

ОГЛАВЛЕНИЕ

Коллектив авторов	8
Список сокращений и условных обозначений	12
Предисловие	17
Введение	18
Глава 1. Влияние нарушенного циркадного ритма на формирование метаболически нездорового ожирения (<i>А.С. Аметов, А.А. Косян</i>)	27
1.1. Понятие «метаболически здоровое и нездоровое ожирение»	27
1.2. Циркадная система человека	30
1.3. Влияния циркадной системы на метаболизм	31
1.4. Факторы, нарушающие циркадные ритмы	32
1.5. Нарушения функции островковых клеток поджелудочной железы и обмена глюкозы при нарушении циркадного ритма	33
1.6. Нарушение циркадной регуляции функций жировой ткани	36
1.7. Выводы	40
Список литературы	40
Глава 2. «Обесогенная память» как механизм возврата веса после похудения (<i>М.В. Шестакова, К.Э. Захарова, И.М. Юрченкова</i>)	45
2.1. Механизмы «обесогенной памяти»	48
2.1.1. Метаболическая адаптация	48
2.1.2. Нарушение центральной регуляции восприятия пищевых сигналов	49
2.1.3. Нарушение гормональной регуляции пищевого поведения	50
2.1.4. Ремоделирование жировой ткани при наборе и потере веса	51
2.1.5. Дисбаланс кишечной микробиоты	54
2.2. Заключение	56
Список литературы	57
Глава 3. Липидный метаболитом жировой ткани и сердечно-сосудистое здоровье: есть ли связь? (<i>О.Л. Барбараш, О.В. Груздева</i>)	61
3.1. Церамиды и сердечно-сосудистые заболевания	65
3.2. Церамиды и ишемия миокарда	67
3.3. Церамиды и нарушение сердечно-сосудистого тонуса	68
3.4. Церамиды и атеросклероз	69
3.5. Церамиды и потенциальная терапия	70
Список литературы	72
Глава 4. Ожирение как драйвер сосудистой патологии головного мозга (<i>М.М. Танашиян, К.В. Антонова</i>)	75
4.1. Введение	75
4.2. Ожирение как фактор риска цереброваскулярных заболеваний	76
4.3. Метаболическое здоровье и цереброваскулярная патология	76
4.4. «Парадокс ожирения» и сосудистая патология мозга	78

4.5. Энергетический баланс и нейровоспаление	81
4.6. Липиды и цереброваскулярные заболевания	85
4.7. Изменения гемореологии и системы гемостаза при ожирении и цереброваскулярных заболеваниях	87
4.8. Когнитивные нарушения и ожирение	89
4.9. Заключение	92
Список литературы	93
Глава 5. Актуальные вопросы сочетания сахарного диабета 1-го типа и метаболического синдрома (А.С. Аметов, Е.Ю. Пашкова, В.Р. Гаджиев) . . .	100
5.1. Введение	100
5.2. Распространенность ожирения при сахарном диабете 1-го типа	100
5.3. Распространенность метаболического синдрома при сахарном диабете 1-го типа и его диагностика	102
5.4. Возможности медикаментозной коррекции метаболического синдрома при сахарном диабете 1-го типа	110
5.4.1. Метформин	111
5.4.2. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	114
5.4.3. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	115
5.4.4. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	117
5.4.5. Тиазолидиндионы	117
5.4.6. Прамлинтид	118
5.4.7. Таурин	119
5.5. Заключение	120
Список литературы	121
Глава 6. Коронавирусная инфекция и метаболический синдром: общность патогенеза, современный взгляд на лечение (Т.Н. Маркова, А.А. Анчутина, М.С. Стас)	128
6.1. Коронавирусная инфекция у больных метаболическим синдромом: эпидемиология, патогенез	128
6.1.1. Особенности строения вируса, рецепторов, метаболические сдвиги в острый период инфекции	128
6.1.2. Факторы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции, роль нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии	133
6.1.3. Инсулинорезистентность как один из факторов развития нарушений углеводного обмена у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией	136
6.2. Особенности ведения пациентов с коронавирусной инфекцией и метаболическим синдромом	141
6.2.1. Роль исходной сахароснижающей терапии на течение COVID-19	142
6.2.2. Коррекция нарушений углеводного обмена в острый период COVID-19	149

