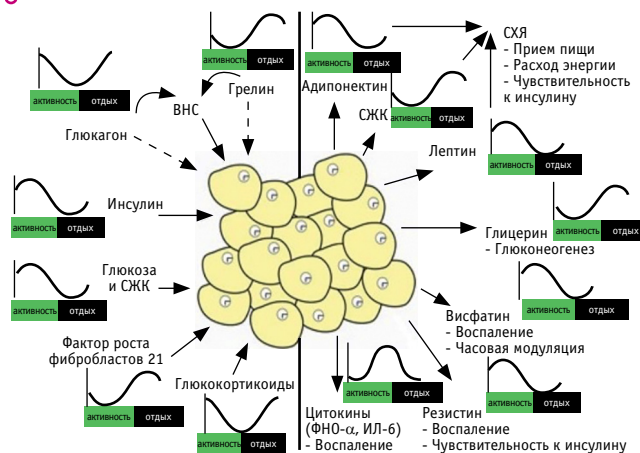
Следовательно, не только циркадная система, влияя на функцию жировой ткани, координирует ее работу в соответствии с изменениями условий внешней и внутренней среды, но и жировая ткань влияет на работу других органов и систем, в том числе циркадной системы (рис. 5).

Исследование М. Garaulet и соавт., проведенное на клеточных культурах человеческой жировой ткани, позволило составить общее представление о внутреннем временном порядке циркадных ритмов в жировой ткани человека. Установлено, что и в подкожной, и в висцеральной жировой ткани экспрессия генов лептина и адипонектина и их рецепторов имела циклическое колебание [29]. Авторы пришли к выводу, что адекватный временной порядок в активности различных структур, участвующих в метаболизме и перерас-

Рис. 5. Функция белой жировой ткани [14].

Примечание: ВНС — вегетативная нервная система, ИЛ-6 — интерлейкин 6, СЖК — свободные жирные кислоты, СХЯ — супрахиазматические ядра, ФНО — фактор некроза опухоли

Fig 5. The function of white adipose tissue [14]



пределении жировой ткани, может играть важную роль в регуляции энергетического обмена.

Итак, и активность липолиза и липогенеза, и выработка гормонов жировой ткани имеют значимую цикличность. Эти процессы происходят под четким контролем циркадной системы и реагируют на меняющиеся потребности в энергетическом обмене, что говорит о тесном взаимодействии между эндогенной циркадной системой синхронизации и метаболическими процессами организма.

НАРУШЕНИЕ ЦИРКАДНОГО РИТМА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И НА ФОРМИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВОГО ОЖИРЕНИЯ

Нарушение циркадного ритма может возникать из-за нарушения функции молекулярной структуры циркадной системы, из-за десинхронизации между СХЯ и внешними экологическими сигналами или периферическими часами. Факторами нарушения циркадных ритмов являются смена часовых поясов, сменная работа, нарушение сна и воздействие искусственного освещения в ночное время.

Нарушение циркадных ритмов, в свою очередь, способно отрицательно повлиять на функцию жировых клеток и привести к метаболическим, гормональным нарушениям и развитию ожирения [30].

Ожирение, диагностируемое на основании расчета индекса массы тела (ИМТ) с использованием критериев Всемирной организации здравоохранения (при ИМТ ≥ 30 кг/м² у представителей европеоидной расы диагностируется ожирение)⁸, часто связано с метаболическими нарушениями, такими как нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, гипертония, неалкогольная жировая болезнь печени, хроническое воспаление и метаболический синдром [31]. С учетом этих обстоятельств исследователи выделили два ведущих фенотипа ожирения: метаболически нездоровое — ожирение с метаболическими нарушениями (МН30), метаболически здоровое — ожирение без метаболических нарушений [32].

⁸ World Health Organization. Obesity and overweight. URL: www.who.int (дата обращения — 14.04.2025).

В исследовании S. Taheri и соавт. показано, что сокращение времени сна приводит к снижению уровня лептина и повышению уровня грелина, способствуя увеличению ИМТ [33].

В некоторых исследованиях выявлено, что уменьшение содержания лептина, наблюдаемое при потере сна, оказывает значимое влияние на аппетит [34].

Интересное исследование, которое проводилось под руководством д. м. н., профессора А.С. Аметова на кафедре эндокринологии в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, продемонстрировало, что у пациентов нарушение циркадного ритма способствовало более раннему развитию сахарного диабета 2 типа и увеличению variability гликемии. В свою очередь, увеличение ИМТ у обследованных пациентов прямо коррелировало с выраженностью variability гликемии [35].

В недавнем обзоре показано, что у работников со сменным графиком повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, рака, ожирения и сахарного диабета 2 типа, поскольку происходит нарушение функций β -клеток поджелудочной железы, метаболизма глюкозы и липидов [36, 37]. А плохой сон или сокращение времени сна приводит к увеличению ИМТ и уровня грелина, снижению концентрации лептина и резистентности к инсулину [38].

В метаанализе M.P. Bonham и соавт. установлено, что у лиц со сменной работой наблюдается перераспределение потребления энергии в течение 24-часового цикла с увеличением частоты перекусов и смещением их на ночные часы наряду с частыми пропусками завтраков и/или обедов. А ночные перекусы могут играть значимую роль в прибавке массы тела и развитии метаболического синдрома [39].

Вышеописанные исследования позволяют сделать вывод, что нарушение циркадного ритма способствует развитию ожирения, метаболических нарушений и формированию МНЗО.

Важно отметить, что диета с высоким содержанием жиров и избыточным употреблением калорий [40], а также несвоевременный прием пищи, в позднее или ночное время [36], могут стать причинами нарушения циркадного ритма.

Исследования показали, что регулярный прием пищи, который совпадает с циклом питания/голодания, может повысить устойчивость и/или амплитуду циркадных ритмов на молекулярном и поведенческом уровнях, а сменная работа, которая сопровождается нерегулярным приемом пищи, приводит к нарушению циркадных ритмов. Более того, когда большее потребление калорий происходит утром (обильный завтрак), а не вечером (обильный ужин), это способствует снижению массы тела, положительно влияя на колебания часовых генов (рис. 6) [41].

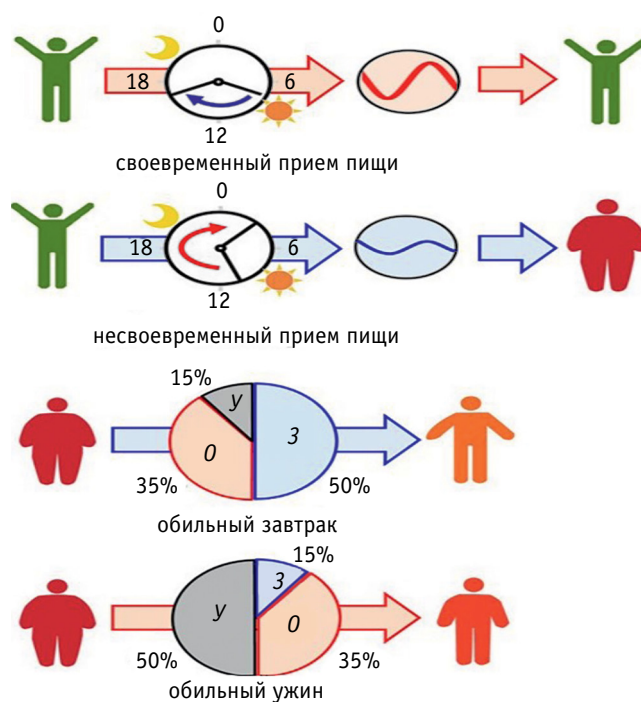
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циркадная система, являясь координатором поведенческих и физиологических функций человека в зависимости

Рис. 6. Влияние времени приема пищи на функцию циркадной системы [41].

Примечание: З — завтрак, О — обед, У — ужин

Fig. 6. The effect of meal timing on the function of the circadian system [41]



от времени суток, организована по иерархическому принципу во главе с центральными часами в СХЯ. Периферические циркадные осцилляторы, подчиняясь центральным циркадным часам, регулируют метаболические процессы на уровнях жировой ткани, печени, почек, мышц и др. Скоординированная работа всей этой системы обеспечивает гомеостаз энергии.

Современное общество более подвержено нарушению циркадного ритма, что объясняется появлением светового загрязнения окружающей среды, нездоровым образом жизни, большей востребованностью работников на вечернюю и ночную смену, а также частым изменением часовых поясов в результате поездок.

Появляется все больше доказательств отрицательного влияния нарушения циркадного ритма на метаболические процессы, оно приводит к развитию ожирения, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы и формированию МНЗО, что подчеркивает важность нормализации циркадных ритмов, здорового образа жизни, оптимизации графиков работы, устранения нарушений сна.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аметов А.С. — разработка концепции обзора, редактирование и утверждение рукописи для публикации; Косян А.А. — написание и редактирование текста рукописи, работа с первоисточниками.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ametov, A.S. — development of the review concept, editing and approval of the manuscript for publication; Kosyan, A.A. — writing and editing the text of a manuscript, working with primary sources.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.
This work was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Аметов Александр Сергеевич / Ametov, A.S. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологии ГБУЗ ММНKC Боткинская больница ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 9511-1413. <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Косян Аюта Амаяковна / Kosyan, A.A. — к. м. н., врач-эндокринолог ФГБУ «ФНКЦ КМиБ» ФМБА России; врач-эндокринолог кабинета «Школа для больных с сахарным диабетом» ГБУЗ ГП № 12 ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 5509-6775. <https://orcid.org/0000-0002-5839-0211>. E-mail: anyuta.kosyan@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Meléndez-Fernández O.H., Liu J.A., Nelson R.J. Circadian rhythms disrupted by light at night and mistimed food intake alter hormonal rhythms and metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3392. DOI: 10.3390/ijms24043392
- Sinturel F., Petrenko V., Dibner Ch. Circadian clocks make metabolism run. *J. Mol. Bio.* 2020;432(12):3680–99. DOI: 10.1016/j.jmb.2020.01.018
- Finger A.M., Dibner C., Kramer A. Coupled network of the circadian clocks: a driving force of rhythmic physiology. *FEBS Lett.* 2020;594(17):2734–69. DOI: 10.1002/1873-3468.13898
- de Oliveira Melo N.C., Cuevas-Sierra A., Souto V.F., Martínez J.A. Biological rhythms, chrono-nutrition, and gut microbiota: epigenomics insights for precision nutrition and metabolic health. *Biomolecules.* 2024;14(5):559. DOI: 10.3390/biom14050559
- Marcheva B., Ramsey K.M., Buhr E.D., Kobayashi Y. et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *J. Nature.* 2010;466(7306):627–31. DOI: 10.1038/nature09253
- Lee C.H., Murrell C.E., Chu A., Pan X. Circadian regulation of apolipoproteins in the brain: implications in lipid metabolism and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(24):17415. DOI: 10.3390/ijms242417415.PMID:38139244
- Civelek E., Ozturk Civelek D., Akyl Y.K., Kaleli Durman D. et al. Circadian dysfunction in adipose tissue: chronotherapy in metabolic diseases. *Biology (Basel).* 2023;12(8):1077. DOI: 10.3390/biology12081077
- Saran A.R., Dave S., Zarrinpar A. Circadian rhythms in the pathogenesis and treatment of fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1948–66.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.050
- Mercadante S., Bellastella A. Chrono-endocrinology in clinical practice: a journey from pathophysiological to therapeutic aspects. *Life (Basel).* 2024;14(5):546. DOI: 10.3390/life14050546
- Brown A.J., Pendergast J.S., Yamazaki S. Peripheral circadian oscillators. *Yale J. Biol. Med.* 2019;92(2):327–35.
- Lekkas D., Paschos G.K. The circadian clock control of adipose tissue physiology and metabolism. *Auton. Neurosci.* 2019;219:66–70. DOI: 10.1016/j.autneu.2019.05.001
- Vieira E., Merino B., Quesada I. Role of the clock gene *Rev-erba* in metabolism and in the endocrine pancreas. *Diabetes Obes. Metab.* 2015;17(suppl.1):S106–14. DOI: 10.1111/dom.12522
- Chan K., Wong F.S., Pearson J.A. Circadian rhythms and pancreas physiology: a review. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:920261. DOI: 10.3389/fendo.2022.920261.2022
- Heyde I., Begemann K., Oster H. Contributions of white and brown adipose tissues to the circadian regulation of energy metabolism. *Endocrinology.* 2021;162(3):bqab009. DOI: 10.1210/endo/bqab009
- Froy O., Garaulet M. The circadian clock in white and brown adipose tissue: mechanistic, endocrine, and clinical aspects. *Endocr. Rev.* 2018;39(3):261–73. DOI: 10.1210/er.2017-00193
- Aldhahi W., Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2003;3(4):293–8. DOI: 10.1007/s11892-003-0020-2
- Zhao E., Tait C., Minacapelli C.D., Catalano C. et al. Circadian rhythms, the gut microbiome, and metabolic disorders. *Gastro Hep. Adv.* 2022;1(1):93–105. DOI: 10.1016/j.gastha.2021.10.008
- Shostak A., Meyer-Kovac J., Oster H. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues. *Diabetes.* 2013;62(7):2195–203. DOI: 10.2337/db12-1449
- Shostak A., Husse J., Oster H. Circadian regulation of adipose function. *Adipocyte.* 2013;2(4):201–6. DOI: 10.4161/adip.26007
- Grimaldi B., Bellet M., Katada M., Astarita G. et al. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPARgamma. *Cell Metab.* 2010;12(5):509–20. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.10.005
- Solt L.A., Wang Y., Banerjee S., Hughes T. et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature.* 2012;485:62–8. DOI: 10.1038/nature11030
- Paschos G.K., Ibrahim S., Song W.L., Kunieda T. et al. Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component. *Arntl. Nat. Med.* 2012;18(12):1768–77. DOI: 10.1038/nm.2979
- Delezie J., Dumont S., Dardente H., Oudart H. et al. The nuclear receptor REV-ERBalpha is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism. *FASEB J.* 2012;26(8):3321–35. DOI: 10.1096/fj.12-208751
- Dollet L., Zierath J.R. Interplay between diet, exercise and the molecular circadian clock in orchestrating metabolic adaptations of adipose tissue. *J. Physiol.* 2019;597(6):1439–50. DOI: 10.1113/JP276488
- Engin A. Misalignment of circadian rhythms in diet-induced obesity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2024;1460:27–71. DOI: 10.1007/978-3-031-63657-8_2
- Tang Q., Godschall E., Brennan C.D., Zhang Q. et al. Leptin receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus input to the circadian feeding network. *Sci. Adv.* 2023;9(34):eadh9570. DOI: 10.1126/sciadv.adh9570
- Arble D.M., Vitaterna M., Turek F.W. Rhythmic leptin is required for weight gain from circadian desynchronized feeding in the mouse. *PLoS One.* 2011;6(9):e25079. DOI: 10.1371/journal.pone.0025079
- Liu C., Liu Y., Xin Y., Wang Y. Circadian secretion rhythm of GLP-1 and its influencing factors. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:991397. DOI: 10.3389/fendo.2022.991397
- Garaulet M., Ordovas J.M., Gómez-Abellán P., Martínez J.A. et al. An approximation to the temporal order in endogenous circadian rhythms of genes implicated in human adipose tissue metabolism. *J. Cell Physiol.* 2011;226(8):2075–80. DOI: 10.1002/jcp.22531
- Marot L.P., Lopes T.D.V.C., Balieiro L.C.T., Crispim C.A. et al. Impact of nighttime food consumption and feasibility of fasting during night work: a narrative review. *Nutrients.* 2023;15(11):2570. DOI: 10.3390/nu15112570
- April-Sanders A.K., Rodriguez C.J. Invited commentary nutrition, obesity, and exercise. metabolically healthy obesity redefined. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(5):e218860. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8860
- Elias-López D., Vargas-Vázquez A., Mehta R., Cruz Bautista I. et al. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing cardiometabolic diseases: a three years follow-up study. *Metabolic Syndrome Study Group. BMC Endocr. Disord.* 2021;21(1):85. DOI: 10.1186/s12902-021-00754-1
- Taheri S., Lin L., Austin D., Young T. et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004;1(3):e62. DOI: 10.1371/journal.pmed.0010062
- LeDuc C.A., Skowronski A.A., Rosenbaum M. The role of leptin in the development of energy homeostatic systems and the maintenance of body weight. *Front. Physiol.* 2021;12:789519. DOI: 10.3389/fphys.2021.789519
- Гариева М.А., Косян А.А. Влияние нарушенного циркадного ритма на углеводный обмен и степень выраженности ожирения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020;9(2):87–8. Garieva M.A., Kosyan A.A. The effect of circadian rhythm disturbance on carbohydrate metabolism and the severity of obesity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2020;9(2):87–8. (in Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-87-88
- Andriessen C., Schrauwen P., Hoeks J. The importance of 24-h metabolism in obesity-related metabolic disorders: opportunities for timed interventions. *Int. J. Obes.* 2021;45:479–90. DOI: 10.1038/S41366-020-00719-9
- Sun M., Feng W., Wang F., Li P. et al. Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types. *Obes. Rev.* 2018;19(1):28–40. DOI: 10.1111/obr.12621
- Lal H., Verma S.K., Wang Y., Xie M. et al. Circadian rhythms in cardiovascular metabolism. *Circ. Res.* 2024;134(6):635–58. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323520
- Bonham M.P., Bonnell E.K., Huggins C.E. Energy intake of shift workers compared to fixed day workers: a systematic review and meta-analysis. *Chronobiol. Int.* 2016;33(8):1086–100. DOI: <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1192188>
- Rogers M., Coates A.M., Banks S. Meal timing, sleep, and cardiometabolic outcomes. *Curr. Opin. Endocrine Metab. Res.* 2021;18:128–32. DOI: 10.1016/j.coemr.2021.03.006
- Sato T., Sato S. Circadian regulation of metabolism: commitment to health and diseases. *Endocrinology.* 2023;164(7):bqad086. DOI: 10.1210/endo/bqad086

Поступила / Received: 07.11.2024

Принята к публикации / Accepted: 13.04.2025

Спонтанная диссекция коронарной артерии у молодой женщины с ожирением

Н.Ю. Цибульская^{1, 2} ✉, Е.И. Харьков^{1, 2}, А.Ф. Харламова², А.В. Беспалов²

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, г. Красноярск

² КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель. На клиническом примере продемонстрировать возможность развития спонтанной диссекции коронарных артерий с формированием инфаркта миокарда у молодой женщины с ожирением.

Основные положения. Ожирение является одним из ведущих факторов развития метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы. Имеются данные о связи метаболических нарушений с развитием инфаркта миокарда у молодых женщин. Спонтанная диссекция коронарных артерий как причина развития инфаркта миокарда у молодых женщин с метаболическими нарушениями обсуждается в научной литературе, но сведений о данной проблеме недостаточно.

В представленном клиническом наблюдении рассматривается возможная связь экстремального ожирения с развитием спонтанной диссекции коронарных артерий, обусловившей инфаркт миокарда у женщины 35 лет с ожирением, перенесшей по этому поводу бариатрическую операцию. Клиническая картина была характерной для ангинозного варианта начального периода инфаркта миокарда. Для купирования болевого синдрома потребовалось введение наркотических анальгетиков. При проведении экстренной коронароангиографии выявлена спонтанная диссекция ствола левой коронарной артерии — промежуточной трети передней межжелудочковой ветви типа В–С по Ellis с признаками пристеночного тромбоза, окклюзия верхушечного сегмента. Проведена реканализация передней межжелудочковой ветви с дальнейшим прямым стентированием ствола левой коронарной артерии — передней межжелудочковой ветви. Осуществленные согласно протоколу ведения больных с острым коронарным синдромом лечебные мероприятия привели к положительному результату, на 9-е сутки заболевания пациентка была выписана из стационара на амбулаторное долечивание. Однако несоблюдение врачебных рекомендаций (женщина не принимала антитромбоцитарные препараты) привело к рецидиву инфаркта миокарда, обусловленному тромбозом стента. Повторное чрескожное коронарное вмешательство и проводимые лечебные и реанимационные мероприятия успеха не принесли. Констатирована смерть пациентки. При патологоанатомическом исследовании диагноза спонтанной диссекции коронарной артерии и рецидивирующего инфаркта миокарда полностью подтвердились.