6.2.3. Патогенетическая терапия коронавирусной инфекции, возможности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении коронавирусной инфекции в острый период	152
Список литературы	154
Глава 7. Роль фетального программирования в формировании метаболического здоровья потомства (<i>А.В. Тиселько</i>)	169
Список литературы	175
Глава 8. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациента с ожирением (<i>Г.Г. Арабидзе, Е.И. Вовк, И.А. Крутовцев</i>)	179
8.1. Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени	179
8.2. Этиология неалкогольной жировой болезни печени	183
8.3. Патогенез метаболически ассоциированной жировой болезни печени	188
8.4. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени	204
8.5. Лечение неалкогольной жировой болезни печени	205
Список литературы	211
Глава 9. Роль кишечной микробиоты в управлении метаболическим здоровьем (<i>Т.Ю. Демидова</i>)	215
9.1. Введение	215
9.2. Характеристика кишечной микробиоты	216
9.3. Функциональные возможности кишечной микробиоты	218
9.4. Короткоцепочечные жирные кислоты как активные метаболиты кишечной микробиоты	220
9.5. Роль кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений	223
9.6. Влияние кишечной микробиоты на развитие метаболических нарушений	224
9.6.1. Кишечная микробиота и хроническое системное воспаление	224
9.6.2. Взаимосвязь кишечной микробиоты и центральной нервной системы как звена патогенеза метаболических нарушений	225
9.6.3. Роль активных метаболитов кишечной микробиоты в метаболическом здоровье	226
9.6.4. Микробиотические механизмы β -клеточной и α -клеточной дисфункции поджелудочной железы	227
9.6.5. Роль кишечной микробиоты в реализации инкретинового ответа	229
9.7. Роль кишечной микробиоты в развитии ожирения	230
9.8. Особенности метаболизма кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа	231
9.9. Заключение	235
Список литературы	236

Глава 10. Обструктивное апноэ сна у пациентов с ожирением (<i>Т.А. Бухарева, И.А. Баранова, А.М. Белов</i>)	243
10.1. Введение.	243
10.2. Определение обструктивного апноэ сна	244
10.3. Факторы риска обструктивного апноэ сна	244
10.4. Основные патофизиологические механизмы обструктивного апноэ сна	245
10.5. Клиническая картина обструктивного апноэ сна	247
10.6. Осложнения обструктивного апноэ сна	249
10.7. Диагностика	252
10.8. Диагностические критерии и оценка тяжести обструктивного апноэ сна	257
10.8.1. Особенности полисомнографических параметров при обструктивном апноэ сна у пациентов с ожирением	259
10.9. Лечение	263
10.10. Заключение	267
Список литературы	267
Глава 11. Особенности костного ремоделирования при сахарном диабете (<i>Н.В. Тимкина, А.В. Мурашева, А.Т. Черникова, К.А. Погосян, А.А. Михайлова, Е.Н. Гринева, Т.Л. Каронова</i>)	275
11.1. Сахарный диабет, остеопороз и риск переломов	276
11.2. Основные механизмы, лежащие в основе патогенеза остеопороза при сахарном диабете	278
11.3. Влияние сахароснижающих препаратов на костную ткань и риск низкотравматичных переломов	282
11.4. Лечение остеопороза при сахарном диабете	289
11.5. Заключение	291
Список литературы	292
Глава 12. Менопауза: метаболические риски и возможности персонализированного управления (<i>А.С. Аметов, О.П. Пьяных</i>)	299
12.1. Введение	299
12.2. Гормональные изменения в перименопаузальный период и их влияние на женский организм	301
12.3. Нарушения метаболического здоровья в менопаузе: подробный обзор механизмов развития, рисков и последствий.	308
12.3.1. Ожирение в менопаузе: от механизмов к диагностике и оценке рисков.	309
12.3.2. Менопаузальный метаболический синдром: патофизиологические механизмы и клинические последствия	315
12.4. Персонализированный подход к профилактике и лечению метаболических нарушений в менопаузе	321
12.4.1. Немедикаментозные стратегии улучшения метаболического здоровья	321