Заключение. Несмотря на низкую частоту коронарной патологии у молодых женщин, существует вероятность развития у них спонтанной диссекции коронарных артерий с формированием инфаркта миокарда II типа, особенно при наличии метаболических нарушений. Для выявления данной патологии необходима настороженность со стороны специалистов.

Ключевые слова: спонтанная диссекция коронарных артерий, инфаркт миокарда, ожирение, молодые женщины, клинический случай.

Для цитирования: Цибульская Н.Ю., Харьков Е.И., Харламова А.Ф., Беспалов А.В. Спонтанная диссекция коронарной артерии у молодой женщины с ожирением. Доктор.Ру. 2025;24(4):85–91. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-85-91

Spontaneous Coronary Artery Dissection in a Young Obese Woman

N.Yu. Tsubulskaia^{1, 2} ✉, E.I. Kharkov^{1, 2}, A.F. Kharlamova², A.V. Bespalov²

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky; Krasnoyarsk, Russian Federation

² Emergency Medical Care Hospital named after N.S. Karpovich; Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Using a clinical example, to demonstrate the possibility of developing spontaneous coronary artery dissection with the formation of myocardial infarction in a young obese woman.

Key points. Obesity is one of the leading factors in the development of metabolic syndrome and related cardiovascular diseases. There is evidence of a relationship between metabolic disorders and the development of myocardial infarction in young women. Spontaneous coronary artery dissection as a cause of myocardial infarction in young women with metabolic disorders is discussed in the scientific literature. However, there is insufficient information on this issue. The presented clinical case discusses a possible relationship between extreme obesity and the development of spontaneous coronary artery dissection, which caused myocardial infarction in a 35-year-old obese woman who underwent bariatric surgery for this reason. The clinical picture was typical of the anginal variant of the initial period of myocardial infarction. Narcotic analgesics were required to relieve the pain syndrome. During emergency coronary angiography, spontaneous dissection of the left coronary artery trunk — intermediate third of the anterior interventricular branch type B-C according to Ellis with signs of parietal thrombosis, occlusion of the apical segment was detected. Recanalization of the anterior interventricular branch with subsequent direct stenting of the left coronary artery trunk — anterior interventricular branch was performed. The treatment measures taken, according to the protocol for managing patients with acute coronary syndrome, brought a positive result, on the 9th day of the disease, she was discharged from the hospital for outpatient follow-up care. However, failure to comply with medical recommendations (did not take antiplatelet drugs) led to a relapse of myocardial infarction caused by stent thrombosis. Repeated percutaneous coronary intervention and

✉ Цибульская Наталья Юрьевна / Tsubulskaia, N.Yu. — E-mail: solna33@yandex.ru

the treatment and resuscitation measures carried out were unsuccessful. The patient's death was confirmed. The pathological examination fully confirmed the diagnosis of spontaneous coronary artery dissection and recurrent myocardial infarction.

Conclusion. Despite the low incidence of coronary pathology in young women, it is necessary to be alert to this pathology and the possibility of developing spontaneous coronary artery dissection with the formation of type II myocardial infarction, especially in the presence of metabolic disorders.

Keywords: spontaneous coronary artery dissection, myocardial infarction, obesity, young women, clinical case.

For citation: Tsubluskaya N.Yu., Kharkov E.I., Kharlamova A.F., Bepalov A.V. Spontaneous coronary artery dissection in a young obese woman. Doctor.Ru. 2025;24(4):85–91. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-85-91

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является важным и основным предиктором метаболических нарушений, приводящих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, включая острые сосудистые катастрофы [1]. С увеличением частоты ожирения и ассоциированных с ним кардиометаболических факторов риска в популяции отмечается рост развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) среди лиц молодого возраста, в том числе женщин [2, 3]. Одной из причин, приводящих к формированию ОИМ у молодых женщин, служит спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) [4–6]. Это достаточно редкая патология, часто сопряженная с беременностью. Другой особенностью СДКА у молодых женщин является, как правило, отсутствие сердечно-сосудистых факторов риска [4].

Точный механизм СДКА в настоящее время остается неизвестным. Избыточный вес и ожирение были рассмотрены как факторы риска СДКА в обзорном исследовании L. Neubeck

и соавт. (2022) [7]. В научной литературе представлено также описание нескольких клинических случаев выявления данной патологии у пациентов с экстремальным ожирением, в основном у молодых женщин [5, 6].

Приводим собственное наблюдение развития спонтанной диссекции у молодой женщины с ожирением.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Д., 35 лет, была госпитализирована в экстренном порядке в первичный сосудистый центр больницы скорой медицинской помощи с тяжелым ангинозным приступом, длившимся более 1,5 часа и купированным введением морфина. Накануне за 10 часов до поступления впервые в жизни на фоне полного благополучия в покое у женщины появились интенсивные давящие боли за грудиной, которые прошли самостоятельно в течение получаса. За медицинской помощью женщина не обращалась.

При поступлении на электрокардиограмме (ЭКГ) отмечался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 60 уд/мин, элевация сегмента ST в отведениях I, II, aVL, V1–V6 до 5 мм, с реципрокными изменениями в виде депрессии ST в III, aVF до 0,5–1 мм, что соответствовало признакам распространенного переднего инфаркта миокарда в острой стадии (рис. 1).

Уровень тропонина в анализе крови многократно превышал референсные значения, составив 19,550 нг/мл (норма — 0–0,030 нг/мл).

Согласно протоколу ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST больной выполнена экстренная коронароангиография (КАГ). Данные КАГ: тип кровообращения — правый. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ): спонтанная диссекция ствола левой коронарной артерии (ЛКА) — промежуточной трети ПМЖВ типа В–С по Ellis с признаками пристеночного тромбоза, окклюзия верхушечного сегмента (артерия малого диаметра). Огибающая ветвь (ОВ) без изменений. Правая коронарная артерия без изменений (рис. 2).

Проведено оперативное лечение — реканализация ПМЖВ, двукратная тромбаспирация, получены тромбодиссы. Затем выполнено прямое стентирование ствола ЛКА — ПМЖВ с защитой ОВ микропроводником. На промежуточной КАГ отмечалась дислокация тромбодиссы в устье ОВ. Далее осуществлена имплантация стента в ствол ЛКА — ОВ (по методике Coulotte). Выполнена реканализация верхушечного сегмента ПМЖВ микропроводником, тромбаспирация из верхушечного сегмента ПМЖВ с артерией до 1,5 мм, просвет верхушечного сегмента не восстановлен, налажена инфузия эпителиката по схеме. Просвет артерий восстановлен (рис. 3). В дальнейшем проводилась терапия ОИМ согласно существующим протоколам.

Из анамнеза известно, что на протяжении многих лет пациентка курила сигареты, злоупотребление алкоголем отрицала. С юношеских лет имела выраженное ожирение. Для снижения веса два года назад перенесла бариатри-

Рис. 1. Электрокардиограмма больной при поступлении. *Здесь и далее иллюстрации авторов*
Fig. 1. Electrocardiogram of the patient on admission.
Here and below, illustrations by the authors

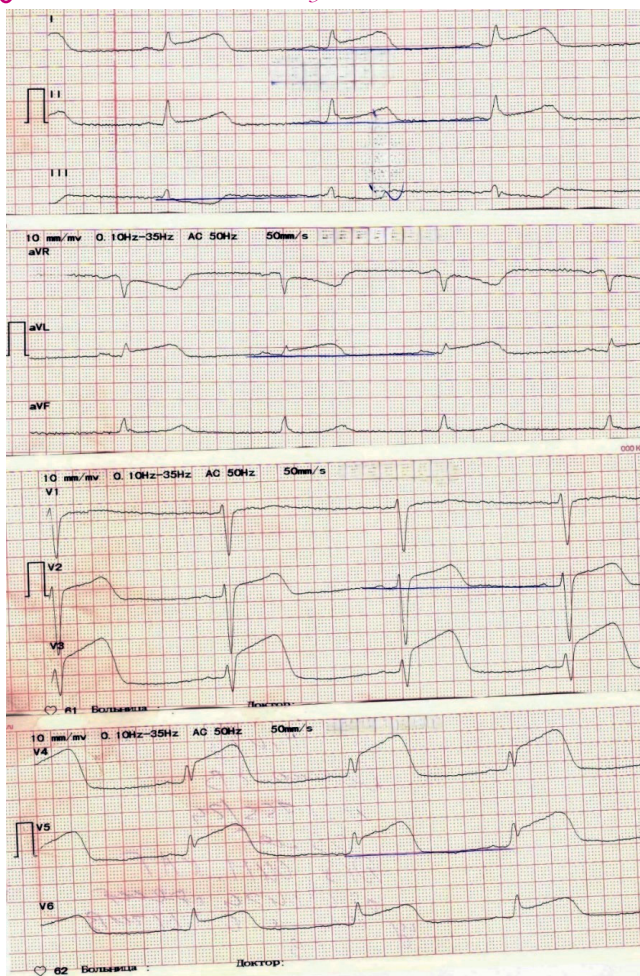


Рис. 2. Исходная ангиография в проекции RAO 27, CAU 26

Fig. 2. Initial angiography of RAO 27, CAU 26



ческую операцию — резекцию 2/3 желудка по Бильрот-2, в результате чего было достигнуто снижение веса на 60 кг. Указания на артериальную гипертензию и сахарный диабет отсутствовали. Каких-либо лекарственных препаратов на постоянной основе женщина не применяла. Беременностей не было. Противозачаточные гормональные препараты пациентка не применяла. Менструальные циклы были регулярными, длительностью 3–5 дней, необильные.

В семейном анамнезе указаний на коронарную патологию у ближайших родственников не было. У матери — гипертоническая болезнь.

При объективном осмотре отмечено увеличение подкожно-жирового слоя преимущественно на животе. Масса тела — 94 кг, рост — 169 см, индекс массы тела — 32,9 (ожирение I).

Проведены лабораторные исследования. Данные липидограммы:

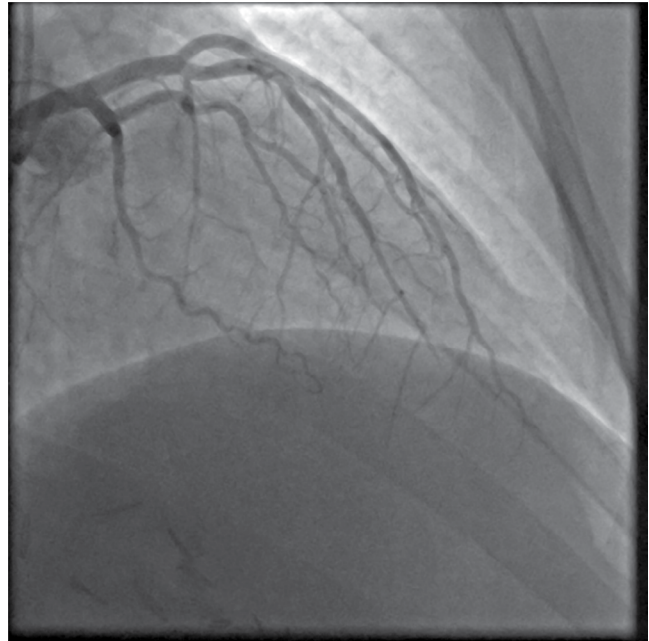
- холестерин общий — 4,64 ммоль/л (референсные значения: 0,00–5,18 ммоль/л);
- триглицериды — 0,72 ммоль/л (референсные значения: 0,00–2,26 ммоль/л);
- холестерин липопротеинов высокой плотности — 1,29 ммоль/л (референсные значения: 1,20–1,55 ммоль/л);
- холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — 3,08 ммоль/л (референсные значения: 0,00–3,37 ммоль/л);
- коэффициент атерогенности — 2,60.

Безусловно, уровень ЛПНП 3,8 ммоль/л для пациентки с инфарктом миокарда был высоким, но инфаркт миокарда в данном случае не ассоциировался с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом. Тем не менее женщине была назначена липидоснижающая терапия.

Уровень глюкозы крови натощак составил 4,74–4,42 ммоль/л. По результатам общего анализа крови установлена железодефицитная анемия средней степени тяжести: показатель ферритина — 13,8 мкг/л (референсные значения: 20,0–

Рис. 3. Контрольная коронарография после эндопротезирования ствола левой коронарной артерии в проекции RAO 32, CRA 19

Fig. 3. Control coronary angiography after endoprosthetics of the left coronary artery trunk of RAO 32, CRA 19



200,0 мкг/л), уровень железа — 2,44 мкмоль/л (референсные значения: 8,80–27,0 мкмоль/л).

С целью поиска причины СДКА выполнен анализ на наличие клеток красной волчанки: LE-клетки не обнаружены. Показатель ревматоидного фактора составил 13,1 МЕ/мл (референсные значения: менее 14,0 МЕ/мл). Результаты анализов на определение антител к ВИЧ (HIV1/2) и антигена р24 отрицательные. Уровень общего белка — 66,19 г/л (референсные значения: 65,00–85,00 г/л).

Данные общего (клинического) анализа крови:

- лейкоциты — $7,5 \times 10^9$ /л (референсные значения: $4,0\text{--}8,5 \times 10^9$ /л);
- эритроциты — $3,99 \times 10^{12}$ /л (референсные значения: $3,50\text{--}4,60 \times 10^{12}$ /л);
- гемоглобин — 86,0 г/л (референсные значения: 120,0–145,0 г/л);
- гематокрит — 28,8% (референсные значения: 33,0–42,0%);
- средний объем эритроцитов — 72,2 фл (референсные значения: 79,0–95,0 фл);
- среднее содержание гемоглобина в эритроцитах — 21,6 пг (референсные значения: 28,7–33,8 пг);
- цветовой показатель — 0,65 (референсные значения: 0,82–1,02);
- средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах — 29,9 г/дл (референсные значения: 32,0–37,0 г/дл);
- коэффициент вариации отклонения размера эритроцитов от среднего значения — 18,50% (референсные значения: 11,50–16,50%);
- тромбоциты — 378×10^9 /л (референсные значения: $165\text{--}350 \times 10^9$ /л);
- индекс распределения по объему тромбоцитов — 12,0 фл;

- средний объем тромбоцитов — 10,0 фл (референсные значения: 6,5–11,6 фл);
- крупные тромбоциты — 25,90% (референсные значения: 15,00–35,00%);
- тромбоцит — 0,380% (референсные значения: 0,100–0,400%);
- скорость оседания эритроцитов — 32 мм/час (референсные значения: 0–15 мм/час).

Коагулограмма (скрининг) при поступлении:

- протромбиновый тест по Квику — 94,60% (референсные значения: 83,40–128,80%);
- протромбиновое время — 10,70 сек (референсные значения: 9,40–11,30 сек);
- международное нормализованное отношение — 1,02 (референсные значения: 0,90–1,08);
- фибриноген — 3,53 г/л (референсные значения: 1,54–3,97 г/л).

В рамках стационарного лечения маркеры антифосфолипидного синдрома не определялись. В связи с имеющейся железодефицитной анемией выполнена фиброгастродуоденоскопия. Установлено, что желудок резецирован; слизистая культи умеренно гиперемирована, культи желудка малых размеров; анастомоз проходим, умеренно гиперемирован; слизистая приводящей и отводящей кишки без признаков воспаления. Заключение: состояние после резекции желудка 2/3 по Бильрот-2 (2 года назад по поводу бариатрии). Умеренно выраженный поверхностный гастрит культи желудка. Анастомозит.

Для исключения онкологического процесса проведено ультразвуковое исследование брюшной полости и почек. Заключение: гепатомегалия. Диффузные изменения в печени. Эхопатологии почек не выявлено. Печень визуализируется фрагментарно. Размеры: косой вертикальный размер правой доли — 158 мм (норма — до 150 мм), толщина правой доли — 126 мм (норма — до 125 мм), краниокаудальный размер левой доли — 103 мм (норма — до 100 мм), толщина левой доли — 77 мм (норма — до 50–60 мм). Контур видимый, ровный, четкий. Структура печени гомогенная, эхогенность повышена, дополнительные образования не выявлены. Внутривнутрипеченочные желчные протоки не расширены.

По результатам рентгенографии органов грудной клетки и средостения: легочные поля расправлены без очаговых и инфильтративных тенеобразований. Корни широкие, малоструктурные. Легочный рисунок усилен и обогащен за счет сосудистого компонента, местами деформирован. Плевральные синусы свободные. Тень средостения расширена в поперечнике.

Эхокардиография: аорта уплотнена. Полости сердца не расширены. Межжелудочковая перегородка и задняя стенка левого желудочка (ЛЖ) не утолщены. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по 1 типу. Митральная недостаточность 1 степени. Сократительная функция ЛЖ снижена. Фракция выброса по методу Симпсона — 40%. Участки акинезии: 13 — верхушечный передний, 14 — верхушечный передне-перегородочный, 16 — верхушечный боковой, 17 — верхушка. Участки гипокинезии: 8 — средний передне-перегородочный, 9 — средний нижне-перегородочный. Недостаточность трикуспидального клапана 1 степени. Систолическое давление в легочной артерии — 30 мм рт. ст. Перикардального выпота нет.

Эхокардиография в динамике перед выпиской: фракция выброса ЛЖ — 58%. Конечный диастолический размер ЛЖ — 4,9 см. Гипокинез: 13 — верхушечный передний, 14 — вер-

хушечный передне-перегородочный, 16 — верхушечный боковой, 17 — верхушка сегментов ЛЖ. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 2 степени. Систолическое давление в легочной артерии — 36 мм рт. ст.

На фоне дальнейшего проводимого лечения, включавшего двойную антитромбоцитарную терапию тикагрелором 90 мг и ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки, состояние пациентки улучшилось, был полностью купирован и не рецидивировал болевой синдром, не было нарушений ритма и явлений застойной сердечной недостаточности. На ЭКГ отмечалась положительная динамика (рис. 4).

На 9-е сутки заболевания больная была выписана на амбулаторное долечивание с рекомендациями продолжить прием медикаментозной терапии, в том числе и антитромбоцитарной.

Лечение в стационаре и терапия, рекомендованная к обязательному продолжению при выписке: ацетилсалициловая кислота 100 мг по 1 таблетке утром до еды, тикагрелор 90 мг — 1 таблетка утром и вечером после еды (строго в течение 12 месяцев!). Сакубитрил/валсартан 50 мг по 1 таблетке утром и вечером в течение 3 недель, затем увеличить дозу до 200 мг/сут на 2–3 недели, затем вновь увеличить дозу до 400 мг/сут, под контролем артериального давления не ниже 100/70 мм рт. ст. Бисопролол 2,5 мг по 1 таблетке утром независимо от еды, под контролем частоты сердечных сокращений (не менее 55 ударов в мин). При недостижении целевых значений частоты сердечных сокращений в 50–60 ударов в мин к терапии через 1 месяц добавить ивабрадин 5 мг — 1 таблетка утром и вечером. Розувастатин 40 мг по 1 таблетке вечером. Эплеренон 25 мг — 1 таблетка утром и в обед после еды. Торасемид 2,5 мг — 1 таблетка утром независимо от еды. Дапаглифлозин 10 мг — 1 таблетка утром после еды. Железа сульфат + аскорбиновая кислота 100 + 60 мг —

Рис. 4. Электрокардиограмма при выписке
Fig. 4. Electrocardiogram at discharge

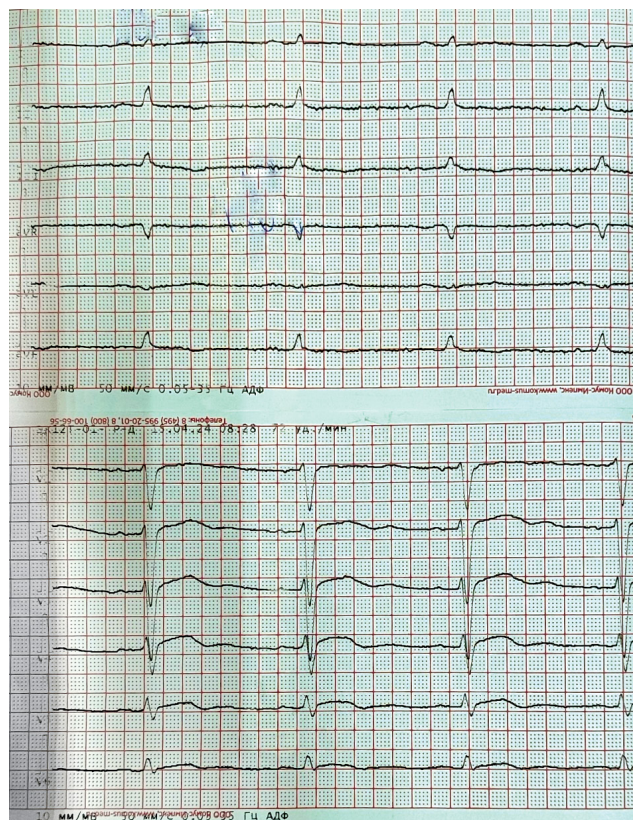
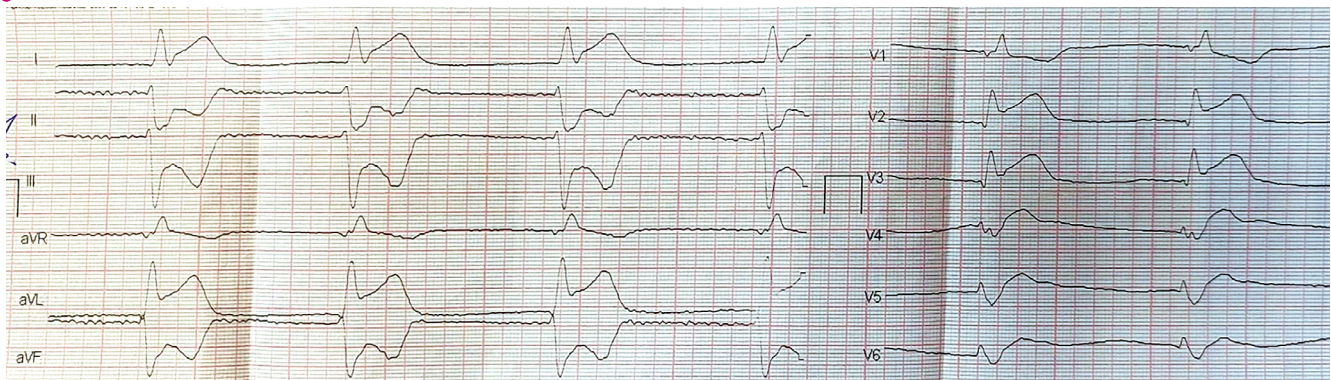


Рис. 5. Электрокардиограмма при повторной госпитализации
Fig. 5. Electrocardiogram during rehospitalization

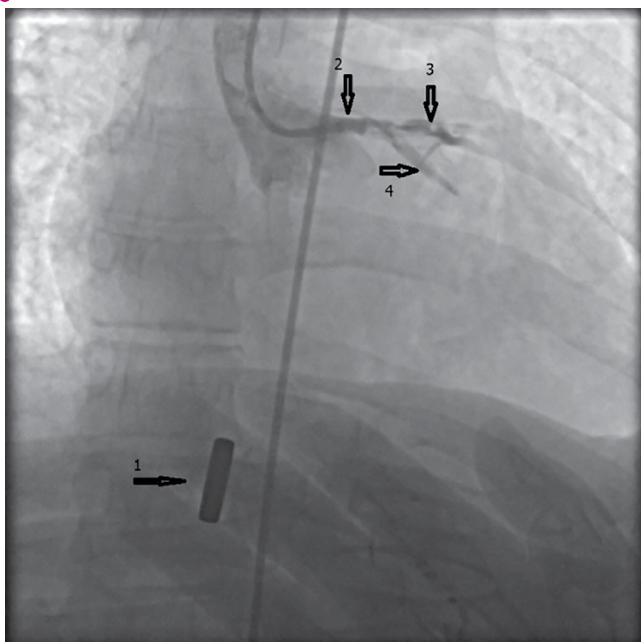


1 таблетка утром и вечером после еды в течение 3 месяцев, контроль гемоглобина, железа, ферритина.

Через сутки после выписки из стационара пациентка была доставлена повторно с клиникой острого коронарного синдрома и кардиогенного шока. Выяснилось, что женщина, пренебрегая рекомендациями врача, назначенные препараты, в том числе тикагелор, не принимала.

На ЭКГ при поступлении вновь определены подъем сегмента ST выше изолинии по передней стенке ЛЖ и полная атриовентрикулярная блокада (рис. 5).

Рис. 6. Ангиография при повторной госпитализации. Тромбоз в стентах ствола левой коронарной артерии (ЛКА) — передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) — огибающей ветви (ОВ). Прямая проекция LAO 1, CRA 1. 1 — баллон контрпульсатора, 2 — ствол ЛКА, 3 — ПМЖВ, 4 — ОВ
Fig. 6. Angiography during rehospitalization. Thrombosis in stents left coronary artery (LCA) — anterior interventricular branch (AIB) — circumflex branch (CB). Direct projection LAO 1, CRA 1. 1 — counterpulsator balloon, 2 — LCA trunk, 3 — AIB, 4 — CB



Повторно проведена КАГ, выявившая тромботическую окклюзию в стентированном сегменте с переходом на ПМЖВ и ОВ. Выполнена установка внутриаортального баллонного контрпульсатора левым феморальным доступом. Установлен временный электрокардиостимулятор. Выполнена также пункция правой бедренной вены для осуществления инфузии. Налажена инфузия раствора эптифибатида по схеме, рекомендуемой соответственно стандартам оказания помощи при данной патологии. Осуществлена реканализация ПМЖВ. Далее выполнена двукратная тромбоаспирация, получены тромбомассы. Произведена реканализация ОВ, также однократная тромбоаспирация, получены тромбомассы (рис. 6).

Выполнена имплантация стента в ствол ЛКА — ОВ с защитой ПМЖВ микропроводником, стента в ствол ЛКА — ПМЖВ (по методике Coulotte). На контрольной КАГ просвет артерии восстановлен, кровоток TIMI 3 (рис. 7).

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, при явлениях истинного кардиогенного шока наступила смерть пациентки. При патологоанатомическом исследовании диагноз ОИМ на фоне диссекции ствола ЛКА — промежуточной трети ПМЖВ полностью подтвердился.

Рис. 7. Ангиография в прямой проекции LAO 5, CRA 3

Fig. 7. Angiography in direct projection LAO 5, CRA 3



Результаты аутопсии: сердце размерами $11 \times 9 \times 6$ см, масса — 320 г, дрябло-эластичной консистенции. Конфигурация не изменена. Полости сердца незначительно расширены. В полостях сердца следы жидкой крови темно-красного цвета. Хордальный, пристеночный и клапанный эндокард влажный, гладкий, блестящий. Створки аортального, митрального и трикуспидального клапанов тонкие, эластичные, обычного цвета, с немногочисленными мелкими утолщениями желтоватого цвета. Периметр митрального клапана — 8 см, трикуспидального клапана — 11 см, аортального клапана — 7,5 см. В области передней стенки ЛЖ и верхушки на разрезе на участке размерами 6×6 см миокард на всю толщу дрябловатой консистенции, пестрого вида за счет чередования участков серовато-желтого и темно-красного цвета. В остальных отделах сердца на разрезе мышца сердца серого и розово-серого цвета. Толщина миокарда ЛЖ — 1,6 см, правого желудочка — 0,3 см, толщина межжелудочковой перегородки — 1,0 см. Стенки коронарных артерий не утолщены, интима гладкая, светло-желтая, просвет местами циркулярно сужен до 10–15%, свободный. В устье левой коронарной артерии, ПМЖВ и в просвете ОВ — металлические стенты, при ревизии просветы проходимы, без тромботических масс. Гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек в аорте, сонных и коронарных артериях не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

С широким внедрением в лечебную тактику ОИМ использования КАГ, и особенно методов внутрисосудистой визуализации, увеличилась частота выявления СДКА. Распространенность данной патологии точно не установлена, но отмечено, что достоверно чаще она встречается у женщин [4, 7–10]. С учетом значимого превалирования женщин среди пациентов с СДКА предполагается, что половые гормоны играют значительную роль в патофизиологии данного состояния. Однако общепризнанными факторами риска СДКА в настоящее время считаются фиброзно-мышечная дисплазия, беременность и роды, заболевания соединительной ткани, коронарный атеросклероз, женский пол, гормональная терапия. Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с данным диагнозом встречаются нечасто [1, 4, 8–10]. По литературным данным, при СДКА поражается преимущественно ПМЖВ, одинаково часто как у мужчин, так и у женщин [9, 10].

L. Neubeck и соавт. (2022) в своей обзорной статье, объединившей 28 исследований, касающихся СДКА, и включившей 4167 пациентов, расценили ожирение, которое встречалось в 11,8–33,3% случаев, как один из факторов риска развития диссекции [7]. При этом наиболее часто СДКА диагностировалась у молодых женщин, имеющих экстремальное ожирение, что описывается также в ряде клинических случаев [5, 6]. Сам механизм развития диссекции при ожирении окончательно не изучен, а его влияние как фактора риска СДКА требует дальнейшего анализа, так как имеющиеся данные представлены разрозненными единичными наблюдениями. Кроме того, не отработаны алгоритмы ведения пациентов с данной патологией. Оперативное лечение с применением эндопротезирования коронарных артерий рекомендуется только в одной трети случаев [4]. Ограничения оперативного вмешательства сопряжены с осложнениями в виде стентирования по ложному каналу, расширения объема диссекции и т. п. При консервативном лечении были также получены положительные результаты [8].

На основании данных анамнеза, объективного и лабораторного обследований описанный клинический случай представляет типичный портрет пациента с СДКА: молодая женщина, поражение ПМЖВ по ангиографическим данным, неизменные липидный и углеводный профили. Учитывая в анамнезе у больной экстремальное ожирение, сохранение ожирения на момент развития ОИМ, курение, мы ожидали увидеть дислипидемию, проявления метаболического синдрома и атеросклеротическое поражение коронарных артерий с атеротромбозом по данным КАГ. При проведении КАГ была выявлена СДКА без атеросклеротического поражения сосудов, выбрана тактика инвазивного лечения, проведено успешное эндопротезирование согласно существующим стандартам оказания помощи больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. В последующем отказ от антитромбоцитарной терапии привел к тромбозу стента, рецидиву инфаркта миокарда и летальному исходу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует и подтверждает предположение о связи СДКА с ожирением. Эта проблема особенно актуальна у женщин молодого возраста. Требуется дальнейший набор статистического материала и разработка протоколов ведения данной категории пациентов.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Цибульская Н.Ю. — анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Харьков Е.И. — разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи; Харламова А.Ф. — обследование и лечение пациентки, оформление иллюстраций; Беспалов А.В. — обследование и лечение пациентки, подготовка иллюстраций.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each author: Tsiubul'skaya, N.Yu. — analysis of the obtained data, review of the literature on the topic, writing the text of the article; Kharkov, E.I. — development of the concept and design of the article, scientific editing, approval of the final text of the article; Kharlamova, A.F. — examination and treatment of the patient, design of illustrations; Bespalov, A.V. — examination and treatment of the patient, preparation of illustrations.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.
This article was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» (№ 98/25 от 17.04.2024). Пациентка предоставила письменное согласие на публикацию данных. Protocol was approved by the local ethics committee at the Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital of Urgent Medical Care named after N.S. Karpovich (No. 98/25 dated 17.04.2024). The patient signed an informed consent for the publication of data.

Об авторах / About the authors

Цибульская Наталья Юрьевна / Tsibulskaya, N.Yu. — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач-кардиолог отделения кардиологии КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича», к. м. н., доцент. eLIBRARY.RU SPIN: 4238-8156. <http://orcid.org/0000-0003-0122-0884>. E-mail: solna33@yandex.ru

Харьков Евгений Иванович / Harkov, E.I. — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач-кардиолог отделения кардиологии КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича». eLIBRARY.RU SPIN: 1234-3885. <http://orcid.org/0000-0002-8208-0926>. E-mail: harkov-50@mail.ru

Харламова Анастасия Фикратовна / Kharlamova, A.F. — врач-кардиолог отделения кардиологии КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича». E-mail: anastasija.harlamowa@yandex.ru

Беспалов Андрей Владимирович / Bepalov, A.V. — врач-рентген-хирург отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича». eLIBRARY.RU SPIN: 6801-6962. <http://orcid.org/0000-0002-7669-1798>. E-mail: TornAndreyj@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бабенко А.Ю., Голикова Т.И. Ожирение как предиктор метаболических нарушений и цель для персонализированных воздействий. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2021;1(1):59–94. Babenko A.Yu., Golikova T.I. Obesity as a predictor of metabolic deviations and the purpose for the personified impact. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2021;1(1):59–94. (in Russian)
2. Vaccarino V. Myocardial infarction in young women. *Circulation*. 2019;139(8):1057–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039298
3. Arora S., Stouffer G.A., Kucharska-Newton A.M., Qamar A. et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2019;139(8):1047–56. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137
4. Lewey J., El Hajj S.C., Hayes S.N. Spontaneous coronary artery dissection: new insights into this not-so-rare condition. *Annu. Rev. Med*. 2022;73:339–54. DOI: 10.1146/annurev-med-052819-023826
5. Shrestha D.B., Shtembari J., Shehata K., Gondi H. et al. Spontaneous coronary artery dissection in young patients: a case series and review of current management algorithm. *Cureus*. 2023;15(5):e39393. DOI: 10.7759/cureus.39393
6. Rizvi T.A., Khan S., Mustafa A., Tabet R. et al. A case of peripartum spontaneous coronary artery dissection in a woman with a history of obesity. *Cureus*. 2022;14(12):e33021. DOI: 10.7759/cureus.33021
7. Neubeck L., McHale S., Ross M., MacGillivray S. et al. Spontaneous coronary artery dissection: a systematic review of physical and psychosocial recovery following discharge from hospital. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs*. 2022;21(7):665–76. DOI:10.1093/eurjcn/zvac009
8. Saw J., Starovoytov A., Humphries K., Sheth T. et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur. Heart J*. 2019;40(15):1188–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz007
9. McAlister C., Alfadhel M., Samuel R., Starovoytov A. et al. Differences in demographics and outcomes between men and women with spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2022;15(20):2052–61. DOI: 10.1016/j.jcin.2022.08.023
10. Stanojevic D., Apostolovic S., Kostic T., Mitov V. et al. A review of the risk and precipitating factors for spontaneous coronary artery dissection. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023;10:1273301. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1273301 

Поступила / Received: 24.02.2025

Принята к публикации / Accepted: 28.04.2025

Нарушения сна у пациента с ожирением и сахарным диабетом 2 типа

Д.Д. Лебедева¹, О.П. Пьяных^{2,3} ✉

¹ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Москва

³ Филиал компании «Хадасса Медикал Лтд»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Продемонстрировать особенности диагностики и лечения нарушений сна у пациента с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2), а также обсудить оптимальные стратегии комплексного ведения подобных пациентов в клинической практике.

Основные положения. Нарушения сна представляют собой актуальную проблему в контексте ожирения и СД2 в связи с высокой распространенностью этих коморбидных состояний, их взаимосвязанным патогенезом, влиянием на кардиометаболические риски, а также трудностями в диагностике и терапии. В данном клиническом случае для диагностики и лечения нарушений сна у пациента с СД2 были использованы современные методы, включающие анкетирование, компьютерную сомнографию (с применением системы WatchPAT), когнитивно-поведенческую терапию бессонницы, СИПАП-терапию, а также лабораторные и инструментальные методы диагностики и лечения СД2. Применение комплексного подхода позволило значимо улучшить метаболические показатели: у пациента зафиксировано снижение массы тела на 26 кг, понижение уровня гликированного гемоглобина до 5,5%. Отмечена нормализация показателей сна: снижение индекса апноэ/гипопноэ с 39,8 до 1 эпизода в час на фоне СИПАП-терапии и до 1,7 эпизода в час без вентиляционной поддержки, а также уменьшение выраженности дневной сонливости по шкале Эпворта с 19 до 5 баллов (в пределах нормы).

Заключение. На примере представленного клинического случая показан алгоритм ведения пациентов с морбидным ожирением, СД2, обструктивным апноэ сна и бессонницей, что имеет практическую значимость для врачей. Анализ данного наблюдения поможет специалистам принимать более обоснованные решения в отношении диагностики, лечения и мониторинга этих коморбидных заболеваний, что позволит улучшить состояние здоровья и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2 типа, нарушения сна, обструктивное апноэ сна, бессонница, WatchPAT, СИПАП-терапия.

Для цитирования: Лебедева Д.Д., Пьяных О.П. Нарушения сна у пациента с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Доктор.Ру. 2025;24(4):92–104. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-92-104

Sleep Disorders in a Patient with Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus

D.D. Lebedeva¹, O.P. Pyanykh^{2,3} ✉

¹ Central Clinical Hospital with a Polyclinic; Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russian Federation

³ Branch of Hadassah Medical Ltd; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To demonstrate the features of diagnosis and treatment of sleep disorders in a patient with obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM), as well as to discuss the optimal strategies for comprehensive management of such patients in clinical practice.

Key points. Sleep disorders are an urgent problem in the context of obesity and T2DM due to the high prevalence of these comorbid conditions, their interrelated pathogenesis, their impact on cardiometabolic risks, and the difficulties in diagnosis and treatment. In this clinical case, modern methods were used to diagnose and treat sleep disorders in a patient with T2DM, including questionnaires, somnography (using the WatchPAT system), cognitive-behavioral therapy for insomnia, CPAP therapy, and laboratory and instrumental methods for diagnosing and treating T2DM. The use of a comprehensive approach significantly improved the patient's metabolic parameters, with a 26-kg weight loss and a decrease in glycated hemoglobin levels to 5.5%. The patient's sleep patterns also improved: decrease in the apnea/hypopnea index from 39.8 to 1 episode per hour against the background of CPAP therapy and up to 1.7 episodes per hour without ventilatory support, as well as a decrease in the severity of daytime drowsiness on the Epworth scale from 19 to 5 points (within the normal range).

Conclusion. On the example of the presented clinical case, the algorithm of management of patients with morbid obesity, T2DM, obstructive sleep apnea and insomnia is presented, which has practical significance for doctors. Analyzing this observation will help professionals make more informed decisions regarding the diagnosis, treatment, and monitoring of these comorbid diseases, which will improve the health and quality of life for patients.