12.4.2. Менопаузальная гормональная терапия: метаболические аспекты и клинические рекомендации	329
12.4.3. Фармакологические подходы к лечению ожирения и метаболического синдрома в пери- и постменопаузе: обзор современных стратегий	337
12.5. Заключение	343
Список литературы	344
Предметный указатель	353

Уважаемые коллеги!

Издание 4-го и 5-го томов руководства «Управление метаболическим здоровьем» стало возможным благодаря титаническим усилиям двух медицинских коллективов, которые спасли мне жизнь! Это Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина под руководством академика РАН, д-ра мед. наук, профессора **А.В. Шабунина** и Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева под руководством академика РАН, д-ра мед. наук, профессора **Е.З. Голуховой**.

Д.А. Титов, А.Г. Храмченков, Н.И. Булаева, Я.В. Пуговкина, М.А. Саломов, А.Г. Комарова, И.М. Смирнова, К.С. Курдюков, С.А. Яковлев, И.В. Лопырева, Е.Ю. Пашкова — объединение усилий и оперативные действия этих специалистов позволили в срочном порядке установить диагноз, принять правильные решения, прооперировать и вернуть меня к жизни.

Бесконечно всем им благодарен!

Не могу не сказать также слова благодарности коллективам 8-го и 9-го корпусов Боткинской больницы.



С уважением,
А.С. Аметов

ПРЕДИСЛОВИЕ

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Ожирение обозначено экспертами ВОЗ как «вторая неинфекционная эпидемия нашего времени».

Следует отметить, что ни одна из тканей нашего организма не очернялась в течение столь длительного времени, как жировая ткань.

Необходимо подчеркнуть, что жировая клетка-адипоцит производит и секретирует более 600 биологически активных соединений, принимающих активное участие в регулировании всех видов обмена в организме человека.

В настоящее время известно, что жировая ткань играет важнейшую ключевую роль в управлении метаболическим гомеостазом и гомеостазом энергии в целом!

Все это диктует крайнюю необходимость кардинально изменить парадигму отношения к проблеме ожирения, перейдя от громких слов «борьба с ожирением» на «управление метаболизмом жира».

А на самом деле — на «управление метаболическим здоровьем».

Не всем это нравится, легче измерять проблему потерянными килограммами и сантиметрами. Отсюда столь незначительны наши успехи!

Впереди много работы, требующей максимального объединения усилий на мультидисциплинарном уровне!

Когда начинать?

Начинать надо на этапе планирования семьи! Потому что именно во внутриутробном периоде происходит «метаболическое программирование всех функций органов и систем!».

Дефицит или избыток внутриутробного питания одинаково опасны и могут способствовать развитию инсулинорезистентности с последующим нарушением метаболического программирования.

В связи с этим назрела необходимость разработки и создания Федеральной программы «Метаболическое Здоровье Нации», включая разработку и внедрение электронного паспорта метаболического здоровья нации!

В добрый путь!



*С уважением,
профессор
Аметов Александр Сергеевич*

ВВЕДЕНИЕ

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Вы держите в руках руководство «Управление метаболическим здоровьем».

Данный проект посвящен **100-летию эндокринологии в России** и моим учителям — профессору Екатерине Алексеевне Васюковой и профессору Юрию Николаевичу Касаткину.

Следует особо отметить важную роль кафедры эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования в развитии и становлении эндокринологии в России.

Великая история!