Keywords: obesity, type 2 diabetes, sleep disorders, obstructive sleep apnea, insomnia, WatchPAT, CPAP therapy.

For citation: Lebedeva D.D., Pyanykh O.P. Sleep disorders in a patient with obesity and type 2 diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2025;24(4):92–104. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-92-104

✉ Пьяных Ольга Павловна / Pyanykh O.P. — E-mail: doctor.olga.p@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) — глобальные проблемы общественного здравоохранения, которые продолжают распространяться по всему миру. Эти состояния являются основными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП), почечной недостаточности, неврологических, онкологических заболеваний и других серьезных осложнений, что ведет к повышению инвалидизации и преждевременной смертности [1, 2]¹. Рост числа пациентов с ожирением и СД2 обуславливает увеличение нагрузки на систему здравоохранения, в связи с чем внимание органов здравоохранения во всех странах мира направлено на поиск эффективных способов борьбы с этими заболеваниями.

У пациентов с ожирением и СД2 часто встречаются нарушения сна, включая обструктивное апноэ сна (ОАС), бессонницу, синдром беспокойных ног, нарушения циркадного ритма сна и бодрствования, снижение качества и продолжительности сна и другие [3, 4]. Расстройства сна могут усугублять метаболические нарушения, связанные с ожирением и СД2, а также негативно влиять на качество жизни, настроение, когнитивные функции и работоспособность [5, 6].

Существует двунаправленная связь между расстройствами сна и метаболическими заболеваниями. Недостаток сна и нарушения его структуры, интермиттирующая гипоксемия могут приводить к инсулинорезистентности, изменению регуляции аппетита, гормональному дисбалансу, повышению уровня стрессовых гормонов и воспалению, что, в свою очередь, способствует развитию ожирения и СД2 [7–9]. С другой стороны, ожирение и СД2 могут быть причинами развития нарушений сна [10].

Нарушения сна, особенно ОАС, являются независимыми факторами риска ССЗ (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульта, аритмии) и других осложнений, таких как почечная недостаточность и нейрокогнитивные нарушения [11–13]. Сочетание ожирения, СД2 и различных нарушений сна значительно увеличивает риск развития кардиометаболических осложнений [14].

Однако, несмотря на большую распространенность, нарушения сна часто остаются недиагностированными и, следовательно, нелечеными. Многие пациенты не осознают наличия у них проблем со сном или не обращаются за медицинской помощью. К тому же врачи общей практики и эндокринологи не всегда проводят скрининг на расстройства сна у пациентов с ожирением и СД2 [3]. Недостаточное внимание к проблемам сна приводит к прогрессированию метаболических нарушений и увеличению кардиометаболических рисков. Стоит отметить, что лечение пациентов с ожирением, СД2 в сочетании с различными нарушениями сна представляет собой сложную задачу, требующую командного подхода эндокринолога и сомнолога. Необходимо учитывать особенности каждого пациента и подбирать индивидуальную терапию, позволяющую воздействовать на все аспекты проблемы.

ОАС — это распространенное расстройство сна, характеризующееся повторяющимися эпизодами частичной (гипопноэ) или полной (апноэ) обструкции верхних дыхательных путей, длящимися более 10 секунд, несмотря на продолжающиеся дыхательные усилия. Повторяющиеся эпизоды апноэ и гипопноэ вызывают снижение сатурации, частые микропро-

буждения, приводящие к фрагментации сна, снижению его качества и нарушению его структуры.

Симптомы ОАС можно разделить на дневные и ночные. Обычно пациенты с ОАС испытывают чрезмерную дневную сонливость, усталость, снижение концентрации внимания, нарушение памяти, раздражительность, утреннюю головную боль. Ночью отмечаются храп, шумное дыхание, эпизоды остановки дыхания, частые пробуждения, беспокойный сон, потливость, учащенное мочеиспускание.

Ожирение, особенно висцеральное, является одним из основных факторов риска развития ОАС. При ожирении частота этого состояния составляет 60–90%, и больше половины пациентов с диабетом имеют ночное апноэ. Мужчины более склонны к развитию ОАС, чем женщины, его распространенность увеличивается с возрастом.

К другим факторам риска развития ОАС относятся некоторые анатомические особенности (увеличенные миндалины, искривление носовой перегородки, гипертрофия и гипотония мягкого неба и язычка, ретрогнатия (аномалия, при которой нижняя или верхняя челюсть сдвигается назад) или микрогнатия (недоразвитие челюстной кости), короткая шея), курение и употребление алкоголя, а также ряд заболеваний: гипотиреоз, акромегалия, аллергический ринит, полипозный синусит, миопатия и другие.

Диагностика ОАС проводится с помощью анкетирования с использованием специальных шкал, таких как Берлинский опросник (Berlin questionnaire — BQ), STOP-BANG, шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale — ESS), а также обязательного инструментального обследования.

Полисомнография (ПСГ) — золотой стандарт диагностики ОАС, это дорогостоящая и трудоемкая процедура, которая требует привлечения специального персонала, обученного для ее проведения. Высокая стоимость теста и нехватка лабораторий сна ограничивают доступность ПСГ.

Поскольку обструктивные нарушения дыхания во сне распространены, а проведение ПСГ для всех пациентов невозможно, требуется разработка оптимальных и простых методов исследования ОАС, включая более доступные диагностические подходы. Согласно рекомендациям Американской академии медицины сна (AASM), к таким методам относятся компьютерная сомнография с помощью системы WatchPAT и кардиореспираторный мониторинг [15]. WatchPAT — это портативное медицинское устройство для домашнего мониторинга сна, которое использует технологию периферической артериальной тонометрии (PAT). С его помощью измеряются изменения тонуса периферических артерий, а также проводятся пульсоксиметрия, актиграфия, оценка пульса и положения тела. На основании полученных данных алгоритм WatchPAT анализирует наличие и тяжесть эпизодов апноэ и гипопноэ, а также другие параметры сна, включая структуру сна. Применение WatchPAT является доступной альтернативой ПСГ. Клинические исследования показали, что этот метод имеет высокую чувствительность и специфичность в выявлении ОАС по сравнению с ПСГ, особенно в отношении определения индексов апноэ/гипопноэ (ИАГ) и десатураций [16–18].

Лечение ОАС включает изменение образа жизни (снижение веса, отказ от курения и алкоголя), СИПАП-терапию (от англ. Continuous Positive Airway Pressure — CPAP) с использованием аппарата, который создает постоянное положительное

¹ World Health Organization. Obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения — 25.06.2025).

давление в дыхательных путях, предотвращая их обструкцию. В некоторых случаях применяются ротовые аппликаторы — индивидуальные приспособления, помогающие удерживать нижнюю челюсть в правильном положении, а также позиционная терапия с исключением положения на спине во время сна и хирургическое лечение [19].

Хроническая бессонница является распространенной проблемой среди пациентов с СД2, затрагивающей 39% из них, что в четыре раза больше, чем в общей популяции. Частота бессонницы выше у женщин с диабетом, пациентов с более длительным стажем заболевания, а также при наличии сопутствующих осложнений диабета [20]. ОАС, также высоко распространенный у пациентов с диабетом и ожирением, может усугублять симптомы бессонницы.

Диагностика бессонницы при сахарном диабете заключается в оценке жалоб на сон, характера трудностей (засыпание, поддержание сна, ранние пробуждения), времени возникновения проблемы, влияния на дневное функционирование, выявлении сопутствующих заболеваний и принимаемых лекарственных препаратов. Для диагностики бессонницы проводится анкетирование с использованием шкалы бессонницы Атенс (Athens Insomnia Scale — AIS) для оценки тяжести бессонницы, Питтсбургского индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index — PSQI) для общей оценки качества сна, шкалы сонливости Эпворта для оценки дневной сонливости, а также описанные выше опросники для скрининга ОАС. Пациенту предлагается ведение дневника сна в течение 1–2 недель для регистрации времени засыпания, пробуждений, общего времени сна, приема лекарств, употребления кофеина и алкоголя. При необходимости оценки времени сна и бодрствования и/или ПСГ с целью исключения других расстройств сна, таких как ОАС, синдром беспокойных ног.

Лечение бессонницы при диабете включает оптимизацию контроля гликемии, коррекцию сопутствующих заболеваний, гигиену сна, когнитивно-поведенческую терапию бессонницы (КПТ-Б) и, при необходимости, медикаментозное лечение [21, 22]. КПТ-Б является наиболее эффективным методом лечения хронической бессонницы, направлена на изменение негативных мыслей и убеждений о сне, установление режима сна, ограничение времени, проведенного в постели, с применением техник релаксации, медитации, дыхательных упражнений, прогрессивной мышечной релаксации, регулярных умеренных физических упражнений в течение дня (но не перед сном).

С целью демонстрации взаимосвязи нарушений сна (ОАС и бессонницы) с СД2 и ожирением мы разберем клинический случай, а также обсудим стратегии улучшения контроля гликемии и снижения кардиометаболических рисков путем применения комплексного подхода к лечению, состоявшего в оптимизации сна, использовании вентиляционной поддержки, коррекции противодиабетической терапии. Это клиническое наблюдение подчеркивает необходимость раннего выявления нарушений сна и мультидисциплинарного подхода в лечении пациента с ожирением, СД2, ОАС и бессонницей. Взаимодействие эндокринолога и сомнолога позволяет достичь значительного улучшения состояния пациента, что демонстрирует важность командной работы.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 47 лет, поступил на стационарное лечение в отделение эндокринологии с жалобами на повышение артериального давления (АД), общую слабость, сухость во рту,

лишний вес и неэффективные попытки его снижения, храп ночью и остановки дыхания во сне (со слов жены), периодические пробуждения с чувством нехватки воздуха, тревожный неосвежающий сон и сложности с засыпанием практически каждую ночь, ночную потливость преимущественно в области головы и шеи, утренние головные боли, выраженную дневную сонливость (несколько раз засыпал на совещании).

Больной госпитализирован в отделение эндокринологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ для оптимизации сахароснижающей, антигипертензивной и гиполипидемической терапии, обучения в школе сахарного диабета, так как на амбулаторном этапе не были достигнуты целевые уровни АД и показателей углеводного обмена.

Из анамнеза известно, что в течение двух лет пациент страдает артериальной гипертензией. Максимальное зафиксированное АД — 180/95 мм рт. ст. Был назначен валсартан 80 мг, который регулярно пациент не принимал. АД повышалось преимущественно в утренние часы.

Следует отметить, что за несколько недель до госпитализации в стационар при обследовании в амбулаторных условиях у пациента впервые был выявлен СД2: показатель гликированного гемоглобина (HbA1c) — 12%, глюкозы венозной сыворотки натощак — 11,0 ммоль/л. В амбулаторных условиях эндокринологом рекомендована следующая терапия: метформин 1000 мг перед завтраком и ужином, дапаглифлозин 25 мг перед завтраком.

Пациент имеет избыточный вес в течение длительного времени, прогрессирующий набор веса в течение 5 лет, что связывает с перенесенным стрессом и сменой работы (офисная, руководящая должность), попытки снизить вес с помощью диеты и физической нагрузки были безуспешны. Максимальный вес — настоящий.

Около 5 лет назад у пациента появились жалобы на качество сна: сложности с засыпанием, поверхностный сон. Он самостоятельно принимал растительные седативные препараты типа настойки пиона и валерианы, отмечал небольшой положительный эффект. Ранее к сомнологу не обращался, исследование сна не проходил. Относит себя к среднему хронотипу «Голубь». Режим сон-бодрствование — 22:30–08:00, последние годы стал ложиться спать раньше желаемого и проводить в постели до 10 часов в сутки. Отсыпается на выходных.

Аллергологический анамнез не отягощен, непереносимость лекарств отрицает. Перенесенные операции и травмы отрицает.

Характер питания: нет режима, 2–5 приемов пищи в день, поздний ужин; предпочтения в еде: сладкое, мучное, жирное. Питьевой режим не соблюдает. Уровень физической активности низкий.

Семейный анамнез: у матери СД2, отец перенес ишемический инсульт в 72 года.

При объективном осмотре: общее состояние удовлетворительное. Телосложение гиперстеническое. Рост — 177 см, масса тела — 115 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 36,7 кг/м², окружность шеи — 45 см, окружность талии — 116 см. Кожные покровы нормального цвета, в области шеи и подмышек гиперпигментация (*acanthosis nigricans*), повышенной влажности, без высыпаний, стрий, трофических изменений. Периферические лимфоузлы не увеличены. Язык сухой, обложен налетом. Нос не деформирован, носовое дыхание свободное. Гипертрофия миндалин 2 степени, увеличенный за счет отека небный язычок, передние дужки застойно гиперемированы. Паратонзиллярная область не изменена.

Задняя стенка глотки розовая. Щитовидная железа однородная, не увеличена. Пульс — 76 уд/мин. АД — 140/90 мм рт. ст. Отеков нет. Частота дыхательных движений — 18 в мин. Везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена (+2 см из-под края реберной дуги). Пульсация артерий стопы сохранена, чувствительность стоп не изменена.

Проведено анкетирование: результат по Эпвортской шкале сонливости — 19 баллов (норма < 10 баллов), по шкале STOP-BANG — 7 баллов (низкий риск ОАС < 3 баллов), индекс качества сна PSQI — 18 (норма < 5).

Выполнены лабораторные исследования. По результатам клинического анализа крови отмечено повышение гемоглобина до 165 г/л (референсные значения: 130–160 г/л), снижение тромбоцитов до 143×10^9 /л (референсные значения: $180\text{--}320 \times 10^9$ /л).

Данные биохимического анализа крови: аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 49,5 Ед/л (референсные значения: 1,6–37 Ед/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 62,6 Ед/л

(референсные значения: 1,6–40 Ед/л), общий холестерин — 8,6 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 5,5 ммоль/л, триглицериды — 3,2 ммоль/л.

Показатель глюкозы венозной сыворотки натощак составил 13,8 ммоль/л (референсные значения: 4,0–5,9 ммоль/л), HbA1c — 12,7% (референсные значения: 4,0–6,0%).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило УЗ-признаки жирового гепатоза, гепатомегалии, липоматоза поджелудочной железы. Индекс фиброза-4 (FIB-4) — 2,1 (примерная стадия фиброза — 2–3 по шкале METAVIR).

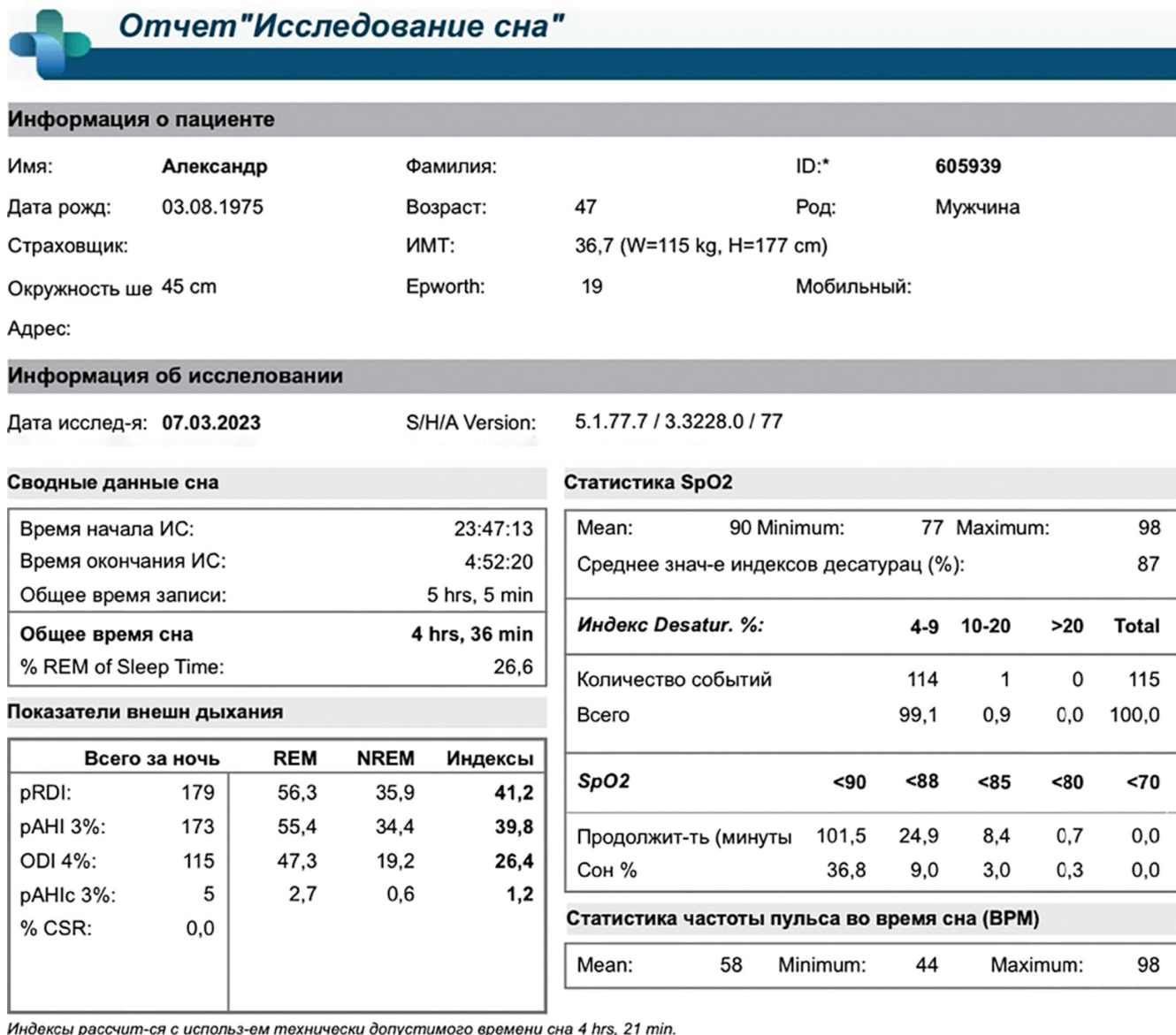
В результате комплексного обследования осложнения сахарного диабета (микрососудистые, макрососудистые) не выявлены.

С целью исключения нарушений дыхания во сне пациенту проведена компьютерная сомнография с использованием системы WatchPAT в течение ночи (рис. 1).

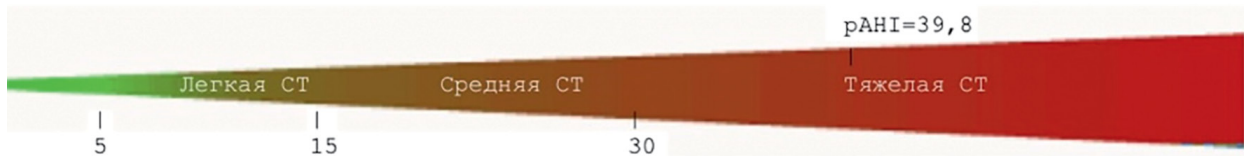
Результаты компьютерной сомнографии от 07.03.2023 – 08.03.2023 в течение ночи (WatchPAT 300U Central): мони-

Рис. 1. Первичный отчет компьютерной сомнографии (WatchPAT)

Fig. 1. The primary report of sleep research using computer somnography (WatchPAT)



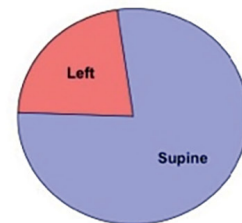
pRDI is calculated using $\text{oxi desaturation} \geq 3\%$



* Контрольные значения в соответствии с рекомендациями

Статистика положения тела

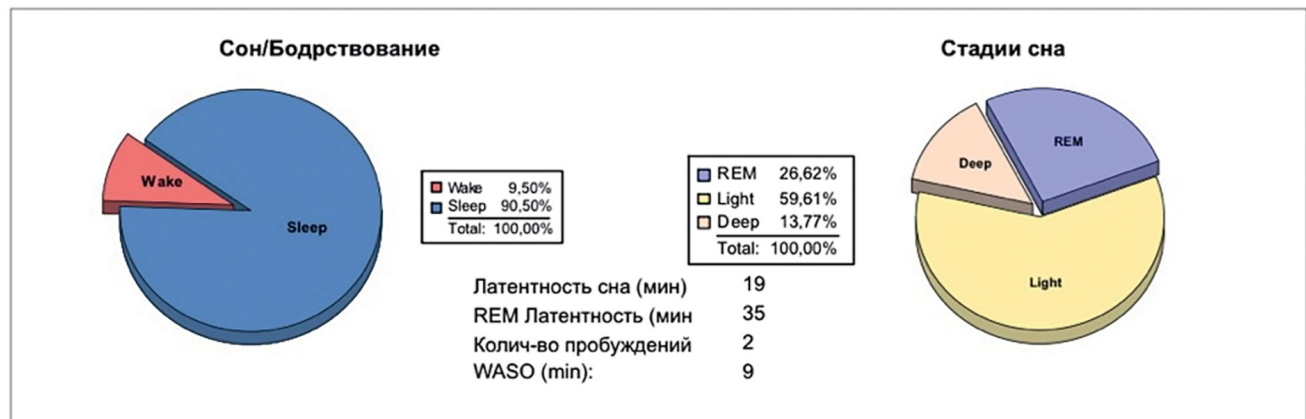
Позиция	Спина	Живот	Правый	Левый	Non-Supine
Сон (min)	214,6	0,0	0,0	61,5	61,5
Сон %	77,7	0,0	0,0	22,3	22,3
pRDI	47,1	N/A	N/A	20,5	20,5
pAHI 3%	45,4	N/A	N/A	20,5	20,5
ODI 4%	29,7	N/A	N/A	15,4	15,4



Статистика храпа

Уровень храпа (dB)	>40	>50	>60	>70	>80	>Порог (45)	Mean: 40 dB
Сон (min)	48,2	1,5	0,7	0,0	0,0	2,9	
Сон %	17,5	0,5	0,3	0,0	0,0	1,1	

Диаграмма Стадий сна



торирование насыщения крови кислородом, пульса, периферического артериального тонуса, храпа проведено в течение 5 часов 05 минут во время ночного сна. Для анализа доступно 4 часа 36 минут сна (истинное время сна). Индекс десатураций составил 26,4 эпизода в час (на спине — 29,7 в час, в фазе быстрого сна (REM) — 47,3 в час). Средняя сатурация снижена — 90% (при норме > 93%), минимальная — 77%. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) составила 58 ударов в мин, минимальная ЧСС — 44 удара в мин, максимальная ЧСС — 98 ударов в мин. Индекс респираторных событий — 41,2 эпизода в час. ИАГ — 39,8 эпизода в час (при норме до 5 эпизодов в час), обструктивного типа. Нарушения дыхания регистрировались преимущественно в положении тела на спине и в стадии REM-сна. Во время сна регистрировался неинтенсивный храп (среднее значение уровня храпа — 40 Дб). Эффективность сна в норме — 90,5% (при норме > 85%), латентность ко сну в норме — 19 мин (при норме до 30 мин). Структура сна немного нарушена: длительность

фазы глубокого сна — 13,77% (при норме 15–20%), длительность REM-фазы соответствует возрастной норме.

По результатам обследования сформулирован диагноз: Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина < 6,5%. Ожирение 2 степени, стадия 2. Гипертоническая болезнь 2 стадии, артериальная гипертензия 2 степени, риск 4. Дислипидемия IIb по Фредриксону. Атеросклероз брахиоцефальных артерий, гемодинамический незначимый (стеноз до 25%). Обструктивное апноэ сна тяжелой степени, позиционно- и REM-зависимая форма. Хроническая ночная гипоксемия. Хроническая инсомния. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени: стеатогепатит. Липоматоз поджелудочной железы.

В эндокринологическом отделении проведена коррекция терапии: валсартан 160 мг в 08:00 перед завтраком (антигипертензивная терапия), аторвастатин 40 мг перед сном (липидснижающая терапия), метформин 1000 мг перед завтраком и перед сном (для улучшения чувствительности

к инсулину и контролю базальной гликемии), дапаглифлозин 25 мг перед завтраком (для улучшения контроля гликемии в течение дня, снижения риска нежелательных сердечно-сосудистых событий, нефропротекции), лираглутид 0,6 мг подкожно перед завтраком (для улучшения контроля постпрандиальной гликемии, веса, снижения риска нежелательных сердечно-сосудистых событий, нефро-, нейро-, гепатопротекции), инсулин гларгин 22 ЕД подкожно в 22:00 (для улучшения контроля базальной гликемии).

Пациент обучен навыкам изменения образа жизни, самоконтроля в школе сахарного диабета 2 типа. На фоне подобранной терапии АД, гликемия в течение дня достигли целевого диапазона.

Врачом-сомнологом в течение трех дней проводилась КПТ-Б, проведено индивидуальное обучение правилам здорового сна в школе сна. Подобран индивидуальный режим с учетом хронотипа пациента, с ограничением времени нахождения в постели (23:00–06:00), больной обучен правилам гигиены сна и спальни, навыкам релаксации перед сном, проведена работа по изменению дисфункциональных мыслей и убеждений о сне. На фоне лечения пациент отмечал улучшение в качестве сна, что проявлялось в виде более быстрого засыпания (до 20 минут), уменьшения количества пробуждений среди ночи (до 2 раз).

Далее пациенту инициирована СИПАП-терапия в качестве респираторной поддержки во время сна. Выбор лечения проводился в автоматическом режиме (авто-СИПАП-терапия). Подобрана носовая маска, установлены лечебные параметры. Уже после первой ночи сна на фоне СИПАП-терапии отмечалась положительная динамика: снижение ИАГ до 2 эпизодов в час, полное устранение храпа. На утро пациент отметил улучшение общего самочувствия: отсутствовали ночная потливость, утренняя головная боль и дневная сонливость, сон принес освежающий эффект. Рекомендовано продолжить сеансы авто-СИПАП-терапии в условиях стационара и на дому, длительно, под наблюдением врача-сомнолога.

Во время пребывания в стационаре с пациентом также проводились занятия лечебной физкультурой, он работал с клиническим психологом, прошел индивидуальное занятие по снижению веса и коррекции питания, управлению сахарным диабетом с врачом эндокринологом.

За период госпитализации (12 дней) отмечен положительный клинический результат: оптимизировались показатели

углеводного обмена, отсутствовали слабость, головные боли и дневная сонливость (по шкале Эпворта — 5 баллов), пациент не предъявлял инсомнических жалоб, нормализовалось АД. Установлено улучшение качества сна и дневной активности. Со стороны дыхательных расстройств во время сна в течение нахождения в стационаре достигнут положительный эффект в виде практически полного устранения нарушений дыхания во сне. Осложнений на фоне лечения не отмечалось.

Пациент получил рекомендации по продолжению сахароснижающей терапии на амбулаторном этапе: метформин 1000 мг 2 раза в день, дапаглифлозин 10 мг утром, перейти с лираглутида как препарата короткого действия на семаглутид 0,25 мг подкожно еженедельно, с постепенной титрацией дозы каждые 4 недели до 1,0 мг, инсулин гларгин 22 ЕД подкожно в 22:00 с последующим уменьшением дозы инсулина и отменой по данным самоконтроля гликемии и показателям динамики HbA1c. Даны также рекомендации по антигипертензивной и липидснижающей терапии. Рекомендовано продолжить лечение методом авто-СИПАП-терапии в домашних условиях долгосрочно, соблюдать режим сна. Предписано динамическое наблюдение эндокринологом, сомнологом, а также консультация гепатолога и проведение неинвазивной диагностики печени с учетом риска прогрессирования стеатогепатита и фиброза.

Через год пациент обратился к врачу-сомнологу планово амбулаторно. Активных жалоб не предъявлял. Рост — 177 см, масса — 89 кг, ИМТ — 28,4 кг/м², окружность шеи — 42 см, окружность талии — 93 см. С момента начала лечения за 15 месяцев пациент снизил вес на 26 кг, окружность талии — на 23 см. Показатель по Эпвортской шкале сонливости — 5 баллов (норма).

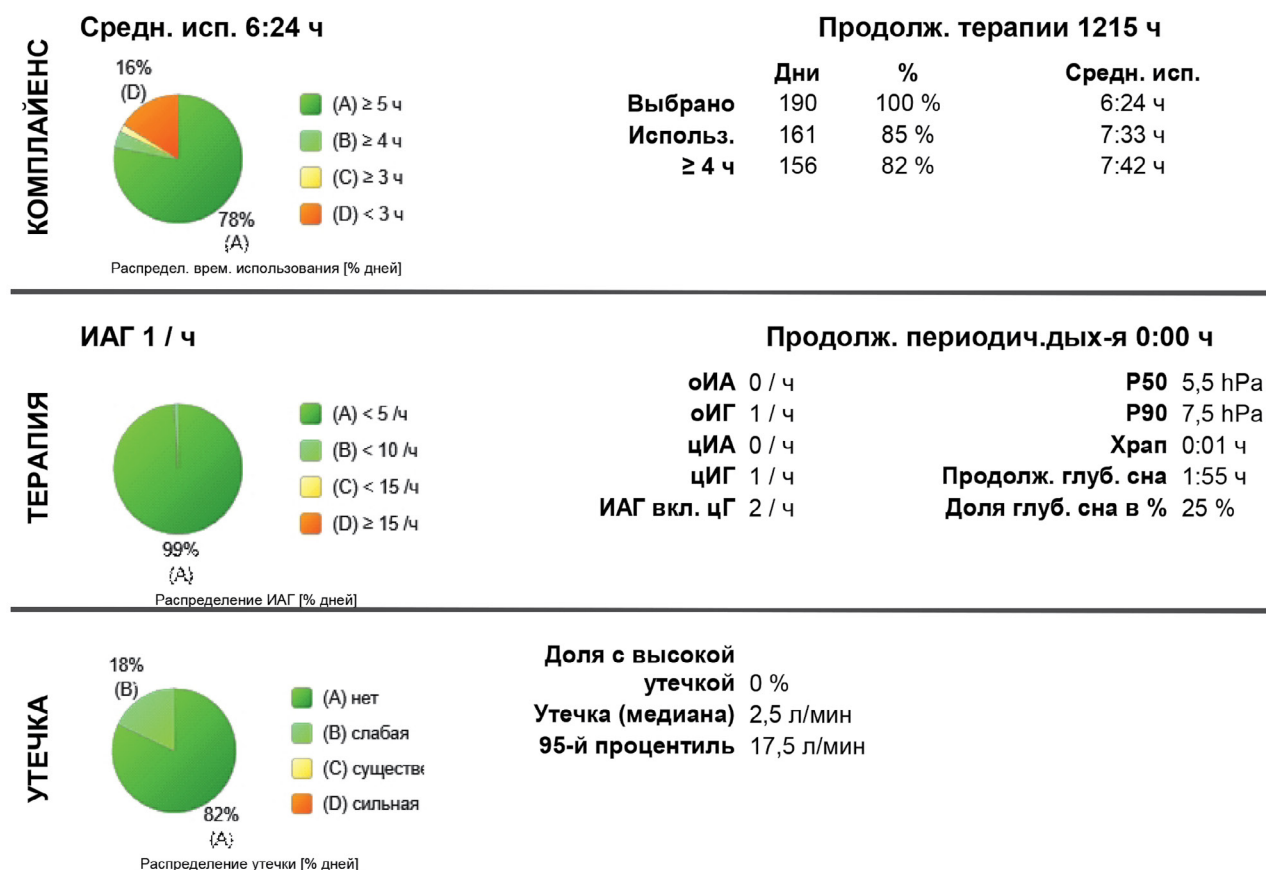
На момент осмотра пациент находился на терапии: семаглутид 1 мг/нед подкожно. На фоне лечения показатели углеводного обмена были в целевом диапазоне.

Из амбулаторной карты: концентрация гемоглобина — 139 г/л, глюкозы плазмы натощак — 5,7 ммоль/л, HbA1c — 5,5%, активность АСТ — 25,6 Ед/л, АЛТ — 26,1 Ед/л, уровень ЛПНП — 1,9 ммоль/л, ЛПВП — 1,2 ммоль/л, показатель триглицеридов — 1,6 ммоль/л.

Врачом-сомнологом проведена оценка эффективности авто-СИПАП-терапии. Отчет представлен на рисунке 2. На фоне длительной амбулаторной СИПАП-терапии отмечена высокая приверженность пациента к лечению: 85%

Рис. 2. Отчет СИПАП-терапии
Fig. 2. CPAP therapy report

ОБЗОР			
prisma20A		20.11.2023 - 27.05.2024	Режим:APAP
ПАЦИЕНТ	Александр Н		Телефон:
	03.08.1975 (49)		Эл. почта:
Ид. номер пациента:	Пол: мужской		Адрес:
АППАРАТ	prisma20A		Серийный номер 30220721 прошивки 5.05.0022
	07.01.2024 - 27.05.2024		
	Режим: APAP	APAP: Станд.	Parameters/Adjust/ Вкл.
	P макс.: 10 hPa	softPAP: 2	ParameterNames/
	P мин.: 5 hPa	Parameters/Adjust/ Вкл.	Autostop_dotted
		ParameterNames/	softSTART макс.: 15 мин
		AutostartOnly_dotted	Давление softSTART: 5 hPa



ночей он использовал СИПАП-аппарат во время сна. ИАГ на фоне терапии — 1 эпизод в час, что является физиологической нормой. Наблюдалось полное устранение храпа, утечка воздуха во время респираторной поддержки минимальная — 2,5 л/мин.

С учетом полученных результатов, а также выраженного снижения веса и компенсации углеводного обмена было проведено исследование сна без вентиляционной поддержки с целью оценки в динамике степени нарушений дыхания во сне (рис. 3).

По результатам компьютерной сомнографии от 03.06.2024 – 04.06.2024 в течение ночи (WatchPAT 300U Central): мониторинг насыщения крови кислородом, пульса, периферического артериального тонуса, храпа проведено в течение 5 часов 13 минут во время ночного сна. Для анализа доступно

4 часа 38 минут сна (истинное время сна). Индекс десатураций составил 0,2 эпизода в час. Средняя сатурация в норме — 95% (при норме > 93%), минимальная — 92%. Средняя ЧСС составила 64 удара в мин, минимальная ЧСС — 55 ударов в мин, максимальная ЧСС — 96 ударов в мин. Индекс респираторных событий — 5,8 эпизода в час. ИАГ — 1,7 эпизода в час (при норме до 5 эпизодов в час), что соответствует физиологической норме. Во время сна регистрировался неинтенсивный храп (среднее значение уровня храпа — 40 Дб). Эффективность сна в норме — 88,84% (при норме > 85%), латентность ко сну в норме — 16 мин (при норме до 30 мин). Структура сна не нарушена (соответствует возрастной норме).

При сравнении с исследованием от 07.03.2023 отмечена выраженная положительная динамика в виде нормализации

Рис. 3. Повторный отчет компьютерной сомнографии (WatchPAT)

Fig. 3. The follow-up report of sleep research using computer somnography (WatchPAT)

Информация о пациенте

Имя:	Александр	Фамилия:	ID:	605939
Дата рожд:	03.08.1975	Возраст:	Род:	Мужчина
Страховщик:	ИМТ: 28,4 (W=89 kg, H=177 cm)			
Окружность ше	42 cm	Epworth:	5	Мобильный:
Адрес:				

Информация об исследовании

Дата исслед-я: 03.06.2024 S/H/A Version: 5.2.79.7 / 4.2.1111 / 79

Сводные данные сна

Время начала ИС:	23:31:30
Время окончания ИС:	4:45:08
Общее время записи:	5 hrs, 13 min
Общее время сна	4 hrs, 38 min
% REM of Sleep Time:	31,1

Показатели внешн дыхания

	Всего за ночь	REM	NREM	Индексы
pRDI:	27	11,2	3,4	5,8
pAHI 3%:	8	3,5	0,9	1,7
ODI 4%:	1	0,7	0,0	0,2
pAHIc 3%:	0	0,0	0,0	0,0
% CSR:	0,0			

Статистика SpO2

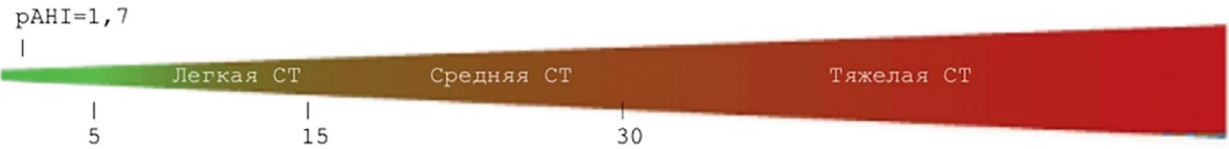
Mean:	95	Minimum:	92	Maximum:	99
Среднее знач-е индексов десатурац (%):	92				
Индекс Desatur. %:	4-9	10-20	>20	Total	
Количество событий	1	0	0	1	
Всего	100,0	0,0	0,0	100,0	
SpO2	<90	<88	<85	<80	<70
Продолжит-ть (минуты)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Сон %	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Статистика частоты пульса во время сна (BPM)

Mean:	64	Minimum:	55	Maximum:	96
-------	----	----------	----	----------	----

Индексы рассчит-ся с использ-ем технически допустимого времени сна 4 hrs, 37 min.