Рис. 1. В.Д. Шервинский

Кафедра была организована в 1933 г. по инициативе профессора В.Д. Шервинского (рис. 1).

Василий Дмитриевич Шервинский (1850–1941 гг.) — выдающийся терапевт и эндокринолог, основоположник отечественной клинической эндокринологии. В 1922 г. по инициативе В.Д. Шервинского был организован Институт органопрепаратов и органотерапии, который в 1925 г. был реорганизован в Государственный институт экспериментальной эндокринологии Наркомздрава РСФСР. В.Д. Шервинский был первым директором этого института. В 1924 г. он создал Российское общество эндокринологов, а в 1933 г. открыл Курсы подготовки

врачей-терапевтов по специальности «эндокринология», которые были преобразованы в кафедру эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей.

Первым заведующим кафедрой эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей (на базе Государственного института экспериментальной эндокринологии Наркомздрава РСФСР, Эндокринологического научного центра) был Николай Адольфович Шерешевский (рис. 2).

Заслуженный деятель науки РСФСР, профессор Николай Адольфович Шерешевский возглавлял кафедру эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей (Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей, Российской медицинской академии последипломного образования, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования) в течение 32 лет, до 1965 г., когда кафедру возглавила его ученица — профессор Е.А. Васюкова (рис. 3).

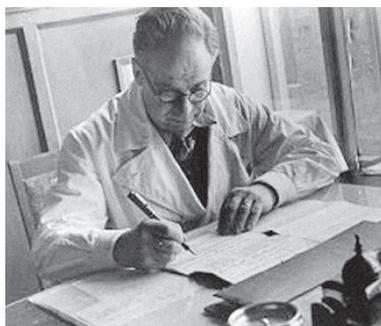


Рис. 2. Н.А. Шерешевский

Н.А. Шерешевский (1885–1961) — терапевт и эндокринолог, окончил Московский университет в 1911 г., после окончания института работал заведующим терапевтическим отделением подмосковного санатория, с 1918 по 1921 г. — главный врач ряда госпиталей Красной Армии. После защиты кандидатской диссертации с 1921 г. вел доцентский курс клинической эндокринологии в 2-м МГУ. С 1934 по 1952 г. — директор института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов, с 1933 г. — профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей. Всю жизнь Н.А. Шерешевский свято выполнял свой долг врача. За 42 года врачебной деятельности он консультировал и лечил многих больных, десятки тысяч этих пациентов обязаны ему избавлением от болезней или облегчением страданий, а очень многие обязаны жизнью.

Н.А. Шерешевский в своих научных исследованиях много внимания уделял различным проблемам эндокринологии. Широко известны его труды по эпидемиологии зоба, гипофизарно-надпочечниковым заболеваниям, лечению, в том числе хирургическому, диффузного токсического зоба и другим вопросам клинической эндокринологии. Он предложил метод подготовки больных к операции — так называемый метод Шерешевского.

Известен также симптом Шерешевского, наблюдающийся при тиреотоксикозе, миопатии, полирадикулоневрите: невозможность встать после приседания вследствие слабости мышц ног.

В 1925 г. впервые в мире описал классический фенотип наследственного гипогонадизма на примере истории болезни 25-летней



Рис. 3. Е.А. Васюкова

женщины — синдром моносомии по X-хромосоме. Профессор Г.Х. Тернер (США) описал аналогичный синдром значительно позднее — в 1938 г. По фамилиям этих ученых данное заболевание известно как синдром Шерешевского—Тернера.

Выдающийся ученый Н.А. Шерешевский создал целую научную школу, воспитал 40 кандидатов и 20 докторов медицинских наук, был автором более 100 научных работ, 3 учебников и 3 монографий.

С 1962 г. по 1981 г. кафедре эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей Минздрава СССР возглавляла профессор Екатерина Алексеевна Васюкова, ученица Н.А. Шерешевского, заслуженный деятель науки РСФСР, доктор медицинских наук,

выдающийся педагог, врач и организатор здравоохранения, один из ведущих клиницистов-эндокринологов нашей страны.