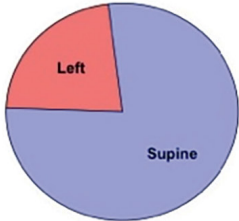
pRDI is calculated using oxi desaturation $\geq 3\%$



* Контрольные значения в соответствии с рекомендациями

Статистика положения тела

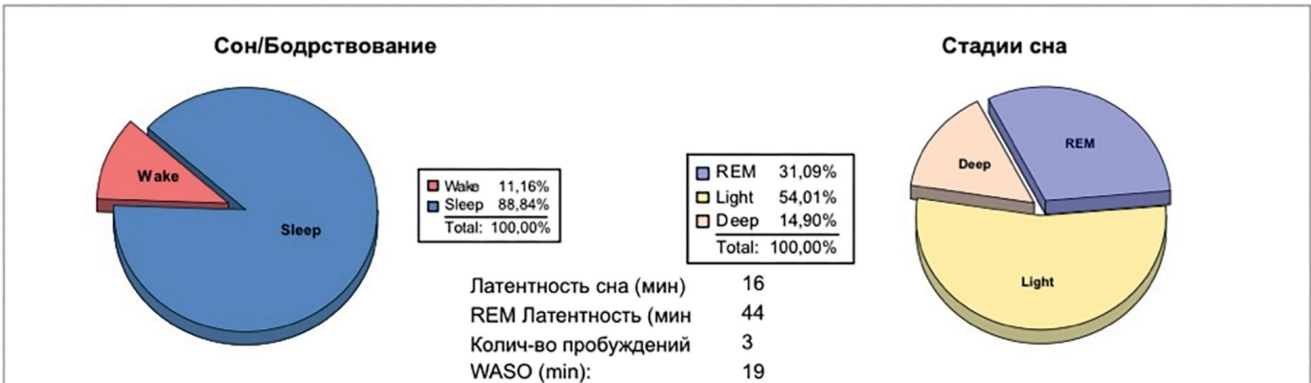
Позиция	Спина	Живот	Правый	Левый	Non-Supine
Сон (min)	215,6	0,0	0,0	63,0	63,0
Сон %	77,4	0,0	0,0	22,6	22,6
pRDI	7,0	N/A	N/A	1,9	1,9
pAHI 3%	2,2	N/A	N/A	0,0	0,0
ODI 4%	0,3	N/A	N/A	0,0	0,0



Статистика храпа

Уровень храпа (dB)	>40	>50	>60	>70	>80	>Порог (45)	Mean:	40 dB
Сон (min)	34,0	1,8	0,9	0,0	0,0	3,3		
Сон %	12,2	0,6	0,3	0,0	0,0	1,2		

Диаграмма Стадий сна

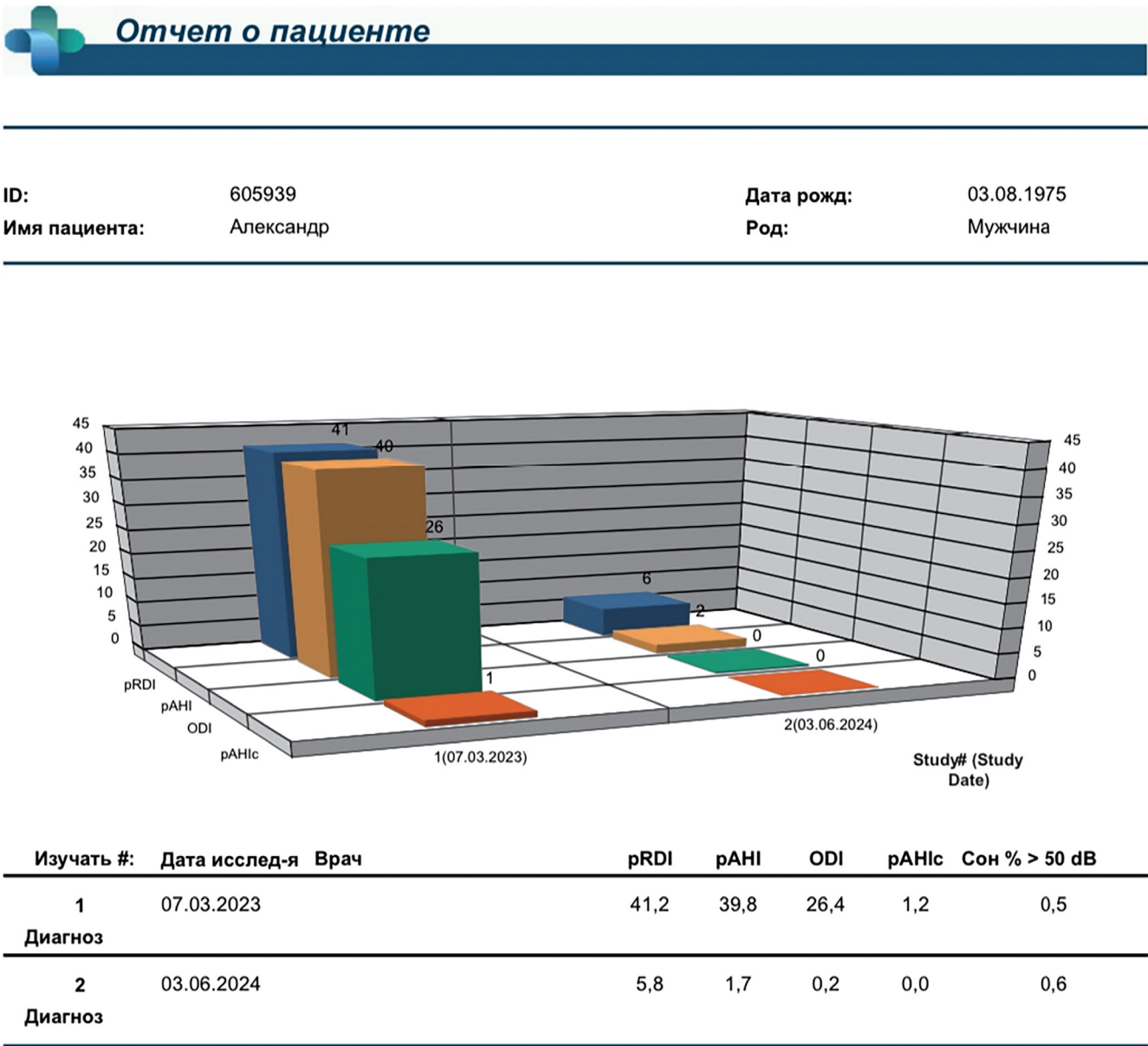


ИАГ — с 39,8 до 1,7 в час, индекса десатураций — с 26,4 до 0,2 в час, показателей средней сатурации — с 90 до 95% (рис. 4).

По результатам обследования сформулирован диагноз: Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина < 6,5%. Избыточная масса тела, ИМТ — 28,4 кг/м², окружность талии — 93 см. Гипертоническая

болезнь 2 стадии, артериальная гипертензия 2 степени, целевой уровень артериального давления достигнут, риск 4. Дислипидемия IIb по Фредриксону, достигнут целевой уровень. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени: стеатогепатоз. Неосложненный храп (клинически значимых нарушений дыхания во сне не выявлено).

Рис. 4. Динамика показателей компьютерной сомнографии (WatchPAT)
Fig. 4. Dynamics of computer somnography (WatchPAT) indicators



Общее к-во исследований: 2

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный клинический случай представляет интерес в связи с выраженной коморбидностью: у пациента одновременно наблюдались морбидное ожирение, декомпенсированный СД2, тяжелая форма ОАС, хроническая бессонница и МАЖБП в стадии стеатогепатита. Сочетание этих заболеваний усложняет выбор оптимальной стратегии лечения, что требует комплексного и индивидуализированного подхода,

направленного на коррекцию всех выявленных нарушений. Кроме того, данное наблюдение подчеркивает необходимость разработки и внедрения в клиническую практику алгоритмов скрининга и лечения нарушений сна у пациентов с ожирением и сахарным диабетом.

Раннее выявление и коррекция ОАС и бессонницы могут способствовать улучшению гликемического контроля, снижению кардиометаболических рисков и повышению качества жизни

пациентов. Последний консенсусный отчет Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) по лечению гипергликемии при СД2 отражает новый подход к терапии, при котором здоровый сон признается таким же важным фактором, как физическая активность и питание [23]. Помимо известных нарушений сна, таких как ОАС и бессонница, в терапии СД2 необходимо учитывать продолжительность и качество сна, а также хронотип пациента, которые остаются недостаточно изученными. Согласно имеющимся данным, риск развития СД2 минимален при продолжительности сна 7–8 часов, в то время как при коротком (менее 6 часов) или длительном (более 9 часов) сне он возрастает на 50%. Компенсация дефицита сна в выходные дни не позволяет полностью нивелировать негативные эффекты хронического недосыпания [24].

Хроническая бессонница как сопутствующее заболевание существенно снижает качество жизни пациентов с СД2, отрицательно влияя на физическое и психологическое здоровье. Результаты метаанализа продемонстрировали статистически значимую связь между наличием бессонницы и ухудшением гликемического контроля у лиц с СД2. В частности, у пациентов с СД2 и бессонницей наблюдалось повышение уровня HbA1c (2,51 ммоль/моль [95% доверительный интервал (ДИ): 1,1–4,4]; 0,23% [95% ДИ: 0,1–0,4]) и глюкозы натощак (0,4 ммоль/л [95% ДИ: 0,2–0,7]) по сравнению с пациентами с СД2 без инсомнии [20]. Бессонница связана с риском развития диабетической ретинопатии (относительный риск (ОР) — 1,61 [95% ДИ: 1,01–2,49]) [25]. Таким образом, своевременное выявление и лечение хронической бессонницы, как было продемонстрировано на примере клинического случая, способствует улучшению качества жизни, компенсации углеводного обмена и профилактике развития осложнений.

Коморбидное течение ОАС и бессонницы ассоциировано с повышенной частотой кардиометаболических нарушений, включая сахарный диабет, независимо от индекса массы тела [26]. Несмотря на значительную распространенность, ОАС диагностируется лишь у 18% пациентов с СД2, получающих первичную медико-санитарную помощь (по данным зарубежных исследований) [27]. Наличие ОАС связано с ухудшением гликемического контроля; разница в уровнях HbA1c между пациентами с СД2, относящимися к крайним квартилям по тяжести ОАС, достигает 11 ммоль/моль (1%) [28]. Кроме того, пациенты с СД2 и сопутствующим ОАС демонстрируют большую предрасположенность к микрососудистым осложнениям. Установлено, что ОАС обуславливает 19% вариативности в показателях ретинопатии ($r = 0,2$; $p = 0,04$) [29] и ассоциируется с увеличением риска развития диабетической нефропатии (ОР — 2,64 [95% ДИ: 1,13–6,16]) [30] и диабетической нейропатии (ОР — 3,97 [95% ДИ: 1,80–8,74]) [31]. Помимо этого, у пациентов с СД2 и сопутствующим ОАС наблюдается повышенный риск развития ишемической болезни сердца (ОР — 2,2 [95% ДИ: 1,2–3,9]) и сердечной недостаточности (ОР — 3,5 [95% ДИ: 1,4–9,0]) [32]. Результаты проспективного популяционного исследования продемонстрировали, что пациенты с СД2 и ОАС имеют более высокий риск сердечно-сосудистой смертности (ОР — 2,37 [95% ДИ: 1,16–4,82]) по сравнению с лицами, страдающими только СД2 или только ОАС [33]. В дополнение к негативному влиянию на состояние здоровья, ОАС оказывает существенное воздействие на качество жизни пациентов с СД2; отмечается, что у лиц с ОАС показатели качества жизни значительно ниже по всем оцениваемым параметрам в сравнении с больными, имеющими только СД2 [34].

Таким образом, раннее выявление и комплексное лечение ОАС у пациентов с диабетом, как было продемонстрировано в клиническом примере, представляет собой важную стратегию, направленную на улучшение общего прогноза. Терапия ОАС среднетяжелой и тяжелой степени включает в себя модификацию образа жизни, мероприятия, направленные на снижение веса, при необходимости медикаментозную и хирургическую терапию ожирения, использование СИПАП-терапии. Влияние СИПАП-терапии на уровни HbA1c у пациентов с неоптимально контролируемым СД2 и ОАС было продемонстрировано в параллельном рандомизированном клиническом исследовании: в течение 6 месяцев СИПАП-терапия привела к улучшению гликемического контроля (HbA1c — 0,5% [95% ДИ: от –0,9 до –0,09%]; $p = 0,017$) и чувствительности к инсулину (скорректированная разница HOMA-IR между группами: –2,58 [95% ДИ: от –4,75 до –0,41]; $p = 0,023$) по сравнению с результатами для контрольной группы [35].

Ожирение также вносит значительный вклад в патогенез ОАС — исследования последних лет часто фокусировались на снижении веса для борьбы с ОАС. Изучались различные подходы: модификация образа жизни, медикаментозная терапия, бариатрическая хирургия. Сибутрамин, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, продемонстрировал снижение веса на 8% в течение 24 недель [36] и на 5% в течение одного года [37]. Параллельно отмечалось уменьшение ИАГ на 16 и 3 события в час соответственно. При этом, несмотря на наблюдаемые улучшения, средние значения ИАГ сохранялись в диапазоне, соответствующем тяжелой степени апноэ сна, на протяжении всего периода наблюдения.

Ввиду значительного влияния на массу тела агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ар-ГПП1) привлекали значительное внимание исследователей в контексте лечения ожирения и связанных с ним коморбидных заболеваний, включая ОАС. В рамках клинического исследования SCALE Sleep Apnea изучалось влияние подкожного введения лираглутида в дозе 3 мг один раз в день пациентам с ожирением ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) без сопутствующего сахарного диабета и с умеренной (33,3%) или тяжелой (66,7%) степенью тяжести ОАС. Результаты продемонстрировали плацебо-скорректированное снижение массы тела в среднем на 4%, а также уменьшение ИАГ на 6 эпизодов в час. При этом по завершении 32-недельного периода наблюдения у 50% участников, получавших лираглутид, сохранялась тяжелая степень ОАС. Отмечена взаимосвязь между уменьшением тяжести ОАС и снижением массы тела. Полное устранение ОАС (ИАГ < 5 эпизодов в час) было достигнуто лишь у 5% участников, получавших лираглутид, по сравнению с 1% в группе плацебо [38].

Семаглутид приводит к большей потере веса, чем лираглутид. Безопасность и эффективность семаглутида были проанализированы в ходе исследований STEP, однако применение этого препарата у пациентов с ожирением и ОАС не изучалось [39].

В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании SURMOUNT-OSA тирзепатид, двойной агонист глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) и ГПП1, был оценен в течение 52 недель у 469 пациентов без диабета, страдающих ОАС средней и тяжелой степени (ИАГ ≥ 15 событий/час) и ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Препарат вводился подкожно один раз в неделю, с титрацией до максимально переносимой дозы (10 или 15 мг). Исследование включало два направления: исследование 1 ($n = 234$) — с пациентами, которые не желали или не могли использовать СИПАП-терапию, и исследование 2 ($n = 235$), изучавшее пациентов,

уже использующих СИПАП, которые продолжали терапию в течение всего периода исследования. Эффективность воздействия тирзепатида на тяжесть ОАС (первичный исход) и массу тела (ключевая вторичная конечная точка) превзошла результаты, наблюдаемые при применении лираглутида: было продемонстрировано одно из наиболее значительных снижений ИАГ, зарегистрированных при фармакологическом лечении. Тирзепатид способствовал снижению среднего показателя апноэ-гиппноэ до 63% (примерно на 30 эпизодов в час) и клинически значимому снижению веса от 18% и более [40]. В декабре 2024 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило тирзепатид в качестве первого и единственного рецептурного препарата для взрослых с умеренным и тяжелым ОАС и ожирением².

Обзор литературы, опубликованный в 2024 г., свидетельствует о том, что использование инкретинов представляет собой перспективный фармакологический подход, обеспечивающий «единое окно» для воздействия на коморбидные состояния, часто сопутствующие ОАС. Инкретины оказывают благоприятное воздействие на АД, СД2, ожирение, метаболический синдром, МАЖБП и атеросклеротические ССЗ. С учетом потенциала ар-ГПП1 и тирзепатида для снижения полипрагмазии, затрат на лечение и риска побочных эффектов, а также для улучшения качества жизни пациентов с ОАС и сопутствующими кардиометаболическими нарушениями целесообразно рассмотреть возможность более широкого

и раннего применения инкретинов в этой клинической популяции [41]. В связи с этими данными в приведенном клиническом случае был выбран оптимальный подход к терапии коморбидного пациента с ожирением, СД2, хронической бессонницей, ОАС и МАЖБП, а именно терапевтическое обучение, использование семаглутида в качестве основного медикаментозного препарата (на тот момент тирзепатид не был зарегистрирован в России), КПТ-Б и СИПАП-терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тема нарушений сна у пациентов с ожирением и СД2 является чрезвычайно актуальной из-за высокой распространенности этих заболеваний, их взаимосвязи, влияния на кардиометаболические риски, недооценки проблемы и сложности терапии. Изучение данных вопросов и разработка эффективных стратегий профилактики и лечения может способствовать улучшению здоровья и качества жизни миллионов людей во всем мире. Данный клинический случай представляет интерес для практикующих врачей в связи с необходимостью ранней диагностики и профилактики осложнений у пациентов с ожирением, СД2, хронической бессонницей и ОАС. Анализ представленного наблюдения поможет врачам повысить свою настороженность в отношении нарушений сна у пациентов с метаболическим синдромом, своевременно выявлять ОАС, бессонницу и другие расстройства сна, а также принимать меры для предотвращения развития кардиометаболических и микрососудистых осложнений диабета.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Лебедева Д.Д. — сбор клинического материала, обработка данных, написание текста раздела «клинический случай»; Пьяных О.П. — разработка концепции рукописи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста разделов «введение», «обсуждение», «заключение», проверка содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each of the authors: Lebedeva, D.D. — collection of clinical material, data processing, and writing the "clinical case" section; Pyanykh, O.P. — development of the article concept, review of publications on the article topic, writing the "introduction", "discussion", and "conclusion" sections, content review, and approval of the article for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Исследование не имело спонсорской поддержки.
The study was not supported by sponsorship.

Информированное согласие / Consent for publication

У пациента было получено письменное информированное согласие на публикацию его анонимизированных данных.
The patient provided written informed consent for publication of his anonymized data.