Е.А. Васюкова родилась 18 ноября 1905 г. в селе Вертуновка Сердобского уезда Саратовской губернии. В 1930 г. окончила 2-й Московский государственный университет. По окончании университета Е.А. Васюкова два года была ординатором в Городской клинической больнице № 1, а с 1932 по 1962 г. работала в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР — вначале научным сотрудником, затем заведующим терапевтическим отделением, заместителем директора по научной работе, а с 1952 г. — директором этого института. С 1952 по 1970 г. Е.А. Васюкова была главным редактором газеты «Медицинский работник». Под руководством Е.А. Васюковой была создана проблемная комиссия союзного значения «Физиология и патология эндокринной системы». С 1960 г. она являлась консультантом 4-го Главного управления при Минздраве СССР.

В 2005 г. исполнилось 100 лет со дня рождения Екатерины Алексеевны Васюковой.

Это событие было широко отмечено медицинской общественностью. В рамках конгресса «Человек и лекарство» состоялось специальное заседание под председательством академика РАН А.Г. Чучалина, на котором выступили с докладами ведущие ученые-эндокринологи нашей страны. Кроме того, был издан специальный номер «Русского медицинского журнала» под названием «Эндокринология — вчера, сегодня, завтра», полностью посвященный этому событию.

Е.А. Васюкова проявила себя как талантливый организатор эндокринологической службы и выдающийся ученый. Под ее руководством сотрудниками кафедры разработаны вопросы взаимоотношений гормонов при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях, таких как болезнь Иценко—Кушинга и акромегалия. Ученым кафедры принадлежит приоритет в создании методов ранней диагностики сахарного диабета (СД), в разработке классификации, диагностики и лечения аномалий полового развития, предложены методы лечения болезни Иценко—Кушинга, гинекомастии, заболеваний щитовидной железы. При Е.А. Васюковой на кафедре были внедрены современные иммунологические и дерматоглифические методы исследования при эндокринных заболеваниях, детально изучена система свертывания крови при эндокринной патологии, проведено первое клиническое исследование нового гормона щитовидной железы — тиреокальцитонина, влияющего на фосфорно-кальциевый обмен.

Много сил и внимания Екатерина Алексеевна уделяла подготовке научных и врачебных кадров. Ее лекции и клинические разборы отличались яркостью формы и глубиной содержания. Под ее руководством защищены 16 докторских и 63 кандидатские диссертации. Она автор более 200 научных работ, в том числе 14 монографий и руководств по эндокринологии. Среди них: «Актуальные вопросы диабетологии», «Современные представления о патогенезе СД и диабетической микроангиопатии», «Стероидные гормоны коры надпочечников и методы их определения» (1978); «Болезнь Иценко—Кушинга у детей» (1981); «Нарушения роста. Ожирение» (1982), «Неотложные состояния в эндокринологии», «Болезнь Иценко—Кушинга» (1983), «Современная концепция патогенеза диффузного токсического зоба» (1985), «Диабетическая автономная кардиальная невропатия», «Диетотерапия сахарного диабета» (1986) и др.

Научные исследования кафедры были тесно связаны с развитием клинической эндокринологии. Под руководством Е.А. Васюковой проводились широкие международные исследования с различными

странами, кафедра не только являлась кузницей отечественных научных кадров, но и подготовила много специалистов высшей категории из других стран — Болгарии, Германии, Северной Кореи, Монголии, Доминиканской Республики, Боливии, Никарагуа, Венгрии, Польши.

Под руководством Е.А. Васюковой кафедра эндокринологии стала базой Фармкомитета, которой доверяли проведение клинических исследований по апробации и внедрению в клиническую практику новых лекарственных препаратов для лечения эндокринных заболеваний, разработанных ведущими учеными как в нашей стране, так и в других странах.

По результатам научных исследований кафедры регулярно проводились международные симпозиумы, посвященные самым современным вопросам патогенеза, диагностики и лечения эндокринных заболеваний.

За большие заслуги перед страной Е.А. Васюкова награждена орденами Ленина, Октябрьской Революции, Дружбы народов, двумя орденами Трудового Красного Знамени, медалями Советского Союза.

Блестящий клиницист, требовательный, но справедливый учитель, профессор Е.А. Васюкова всегда будет служить нам примером преданного отношения к врачебному долгу, делу и своим ученикам.

Следуя заветам своих учителей, кафедра продолжала развиваться и совершенствоваться. Несомненной ее заслугой является создание основной специальности «Диабетология», а предметом гордости — создание на нашей базе кафедры эндокринологии и диабетологии. Профессор А.С. Аметов стал первым главным диабетологом России.

Практически одномоментно кафедра становится сотрудничающим центром Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) — **Центром ВОЗ по подготовке кадров и информатике в области диабета.**

В этой связи кафедра выступила инициатором создания международной некоммерческой организации — «Международная Программа Диабет», под эгидой которой была разработана и реализована концепция создания учебных центров для больных СД. Таким образом, в практику отечественного здравоохранения была внедрена идеология «Терапевтическое обучение» для пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, на примере СД.

Также в этой связи в 1991 г. был учрежден единственный в нашей стране журнал для больных СД «Диабет. Образ жизни». Журнал издается более 32 лет, в настоящее время — под эгидой ЮНЕСКО.

Несомненным успехом и заслугой кафедры было создание научной группы «Национальная группа по изучению секреции инсулина», ко-

торая функционирует и в настоящее время. В работе этого проекта участвуют ведущие ученые-эндокринологи нашей страны!

Сотрудники кафедры принимают активное участие в научных исследованиях. Однако предметом нашей особой гордости является участие в международных проектах Sydney-I, Sydney-II. Проекты были посвящены разработке патогенетически обоснованного лечения диабетической полинейропатии. В ее реализации также участвовали Клиника Мейо (США), Центр сахарного диабета в Дюссельдорфе (Германия) и клиника Хадасса (Израиль). Профессор А.С. Аметов был главным координатором и главным исследователем проекта Sydney-I.

Сотрудники кафедры принимали непосредственное участие в разработке **отечественного инсулина** — препарата для перорального применения — совместно с Институтом нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН. Научная работа велась под эгидой Государственного комитета Российской Федерации по науке и технологиям, разработка защищена патентами Республики Беларусь, Дании, США и Германии. Результаты этой работы неоднократно докладывались на всероссийских и международных форумах.

Под эгидой кафедры проводились международные курсы повышения квалификации по линии EASD в городах Владивостоке, Екатеринбурге, Казани, Санкт-Петербурге (дважды).

В январе 2020 г. на факультете глобальных процессов МГУ им. М.В. Ломоносова состоялось торжественное подписание соглашения о создании в ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе нашей кафедры сетевой кафедры ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема».

Несомненным успехом явилось проведение I, II, III и IV конгрессов, посвященных Всемирному дню борьбы с ожирением. Впервые вопросы, связанные с этой неинфекционной эпидемией, рассматривались на высоком междисциплинарном уровне. В конгрессе 2024 г. приняли участие с докладами 22 члена-корреспондента и академика РАН, а число слушателей превысило 15 тыс. человек!

В настоящее время кафедра эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России является одним из крупнейших в нашей стране центров последипломной подготовки врачей по специальности «Эндокринология».