Об авторах / About the authors

Лебедева Дарья Дмитриевна / Lebedeva, D.D. — руководитель направления «Медицина сна», врач-сомнолог, эндокринолог ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ. eLIBRARY.RU SPIN: 5038-6604. <https://orcid.org/0000-0003-0193-7578>. E-mail: doctor.dasha03@gmail.com
Пьяных Ольга Павловна / Pyanykh, O.P. — доцент кафедры эндокринологии, ученый секретарь сетевой кафедры ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-эндокринолог, диетолог, сомнолог клиники Hadassah Medical Moscow, к. м. н., доцент. eLIBRARY.RU SPIN: 1276-3398. <https://orcid.org/0000-0001-5801-0023>. E-mail: doctor.olga.p@gmail.com

² Drugs.com. FDA approves Zepbound (tirzepatide) as the first and only prescription medicine for moderate-to-severe obstructive sleep apnea in adults with obesity. URL: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-zepbound-tirzepatide-first-only-medicine-moderate-severe-obstructive-sleep-apnea-6425.html> (дата обращения — 25.06.2025).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guh D.P., Zhang W., Bansback N., Amarsi Z. et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88. DOI: 10.1186/1471-2458-9-88
- Marx N., Federici M., Schütt K., Müller-Wieland D. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur. Heart J.* 2023;44(39):4043–140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192
- Schipper S.B.J., Van Veen M.M., Elders P.J.M., van Straten A. et al. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature. *Diabetologia*. 2021;64(11):2367–77. DOI: 10.1007/s00125-021-05541-0
- Rahe C., Czira M.E., Teismann H., Berger K. Associations between poor sleep quality and different measures of obesity. *Sleep Med.* 2015;16(10):1225–8. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.05.023
- Wang C., Tan J., Miao Y., Zhang Q. Obstructive sleep apnea, prediabetes and progression of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Diabetes Investig.* 2022;13(8):1396–411. DOI: 10.1111/jdi.13793
- Бокебаев Т.Т., Касенова А.С., Утегалиев А.А. Влияние инсомнических нарушений на показатели качества жизни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2017;3(48):26–30. Bokebaev T.T., Kassenova A.S., Utegaliyev A.A. The influence of insomnia disorders on quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2017;3(48):26–30. (in Russian)
- Лебедева Д.Д., Пьяных О.П., Рагозин А.К. Синдром обструктивного апноэ во сне и инсулинорезистентность: существует ли взаимосвязь? Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023;12(1):56–65. Lebedeva D.D., Pyanykh O.P., Ragozin A.K. Obstructive sleep apnea syndrome and insulin resistance: is there a relationship? *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2023;12(1):56–65. (in Russian). DOI:10.33029/2304-9529-2023-12-1-56-65
- Anothaisintawee T., Reutrakul S., Van Cauter E., Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2016;30:11–24. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.10.002
- Пьяных О.П., Лебедева Д.Д., Карамуллина Р.А. Нарушения сна у пациентов с ожирением. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023;12(2):63–8. Pyanykh O.P., Lebedeva D.D., Karamullina R.A. Sleep disorders in obese patients. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2023;12(2):63–8. (in Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2023-12-2-63-68
- Пьяных О.П., Лебедева Д.Д. Ожирение и синдром обструктивного апноэ сна: *circulus vitiosus*. В кн.: Аметов А.С., Агафонов П.В., Антонова К.В., Камалов А.А. и др. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. Учебное пособие. Т. 5. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 168–88. Pyanykh O.P., Lebedeva D.D. Obesity and obstructive sleep apnea syndrome: *circulus vitiosus*. In: Ametov A.S., Agafonov P.V., Antonova K.V., Kamalov A.A. et al. Obesity. A modern view of pathogenesis and therapy. Study guide. Vol. 5. M.: GEOTAR-Media; 2022: 168–88. (in Russian)
- Badran M., Yassin B.A., Fox N., Laher I. et al. Epidemiology of sleep disturbances and cardiovascular consequences. *Can. J. Cardiol.* 2015;31(7):873–9. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.03.011
- Sofi F., Cesari F., Casini A., Macchi C. et al. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2014;21(1):57–64. DOI: 10.1177/2047487312460020
- Ge L., Guyatt G., Tian J., Pan B. et al. Insomnia and risk of mortality from all-cause, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Med. Rev.* 2019;48:101–215. DOI: 10.1016/j.smrv.2019.101215
- Бродовская Т.О., Гришина И.Ф., Бабыкина Е.Г., Николаенко О.В. и др. Интеракции между нарушениями сна, ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2019;16(4):25–30. Brodovskaya T.O., Grishina I.F., Babykina G.G., Nikolaenko O.V. et al. Sleep disorders interactions with obesity and type 2 diabetes. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):25–30. (in Russian). DOI: 10.14341/omet9963
- Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S., Kuhlmann D.C. et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2017;13(3):479–504. DOI: 10.5664/jcsm.6506
- Yalamanchali S., Farajian V., Hamilton C., Pott T.R. et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea by peripheral arterial tonometry: meta-analysis. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013;139(12):1343–50. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.5338
- Phua C.Q., Jang I.J., Tan K.B., Hao Y. et al. Reducing cost and time to diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea using ambulatory sleep study: a Singapore sleep centre experience. *Sleep Breath.* 2021;25(1):281–8. DOI: 10.1007/s11325-020-02115-z
- Cagle J.L., Young B.D., Shih M.C., Nguyen S.A. et al. Portable sleep study device versus polysomnography: a meta-analysis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2023;168(5):944–55. DOI: 10.1002/ohn.179
- Chang J.L., Goldberg A.N., Alt J.A., Mohammed A. et al. International consensus statement on obstructive sleep apnea. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2023;13(7):1061–482. DOI: 10.1002/alr.23079
- Koopman A.D.M., Beulens J.W., Dijkstra T., Pouwer F. et al. Prevalence of insomnia (symptoms) in T2D and association with metabolic parameters and glycemic control: meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(3):614–43. DOI: 10.1210/clinem/dgz065
- Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D., Neubauer D.N. et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2017;13(2):307–49. DOI: 10.5664/jcsm.6470
- Edinger J.D., Arnedt J.T., Bertisch S.M., Carney C.E. et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2020;17(2):255–62. DOI: 10.5664/jcsm.8986
- Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., Gabbay R.A. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753–86. DOI: 10.2337/dc22-0034
- Depner C.M., Melanson E.L., Eckel R.H., Snell-Bergeon J.K. et al. Ad libitum weekend recovery sleep fails to prevent metabolic dysregulation during a repeating pattern of insufficient sleep and weekend recovery sleep. *Curr. Biol.* 2019;29(6):957–67.e4. DOI: 10.1016/j.cub.2019.01.069
- Chew M., Tan N.Y.Q., Lamoureux E., Cheng C.Y. et al. The associations of objectively measured sleep duration and sleep disturbances with diabetic retinopathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020;159:107967. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107967
- Sweetman A., Melaku Y.A., Lack L., Reynolds A. et al. Prevalence and associations of co-morbid insomnia and sleep apnoea in an Australian population-based sample. *Sleep Med.* 2021;82:9–17. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.03.023
- Reutrakul S., Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review. *Chest.* 2017;152(5):1070–86. DOI: 10.1016/j.chest.2017.05.009
- Grimaldi D., Beccuti G., Touma C., Van Cauter E. et al. Association of obstructive sleep apnea in rapid eye movement sleep with reduced glycemic control in type 2 diabetes: therapeutic implications. *Diabetes Care.* 2014;37(2):355–63. DOI: 10.2337/dc13-0933
- West S.D., Groves D.C., Lipinski H.J., Nicoll D.J. et al. The prevalence of retinopathy in men with type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea. *Diabet. Med.* 2010;27(4):423–30. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.02962.x
- Tahrani A.A., Ali A., Raymond N.T., Begum S. et al. Obstructive sleep apnea and diabetic nephropathy: a cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3718–25. DOI: 10.2337/dc13-0450
- Tahrani A.A., Ali A., Raymond N.T., Begum S. et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(5):434–41. DOI: 10.1164/rccm.201112-21350C
- Seicean S., Strohl K.P., Seicean A., Gibby C. et al. Sleep disordered breathing as a risk of cardiac events in subjects with diabetes mellitus and normal exercise echocardiographic findings. *Am. J. Cardiol.* 2013;111(8):1214–20. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.12.053

33. Labarca G., Dreyse J., Salas C., Schmidt A. et al. Risk of mortality among patients with moderate to severe obstructive sleep apnea and diabetes mellitus: results from the SantOSA cohort. *Sleep Breath.* 2021;25(3):1467–75. DOI: 10.1007/s11325-020-02283-y
34. Gabric K., Matetic A., Vilovic M., Ticinovic Kurir T. et al. Health-related quality of life in type 2 diabetes mellitus patients with different risk for obstructive sleep apnea. *Patient Prefer. Adherence.* 2018;12:765–73. DOI: 10.2147/PPA.S165203
35. Martínez-Cerón E., Barquiel B., Bezos A.M., Casitas R. et al. Effect of continuous positive airway pressure on glycemic control in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. A randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194(4):476–85. DOI: 10.1164/rccm.201510-19420C
36. Yee B.J., Phillips C.L., Banerjee D., Caterson I. et al. The effect of sibutramine-assisted weight loss in men with obstructive sleep apnoea. *Int. J. Obes. (Lond.).* 2007;31(1):161–8. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803363
37. Ferland A., Poirier P., Series F. Sibutramine versus continuous positive airway pressure in obese obstructive sleep apnea patients. *Eur. Respir. J.* 2009;34(3):694–701. DOI: 10.1183/09031936.00167308
38. Blackman A., Foster G.D., Zammit G., Rosenberg R. et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int. J. Obes. (Lond.).* 2016;40(8):1310–9. DOI: 10.1038/ijo.2016.52
39. Messineo L., Bakker J.P., Cronin J., Yee J. et al. Obstructive sleep apnea and obesity: a review of epidemiology, pathophysiology and the effect of weight-loss treatments. *Sleep Med. Rev.* 2024;78:101996. DOI: 10.1016/j.smrv.2024.101996
40. Malhotra A., Bednarik J., Chakladar S., Dunn J.P. et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea: rationale, design, and sample baseline characteristics of the SURMOUNT-OSA phase 3 trial. *Contemp. Clin. Trials.* 2024;141:107516. DOI: 10.1016/j.cct.2024.107516
41. Le K.D.R., Le K., Foo F. The impact of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on obstructive sleep apnoea: a scoping review. *Pharmacy (Basel).* 2024;12(1):11. DOI: 10.3390/pharmacy12010011 

Поступила / Received: 03.03.2025

Принята к публикации / Accepted: 30.05.2025

Тяжелая печеночная энцефалопатия после трансъюгулярного интрапеченочного портосистемного шунтирования

П.А. Дроздов^{1,2}, А.С. Аметов^{1,2}, Ч.С. Павлов^{1,3}, О.Н. Левина¹, С.В. Осипова¹✉, Н.А. Иванова¹

¹ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Москва

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Продемонстрировать случай развития тяжелой печеночной энцефалопатии с очаговой неврологической симптоматикой в раннем послеоперационном периоде трансъюгулярного интрапеченочного портосистемного шунтирования (TIPS).

Основные положения. TIPS — наиболее распространенный и эффективный патогенетически обоснованный шунтирующий метод коррекции портальной гипертензии при циррозе печени. Современная трансплантологическая доктрина диктует возрастающую потребность в TIPS как мост-технологии, повышающей выживаемость пациентов в листе ожидания трансплантации печени. Нарастание печеночной энцефалопатии в послеоперационном периоде данного вмешательства является основным ожидаемым негативным последствием манипуляции. Своевременная диагностика ухудшения нервно-психической функции у пациентов, перенесших TIPS, и ее эффективное восстановление являются актуальными проблемами современной гастроэнтерологической практики. Скрининговое обследование для выявления печеночной энцефалопатии должно регулярно проводиться всем пациентам, перенесшим TIPS, вне зависимости от сроков манипуляции. Комплексную терапию, включающую использование орнитина, лактулозы и антибактериальных препаратов для подавления избыточного бактериального роста в кишечнике, целесообразно назначать с первых дней после вмешательства. Поскольку преодоление избыточного бактериального роста в кишечнике у пациентов с печеночной энцефалопатией является самостоятельной патогенетически обусловленной лечебной мишенью, циклическое применение антибактериальных препаратов для санации кишечника у пациентов с TIPS значительно повышает эффективность контроля печеночной энцефалопатии.

Заключение. Клиническое наблюдение наглядно демонстрирует, что в основе успешного лечения пациента с циррозом печени лежит преемственность и взаимосвязь всех этапов оказания помощи.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, трансъюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование, портальная гипертензия, цирроз печени, лист ожидания трансплантации печени.

Для цитирования: Дроздов П.А., Аметов А.С., Павлов Ч.С., Левина О.Н., Осипова С.В., Иванова Н.А. Тяжелая печеночная энцефалопатия после трансъюгулярного интрапеченочного портосистемного шунтирования. Доктор.Ру. 2025;24(4):105–109. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-105-109

Severe Hepatic Encephalopathy after the Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

P.A. Drozdov^{1,2}, A.S. Ametov^{1,2}, Ch.S. Pavlov^{1,3}, O.N. Levina¹, S.V. Osipova¹✉, N.A. Ivanova¹

¹ Botkin Hospital; Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To demonstrate a case of severe hepatic encephalopathy with focal neurological symptoms in the early postoperative period after transjugular intrahepatic portosystemic shunting (TIPS).

Key points. TIPS is the most common and effective pathogenetically justified shunting method for correcting portal hypertension in liver cirrhosis. The modern transplantology doctrine dictates an increasing need for TIPS as a bridge technology that improves patient survival on the liver transplant waiting list. The progression of hepatic encephalopathy in the postoperative period following this intervention is the main expected adverse consequence of the procedure. Timely diagnosis of worsening neuropsychiatric function in patients who have undergone TIPS and its effective restoration are pressing issues in contemporary gastroenterological practice. Screening examinations to detect hepatic encephalopathy should be regularly performed for all patients, who have undergone TIPS, regardless of the timing of the procedure. Complex therapy, including ornithine, lactulose, and antibacterial drugs to suppress excessive bacterial growth in the intestine, should be prescribed from the first days after the intervention. Since suppressing excessive bacterial growth in the intestine in patients with hepatic encephalopathy is an independent pathogenetically based therapeutic target, cyclical use of antibacterial agents for intestinal sanitation in patients with TIPS significantly enhances the effectiveness of controlling hepatic encephalopathy.

Conclusion. This case clearly demonstrates that the foundation of successful treatment for a patient with liver cirrhosis lies in the continuity and interconnection of all stages of care provision.

Keywords: hepatic encephalopathy, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS, portal hypertension, liver cirrhosis, liver transplant waiting list, excessive bacterial growth, cyclical bowel sanitation.

✉ Осипова Светлана Владимировна / Osipova, S.V. — E-mail: osipovasv@botkinmoscow.ru

For citation: Drozdov P.A., Ametov A.S., Pavlov Ch.S., Levina O.N., Osipova S.V., Ivanova N.A. Severe hepatic encephalopathy after the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Doctor.Ru. 2025;24(4):105–109. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-105-109

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени как терминальная стадия многих хронических заболеваний печени, характеризующаяся диффузным фиброзом и трансформацией органа с образованием узлов и развитием печеночной недостаточности [1], ежегодно уносит жизни около 1 млн человек. Продолжительность жизни пациентов с компенсированным циррозом печени не превышает 9–12 лет, а при декомпенсации заболевания этот срок сокращается до 2 лет [2].

Трансплантация печени — единственный радикальный метод лечения цирроза печени [3, 4]. Возрастающее количество трансплантаций печени и пациентов, ожидающих ее выполнения, обуславливает проблему дефицита донорских органов во всем мире [5, 6]. Это, в свою очередь, формирует потребность в пересмотре трансплантологической доктрины, прежде всего в части протокола ведения больных в листе ожидания трансплантации печени (ЛОТП) [6–9]. Курация пациентов ЛОТП предполагает максимальную компенсацию соматического состояния к моменту трансплантации печени, что во многом определяет благоприятное течение послеоперационного периода и повышение выживаемости больных. Дефицит донорской печени диктует необходимость расширения критериев отбора доноров [10–12] и поиска новых способов поддержания жизни потенциальных реципиентов, включая использование временных поддерживающих технологий (бридж-технологий) [7].

Наиболее тяжелыми осложнениями цирроза печени являются состояния, связанные с портальной гипертензией: кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВВПЖ), асцит и гидроторакс, гепаторенальный синдром, печеночная энцефалопатия (ПЭ) и гепатоцеллюлярная недостаточность [1]. Портальная гипертензия — синдром, при котором портальный градиент давления превышает 10 мм рт. ст., что сопровождается формированием портосистемных коллатералей, которые обеспечивают отток крови из портальной вены в системный кровоток, минуя печень [1, 13]. Клинические проявления портальной гипертензии обусловлены вазодилатацией, формированием ВВПЖ и нередко могут осложниться кровотечением — ведущей причиной смерти пациентов с циррозом печени.

Эндоскопическое лигирование вен пищевода — симптоматический метод лечения; патогенетически обусловленными шунтирующими методами коррекции портальной гипертензии являются TIPS (трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование), BRTO (баллон-окклюзирующая ретроградная трансвенозная облитерация путей притока к желудочным варикозно расширенным венам), эндоваскулярная эмболизация селезеночной артерии и азигопортальное разобщение [13, 14]. Из всех этих методов именно TIPS получило наибольшее распространение в клинической практике.

Плановое проведение TIPS показано при рецидивирующих кровотечениях из ВВПЖ, резистентном асците, рецидивирующем гидротораксе, синдроме Бадда — Киари, а также при тромбозе ствола воротной вены при неэффективности антикоагулянтной терапии. В экстренных случаях TIPS применяют при желудочно-кишечном кровотечении, если консервативное лечение и эндоскопическое лигирование оказались неэффективными [13].

ПЭ представляет собой комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [15, 23]. Обобщенные данные свидетельствуют, что при наличии цирроза печени данное осложнение отмечается у 30–40% пациентов на том или ином этапе лечения, а минимальная ПЭ встречается у 20–80% больных [15–18]. Тяжелая степень ПЭ относится к индикаторам декомпенсации заболевания наравне с кровотечением из ВВПЖ или асцитом [15, 19]. Это самостоятельное осложнение цирроза печени, однако нарастание ПЭ, как правило, ассоциировано с каким-либо провоцирующим фактором (желудочно-кишечным кровотечением, инфекционным заболеванием и др.). Усугубление ПЭ в послеоперационном периоде TIPS является основным негативным последствием манипуляции. Так, по данным R.G. Simonetti и соавт. [20], у 10–50% пациентов с TIPS развивалась клинически значимая ПЭ. S. Masson и соавт. наблюдали данное осложнение у 34,5% пациентов с TIPS, при этом у 10,3% из них возникла ПЭ тяжелой степени, что потребовало трансплантации печени либо привело к смерти пациентов [21].

Известно, что основной причиной развития данного осложнения цирроза печени считают гипераммониемию [22], однако и другие биологически активные факторы (меркаптаны, фенолы, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, бензодиазепины и т. д.) также способствуют развитию ПЭ. Подавляющее большинство этих соединений, в том числе аммиак, производятся микрофлорой кишечника. В исследованиях подтвердилась связь ПЭ и дисбиоза кишечника [23].

Устранение факторов, провоцирующих нарастание ПЭ, является первоочередной задачей лечения [15, 24, 25], однако в послеоперационном периоде TIPS она невыполнима, так как при данном механизме развития усугубление нервно-психических нарушений напрямую связано с эффективностью проведенного хирургического лечения: за счет адекватной работы интрапеченочного шунта достигается дополнительный сброс венозной крови из портальной системы в систему нижней полой вены и разрешается портальная гипертензия, но при этом существенно нарастает объем шунтирования венозной крови, богатой аммиаком и иными повреждающими факторами, в системный кровоток, минуя орнитинный цикл в печени [26, 27].

Очевидно, что нарастание ПЭ в послеоперационном периоде TIPS является закономерным и ожидаемым событием, вероятность развития которого необходимо учитывать при планировании вмешательства.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Д. считает себя больной с 2014 г., когда впервые у нее был выявлен поверхностный антиген вируса гепатита В и диагностирован хронический вирусный гепатит В, однако этиотропная терапия начата лишь в декабре 2022 г. В качестве противовирусного препарата выбран тенофовир в дозе 300 мг в сутки, на фоне лечения с марта 2023 г. ДНК вируса гепатита В в крови не определялась.

Цирроз печени диагностирован у пациентки в марте 2023 г., во время госпитализации по экстренным показаниям с признаками кровотечения из ВВПЖ. При выполнении urgentной эзофагогастродуоденоскопии, в ходе которой определено кровотечение, установлено также, что условий

для эндоскопического лигирования нет. Проводился гемостаз с применением зонда Блекморра, эффект не достигнут.

При целиакографии выявлены множественные микрофистулезные сбросы в правую ветвь воротной вены, имевшей гепатофугальный кровоток со сбросом в левую ветвь воротной вены. Для остановки продолжающегося кровотечения по жизненным показаниям выполнена эффективная эмболизация правой ветви печеночной артерии.

С целью медикаментозного контроля портальной гипертензии пациентка начала прием кардведилола — 6,125 мг в сутки.

При обследовании в мае 2023 г. у женщины был выявлен рецидив варикозного расширения вен пищевода до 3 степени и желудка, вариант GOV 1, умеренный асцитический синдром и явления гиперспленизма с лейкопенией и тромбоцитопенией. По итогам коллегиального обсуждения принято решение о целесообразности выполнения TIPS с целью разрешения портальной гипертензии, ранее осложнявшейся кровотечениями.

29.05.2023 было выполнено TIPS: по стандартной методике установлены единообразные стенты HANAROSTENT Hepatico-Biliary (NC) 10-080-060 с диаметром 8 мм. Вмешательство прошло без технических трудностей.

Накануне операции состояние пациентки оценивалось как относительно удовлетворительное, по совокупным данным цирроз печени соответствовал классу B по Чайлд — Пью, индекс MELD составлял 11 баллов. Предоперационно диагностирована латентная ПЭ I степени по шкале West-Haven, результат теста связывания чисел (ТСЧ) — 72 секунды, теста перечисления животных (АНТ) — 1 балл (12 имен), концентрация аммиака в крови — 71 мкмоль/л.