В свое время по заданию МЗиСР РФ были разработаны Квалификационный тест по эндокринологии (2004), Квалификационный тест по диабетологии (2004), Типовая программа дополнительного

профессионального образования врачей по эндокринологии (2007), Программы послевузовского и дополнительного образования врачей по направлению «Эндокринология» и «Диабетология» (2011), Основные профессиональные образовательные программы послевузовского профессионального образования по специальности «Эндокринология» (ординатура) и «Диабетология» (ординатура) (2012), а также программы аспирантуры (2012). Кафедра эндокринологии РМАНПО стала Методическим центром последипломного образования. Примерная основная профессиональная образовательная программа послевузовского профессионального образования по специальности «Эндокринология» (ординатура) и программа «Диабетология» (ординатура) (2013) были рекомендованы к использованию Координационным советом по медицинскому и фармацевтическому образованию Минздрава России (2013). В 2017 г. в сотрудничестве с Департаментом здравоохранения города Москвы кафедра стала первым разработчиком Программы тестов и оценочных материалов по специальности «Эндокринология» в проекте по присвоению статуса «Московский врач» и активно участвовала в реализации этого проекта в Москве.

В арсенале кафедры более 50 профессиональных образовательных программ высшего и дополнительного образования врачей: программы ординатуры, аспирантуры, повышения квалификации, профессиональной переподготовки. По инициативе кафедры была разработана Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации врачей по скорой медицинской помощи «Неотложные состояния при эндокринных заболеваниях». В настоящее время идет обучение по 6 программам повышения квалификации врачей-эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики и других. Ежегодно здесь повышают квалификацию до 300 специалистов.

С момента начала реализации в 2023 г. Федеральной программы борьбы с СД успешно прошли 7 циклов повышения квалификации врачей «Сахарный диабет и коморбидная патология» для врачей первичного звена здравоохранения и эндокринологов. Подготовлены 682 специалиста. Проведено 8 циклов повышения квалификации «Предиабет: основы метаболизма, диагностика, лечение» — 300 слушателей. Регулярно проходит основной цикл повышения квалификации «Эндокринология». Работа продолжается!

Особое место занимает подготовка молодых специалистов-эндокринологов. Обучение идет по программам подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре и аспирантуре. За два последних десятилетия

прошли обучение 340 ординаторов и успешно защитили диссертации более 80 аспирантов! Сотрудники кафедры и молодые ученые опубликовали более 800 статей в научных журналах.

В настоящее время на кафедре обучаются 19 ординаторов и 5 аспирантов. Основные научные исследования направлены на изучение вопросов патогенеза метаболических заболеваний, оптимизацию диагностики и лечения СД, ожирения, заболеваний щитовидной железы. Среди разработок есть уникальные.

Свою деятельность кафедра эндокринологии ведет на базе 6 высокотехнологичных многопрофильных клинических центров. Это Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы — крупнейшее многопрофильное лечебное учреждение Москвы (директор — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации А.В. Шабунин). Также Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница "РЖД-Медицина"» на Волоколамском шоссе (главный врач — кандидат медицинских наук Р.И. Шабуров), Федеральное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница гражданской авиации» (главный врач — доктор медицинских наук Н.Б. Забродина), Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы (президент — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный врач города Москвы М.Б. Анциферов, главный врач — кандидат медицинских наук Н.В. Маркина), Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации И.П. Парфенов), Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы, в ее структуре — Центр эндокринной хирургии (главный врач — кандидат медицинских наук А.Э. Маркаров, руководитель Центра — кандидат медицинских наук И.В. Пантелеев). Для практической подготовки обучающихся, научно-исследовательской деятельности доступны самые передовые методы диагностики, высокие технологии и достижения современной медицины. В свою очередь, сотрудники кафедры, ординаторы и молодые ученые привносят в работу больниц творческую энергию, профессиональное мастерство и авторитет. Главный принцип нашего взаимодействия с клиническими базами — взаимовыгодные партнерские отношения.

Непосредственно кафедра базируется в Клинике имени профессора Ю.Н. Касаткина Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (главный врач — доктор медицинских наук, доцент А.В. Мищенко).

Важно отметить, что в преподавательском составе кафедры — врачи-эндокринологи высшей квалификационной категории, имеющие научные степени, звания и награды. Среди них девять докторов и девять кандидатов медицинских наук — профессора и доценты.