На 2-й день после TIPS проводилась клиническая оценка ПЭ с применением психометрических тестов, скорость выполнения ТСЧ составила 51 секунду, результат теста АНТ — 1 балл (14 имен), диагностирована ПЭ I степени по шкале West-Haven, содержание аммиака в крови составило 84 мкмоль/л. С целью деконтаминации кишечника после выполнения TIPS пациентке назначен рифаксимин 1200 мг в сутки на 7 дней, кроме того, она получала лактулозу и орнитин.

Через 5 суток после вмешательства состояние пациентки ухудшилось, нарастала общая слабость, на 7-й день после TIPS женщина экстренно госпитализирована с нарушением сознания. Отмечались дезориентация в пространстве и времени, моторная афазия, элементы сенсорной афазии, положительный симптом Бабинского с двух сторон. Терапевтические и хирургические причины состояния были исключены. При нейровизуализации по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии очаговых изменений головного мозга не выявлено, диагностирована декомпенсация ПЭ с явлениями спутанности и речевыми нарушениями, ПЭ III степени по шкале West-Haven. Концентрация аммиака в крови пациентки составляла 116 мкмоль/л, по данным быстрого водородного дыхательного теста диагностирован синдром избыточного бактериального роста в кишечнике.

Проведена коррекция терапии: с целью деконтаминации кишечника назначен метронидазол 1500 мг в сутки в течение 10 дней, далее продолжен прием рифаксимиона 1200 мг в сутки в течение 10 дней. Терапия также включала применение лактулозы и орнитина. Явления спутанности и дезориентации разрешились за 2 дня лечения, за 7 дней был достигнут регресс проявлений энцефалопатии до II стадии по шкале West-Haven, результат ТСЧ — 78 секунд, теста

АНТ — 2 балла (8 имен), концентрация аммиака в крови — 68 мкмоль/л.

В последующем прием бактериостатических препаратов проводился по интермиттирующей схеме (метронидазол 1500 мг в сутки 10 дней, далее рифаксимин 1200 мг в сутки 10 дней, далее 10 дней перерыв) с повторением курсов. Отмечен регресс ПЭ до I степени по шкале West-Haven, результат выполнения теста АНТ составил 0–1 балл, ТСЧ — 55 секунд и менее. Достигнутый эффект сохранялся в течение 4 месяцев, далее пациентке была успешно выполнена ортотопическая трансплантация печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время TIPS является ведущим мини-инвазивным портосистемным шунтирующим пособием, удовлетворительно переносимым пациентами с осложненным течением портальной гипертензии на фоне суб- и декомпенсированной печеночной недостаточности цирротического генеза, в то время как применение открытых шунтирующих вмешательств у данной группы больных крайне нежелательно из-за снижения функционального резерва органа [14, 28, 29]. По мере совершенствования метода, с появлением покрытых стентов частота дисфункции шунта в послеоперационном периоде заметно снизилась, однако ПЭ и случаи ранней печеночной недостаточности продолжают оставаться значимой проблемой для лиц, перенесших данную процедуру [20, 21, 29].

Подавление избыточного бактериального роста в кишечнике является патогенетически обоснованной терапевтической мишенью при лечении пациента с ПЭ, ассоциированной с проведением TIPS. Очевидно, что всем больным с первых дней после выполнения вмешательства показана деконтаминация кишечника для снижения нейротоксичности [28]. Отдельного обсуждения требует стандартизация протокола ведения пациентов данной группы с дифференцированным подходом в зависимости от степени нарастания ПЭ, при развитии ПЭ III–IV степени в послеоперационном периоде TIPS перспективным представляется проведение циклической санации кишечника и в отсроченном периоде — шунтирующего вмешательства до выполнения ортотопической трансплантации печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое наблюдение наглядно демонстрирует, что в основе успешного лечения больных циррозом печени лежит преемственность и взаимосвязь всех этапов оказания помощи. Так, эффективная остановка кровотечения в дебюте заболевания спасла жизнь пациентки в ургентной ситуации, своевременное выполнение TIPS позволило избежать повторных эпизодов кровотечений, понимание патогенетического механизма декомпенсации ПЭ послеоперационного периода TIPS оптимизировало диагностический поиск при развитии у больной угнетения сознания, воздействие на все звенья патогенеза ПЭ, в том числе применение циклической санации кишечника для подавления синдрома избыточного бактериального роста, позволило не только стабилизировать состояние пациентки, но и свести к минимуму данное осложнение. Мультидисциплинарный подход обеспечил достижение максимальной компенсации соматического состояния и хорошее качество жизни в период ожидания трансплантации печени, что в дальнейшем стало фундаментом для успешного проведения операции и отсутствия осложнений в послеоперационном периоде.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Дроздов П.А. — утверждение рукописи для публикации; Аметов А.С., Павлов Ч.С. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Левина О.Н., Осипова С.В. — сбор и анализ актуальных научных данных, сбор клинического материала, написание текста рукописи; Иванова Н.А. — анализ актуальных научных данных, сбор клинического материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version prior to publication. The contribution of each author is as follows: Drozdov, P.A. — manuscript approval for publication; Ametov, A.S., Pavlov, Ch.S. — verification of critical content, manuscript approval for publication; Levina, O.N., Osipova, S.V. — collection and analysis of relevant scientific data, collection of clinical material, writing of the manuscript text; Ivanova, N.A. — analysis of relevant scientific data, collection of clinical material.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.
The authors confirm the absence of external financial support.

Информированное согласие / Informed consent

Пациентка была проинформирована о целях, способе и содержании данного клинического наблюдения и предоставила письменное согласие на свое участие и публикацию данных.

The patient was informed about the purpose, method and content of this clinical observation and provided written consent for her participation and the publication of data.

Об авторах / About the authors

Дроздов Павел Алексеевич / Drozdov, P.A. — д. м. н., заведующий хирургическим отделением трансплантации органов и (или) тканей № 20, заместитель директора по научной работе ГБУЗ ММНKC Боткинская больница ДЗМ; доцент кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 8184-8918. <https://orcid.org/0000-0001-8016-1610>. E-mail: drozdovpa@botkinmoscow.ru

Аметов Александр Сергеевич / Ametov, A.S. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологии ГБУЗ ММНKC Боткинская больница ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 9511-1413. <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Павлов Чавдар Савов / Pavlov, Ch.S. — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ГБУЗ ММНKC Боткинская больница ДЗМ; заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 5052-9020. <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>. E-mail: chpavlov@mail.ru

Левина Оксана Николаевна / Levina, O.N. — к. м. н., заведующая отделением гепатопанкреатогастроэнтерологии № 57, старший научный сотрудник ГБУЗ ММНKC Боткинская больница ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 7357-1343. <https://orcid.org/0000-0002-5814-4504>. E-mail: levinaon@botkinmoscow.ru

Осипова Светлана Владимировна / Osipova, S.V. — врач-гастроэнтеролог отделения гепатопанкреатогастроэнтерологии № 57, научный сотрудник ГБУЗ ММНKC Боткинская больница ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 3935-6945. <https://orcid.org/0009-0002-4045-2012>. E-mail: osipovasv@botkinmoscow.ru

Иванова Наталия Александровна / Ivanova, N.A. — врач отделения ультразвуковой диагностики, старший научный сотрудник ГБУЗ ММНKC Боткинская больница ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 6521-5116. <https://orcid.org/0000-0002-0843-9099>. E-mail: ivano_na@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Fedosyina Ye.A. et al. Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association for the treatment of liver cirrhosis complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (in Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-4-71-102
- D'Amico G., Pasta L., Morabito A., D'Amico M. et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014;39(10):1180–93. DOI: 10.1111/apt.12721
- Федосина Е.А., Буеверов А.О., Богомолов П.О., Староверова Н.П. Некоторые практические вопросы ведения больных с декомпенсированным циррозом печени. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):148–54. Fedosina E.A., Byeverov A.O., Bogomolov P.O., Staroverova N.P. Some practical issues in the management of patients with decompensated liver cirrhosis. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):148–54. (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000391
- De Martin E., Berg T., Samuel D., Berenguer M. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J. Hepatol.* 2024;81(6):1040–86. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.07.032
- Müller P.C., Kabacam G., Vibert E., Germani G. et al. Current status of liver transplantation in Europe. *Int. J. Surg.* 2020;82S:22–9. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.05.062
- Кострыкин М.Ю. Разработка и обоснование стратегии листа ожидания трансплантации печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России; 2021. 179 с. Kostykin M.Yu. Development and justification of the liver transplant waiting list strategy: abstract of dr. med. theses. M.: National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov; 2021. 179 p. (in Russian)
- Зулькарнаев А.Б. Особенности анализа выживаемости на примере пациентов в «листе ожидания» трансплантации почки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(2):215–22. Zulkarnaev A.B. Features of survival analysis on patients on the "waiting list" for kidney transplantation. *Bulletin of Siberian*

- Medicine. 2020;18(2):215–22. (in Russian). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-215-222
8. Минина М.Г., Игнатов Н.А., Трухманов С.Б. Математический анализ потребности и доступности донорских почек для трансплантации. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017;19(4):27–33. Minina M.G., Ignatov N.A., Truhmanov S.B. Mathematical analysis of kidney transplant demand and availability. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2017;19(4):27–33. (in Russian). DOI: 10.15825/1995-1191-2017-4-27-33
9. Ritschl P.V., Wiering L., Dziodzio T., Jara M. et al. The effects of MELD-based liver allocation on patient survival and waiting list mortality in a country with a low donation rate. J. Clin. Med. 2020;9(6):1929. DOI: 10.3390/jcm9061929
10. Evans M.D., Diaz J., Adamusiak A.M., Pruett T.L. et al. Predictors of survival after liver transplantation in patients with the highest acuity (MELD $\geq$ 40). Ann. Surg. 2020;272(3):458–66. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004211
11. Kim W.R., Lake J.R., Smith J.M., Schladt D.P. et al. OPTN/SRTR 2017 annual data report: liver. Am. J. Transplant. 2019;19(Suppl.2):184–283. DOI: 10.1111/ajt.15276
12. Metin O., Şimşek C., Gürakar A. Update on liver transplantation — newer aspects. Turk. J. Med. Sci. 2020;50(S1–2):1642–50. DOI: 10.3906/sag-2002-17
13. de Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T. et al. Baveno VII — Renewing consensus in portal hypertension. J. Hepatol. 2022;76(4):959–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022
14. Хоронько Ю.В., Косовцев Е.В., Козыревский М.А., Хоронько Е.Ю. и др. Портосистемные шунтирующие операции при осложненной портальной гипертензии: современные возможности мини-инвазивных технологий. Анналы хирургической гепатологии. 2021;26(3):34–45. Khoronko Yu.V., Kosovtsev E.V., Kozzyrevsky M.A., Khoronko E.Yu. et al. Portosystemic shunting procedures for complicated portal hypertension: modern opportunities of mini-invasive technique. Annals of HPB Surgery. 2021;26(3):34–45. (in Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2021-3-34-45
15. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;6(31):56–102. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B. et al. Clinical recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;6(31):56–102. (in Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
16. Montagnese S., Russo F.P., Amodio P., Burra P. et al. Hepatic encephalopathy 2018: a clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Dig. Liver Dis. 2019;51(2):190–205. DOI: 10.1016/j.dld.2018.11.035
17. Sharma P., Sharma B.C., Puri V., Sarin S.K. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. J. Hepatol. 2007;47(1):67–73. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.022
18. Bajaj J.S. Management options for minimal hepatic encephalopathy. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2008;2(6):785–90. DOI: 10.1586/17474124.2.6.785
19. Zipprich A., Garcia-Tsao G., Rogowski S., Fleig W.E. et al. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. Liver Int. 2012;32(9):1407–14. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x
20. Simonetti R.G., Perricone G., Robbins H.L., Battula N.R. et al. Portosystemic shunts versus endoscopic intervention with or without medical treatment for prevention of rebleeding in people e with cirrhosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2020;10(10):CD000553. DOI: 10.1002/14651858.CD000553.pub3
21. Masson S., Mardini H.A., Rose J.D., Record C.O. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion: a decade of experience. QJM. 2008;101(6):493–501. DOI: 10.1093/qjmed/hcn037
22. Dharel N., Bajaj J.S. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. J. Clin. Exp. Hepatol. 2015;5(Suppl.1):S37–41. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.10.001
23. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Болезни печени: патогенетическая роль кишечного микробиома и потенциал терапии по его модуляции. Терапевтический архив. 2017;89(8):120–8. Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Liver diseases: the pathogenetic role of the gut microbiome and the potential of therapy for its modulation. Therapeutic Archive. 2017;89(8):120–8. (in Russian). DOI: 10.17116/terarkh2017898120-128
24. Patidar K.R., Bajaj J.S. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. Metab. Brain Dis. 2013;28(2):307–12. DOI: 10.1007/s11011-013-9383-5
25. Hudson M., Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2019;31(4):434–50. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001311
26. Wang L.J., Yao X., Qi Q., Qin J.P. Prevention and treatment of hepatic encephalopathy during the perioperative period of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. World J. Gastrointest. Surg. 2023;15(8):1564–73. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i8.1564
27. Saad W.E. Portosystemic shunt syndrome and endovascular management of hepatic encephalopathy. Semin. Intervent. Radiol. 2014;31(3):262–5. DOI: 10.1055/s-0034-1382795
28. Rajesh S., George T., Philips C.A., Ahamed R. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: an exhaustive critical update. World J. Gastroenterol. 2020;26(37):5561–96. DOI: 10.3748/wjg.v26.i37.5561
29. Шабунин А.В., Бедин В.В., Дроздов П.А., Левина О.Н. и др. Первый опыт применения трансъюлярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования в многопрофильном стационаре с программой трансплантации печени. Анналы хирургической гепатологии. 2022;27(1):48–55. Shabunin A.V., Bedin V.V., Drozdov P.A., Levina O.N. et al. First experience of transjugular intrahepatic portosystemic shunting at multidisciplinary hospital with a liver transplantation program. Annals of HPB Surgery. 2022;27(1):48–55. (in Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2022-1-48-55

Поступила / Received: 25.06.2025

Принята к публикации / Accepted: 27.07.2025

ТРЕБОВАНИЯ к рукописям, представляемым к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру»

1. К публикации могут быть представлены только рукописи, которые ранее не публиковались, а также не были направлены для размещения в других (в том числе электронных) изданиях. От одного автора не может быть принято к публикации более двух статей в выпуск. Все материалы проходят проверку программой AntiPlagiarism.NET.

2. К РУКОПИСИ ДОЛЖНЫ ПРИЛАГАТЬСЯ СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ:

- 1) направление от учреждения (сопроводительное письмо) за подписью руководителя либо его заместителя (сканированная копия);
- 2) согласие на публикацию, заверенное личными подписями всех авторов и содержащее:
 - название рукописи;
 - сведения о каждом авторе: ФИО (полностью), членство в РАН, РАО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (организационно-правовая форма учреждения или организации и краткое название), индекс, адрес места работы, Elibrary.ru SPIN, ORCID (при наличии), электронный адрес;
 - номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией;
 - сведения об источниках финансирования (при их наличии);
 - вклад каждого автора в подготовку рукописи;
 - информацию о конфликте интересов;
 - информацию об использовании чат-ботов ChatGPT, DALL-E 2, Imagen и подобных программ при подготовке статьи.

Предоставляя рукопись и сопроводительные документы, автор дает согласие на обработку персональных данных (подробнее здесь).

3. МАКСИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ РУКОПИСИ:

- для описания клинического наблюдения — 25 тыс. зн. с пробелами;
- для исследования — 35 тыс. зн. с пробелами;
- для обзорной работы — 45 тыс. зн. с пробелами.

Рукописи принимаются в формате документа Microsoft Word или RTF, шрифт — Times New Roman, кегль — 14, межстрочный интервал — 1,5 пт.

Примечание. Объем статьи учитывается без информации об авторах, таблиц, графиков, рисунков, дополнительной информации (вклада авторов, конфликта интересов, финансирования, разрешения этического комитета, благодарностей), списка литературы.

4. НАЗВАНИЕ РУКОПИСИ И ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

На первой странице приводится название рукописи (не более 100 зн. с пробелами). Инициалы и фамилии всех авторов (авторский коллектив не должен превышать 6 человек, за исключением случаев многоцентровых исследований), учреждения, в которых работают авторы (полные названия и города местонахождения), с дублированием на английском языке.

Далее сведения о каждом авторе: ФИО (полностью), членство в РАН, РАО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (организационно-правовая форма учреждения или организации и краткое название), индекс, адрес места работы, Elibrary.ru SPIN, ORCID (при наличии), электронный адрес, контактный номер телефона. Обязательно указывается автор, ответственный за контакты с редакцией.

Примечание. Авторы несут полную ответственность за точность предоставленных сведений.

5. ВКЛАД АВТОРОВ

Необходимо указать степень участия каждого автора в подготовке рукописи.

ICMJE (International committee of medical journal editors) рекомендует, чтобы авторство основывалось на следующих 4 критериях:

1. существенное участие в разработке концепции, планировании научной работы, получении, анализе или интерпретации данных;
2. существенное участие в подготовке текста рукописи и редактировании;
3. утверждение публикуемой версии рукописи;
4. согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы.

Автор рукописи должен соответствовать всем 4 критериям. Лица, оказавшие помощь в написании статьи, перечисляются в разделе «Благодарности». Студенты последних курсов включаются в состав авторов в исключительных случаях; необходимо предоставить обоснование значимости вклада, по решению редакции студенты могут быть включены в состав авторов, в противном случае они указываются в разделе «Благодарности». Рекомендуем ознакомиться с критериями авторства подробнее на сайте ICMJE. Чат-боты не соответствуют требованиям к авторству, они не могут брать на себя ответственность за статью, поэтому они не должны включаться в качестве авторов.

Пример указания вклада автора:

ФИО автора — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи;

ФИО автора 2 — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи;

ФИО автора 3 — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

6. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Необходимо указать финансовые или другие явные или потенциальные конфликты интересов, которые могут быть восприняты как оказавшие влияние на представленные в работе результаты или выводы всех авторов.

Примеры потенциальных конфликтов интересов:

- автор или учреждение, в котором автор работает, получали платежи или услуги от третьей стороны (правительственных, коммерческих, частных фондов, и др.), для любого аспекта направленной в журнал статьи (включая гранты, дизайн исследования, мониторинг данных, подготовку рукописи, статистический анализ и др.);
 - финансовая поддержка, не связанная с направленной в журнал статьей, но существенная для раскрытия (работа по договору, консультирование, наличие акционерной собственности, получение гонораров, предоставление экспертных заключений);
 - патентная заявка или зарегистрированный патент на результаты исследования (авторское право и др.);
 - другая деятельность или связи, которые, по мнению читателей, могут повлиять на направленную в журнал статью.
- Конфликт интересов оформляется на русском и английском языке.

7. ФИНАНСИРОВАНИЕ

Необходимо указать краткий перечень источников финансирования, которые использовались для получения результатов, представленных в статье, а также самого процесса публикации (например, коммерческая организация, фонд или правительственный грант, государственное задание и т.д.).

- при отсутствии финансирования важно указывать, что никакого внешнего финансирования не было;
Пример: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
- в случае наличия гранта важно прописать официальное название грантовой организации и указывать номер гранта;
- если фармацевтическая компания частично финансировала отдельный этап, то нужно указать, какой именно (например, перевод на английский язык).

Информация о финансировании оформляется на русском и английском языке.



С полным перечнем требований к рукописям можно ознакомиться на сайте «Доктор.Ру».