Преподаватели кафедры регулярно выступают с докладами на российских и международных конгрессах и конференциях, ведут образовательные школы. На регулярной основе проводятся межрегиональные научно-практические конференции «Креативная эндокринология», «Метаболическое здоровье», «Кардиометаболическая медицина», конференции молодых ученых. В 2023 г. сотрудниками кафедры сделано более 160 докладов на различных научно-практических мероприятиях. Под эгидой кафедры и при активном участии ее сотрудников в настоящее время издаются три журнала: «Эндокринология: новости, мнения, обучение», «Диабет. Образ жизни», «Кардиометаболическая медицина».

Предлагаемое «Руководство» продолжает серию литературных изданий, в которую входят «Избранные лекции по эндокринологии» (2009), «Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения». Том 1—9 (2015—2018), «Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию: учебное пособие». Том 1—5 (2021—2022).

*Профессор
А.С. Аметов*

Глава 1

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕННОГО ЦИРКАДНОГО РИТМА НА ФОРМИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВОГО ОЖИРЕНИЯ

А.С. Аметов, А.А. Косян

1.1. ПОНЯТИЕ «МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВОЕ И НЕЗДОРОВОЕ ОЖИРЕНИЕ»

На сегодняшний день ожирение стало серьезной проблемой общественного здравоохранения, поскольку является одной из основных причин кардиометаболических заболеваний и смертности [1].

Ожирение, диагностируемое на основании расчета индекса массы тела (ИМТ) с использованием критериев ВОЗ (при уровне ИМТ ≥ 30 кг/м² для европеоидной расы диагностируется ожирение) [2], часто связано с метаболическими нарушениями, такими как нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа (СД2), дислипидемия, гипертония, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), хроническое воспаление и метаболический синдром (МС) [3].

Исследования последних лет показывают, что не у всех людей с ожирением наблюдаются метаболические нарушения и признаки кардиометаболических заболеваний. Полученные данные позволили дифференцировать ожирение с метаболическими нарушениями (метаболически нездоровое ожирение — МНО) и без него (метаболически здоровое ожирение — МЗО) (рис. 1.1, см. цв. вклейку) [1, 4].

Для определения метаболического фенотипа в клинических исследованиях используется более 30 различных критериев метаболического здоровья [5].

На сегодняшний день к часто используемым критериям, которые характеризуют МНО, относятся:

- ▶ артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе, или прием антигипертензивных препаратов, или артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт.ст.;
- ▶ глюкоза плазмы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, или гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) $\geq 5,7\%$, или СД в анамнезе, или прием антигипергликемических препаратов;
- ▶ холестерин (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) крови $< 1,03$ ммоль/л для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л для женщин или прием препаратов, целенаправленно действующих на повышение ХС ЛПВП;
- ▶ триглицериды (ТГ) крови $\geq 1,7$ ммоль/л или прием препаратов, целенаправленно действующих на снижение ТГ [6].

В свою очередь, МЗО, кроме отсутствия вышеперечисленных нарушений, характеризуется преимущественно подкожным отложением жира в нижней части тела (в области нижних конечностей), при этом окружность талии (ОТ) менее 94 см у мужчин и 80 см у женщин, соотношение талии и бедер менее 0,95 у женщин и 1,03 у мужчин; сохранной чувствительностью к инсулину, менее выраженным проявлением жирового гепатоза, а также меньшим размером адипоцитов, с меньшей инфильтрацией макрофагами и с нормальными механизмами секреции адипокинов (см. **рис. 1.1**, **цв. вклейку**) [7, 3, 8].

Кроме вышеперечисленного, некоторые исследователи для оценки метаболического здоровья предлагают использовать соотношение уровня ТГ к глюкозе в крови; другие — для определенной массы жировой ткани (ЖТ) — использовать различные способы (ОТ, биоимпеданс, компьютерная томография органов брюшной полости, расчет индекса висцерального ожирения), предлагая включить в группу риска МНО людей с нормальным ИМТ ($18,5\text{--}25$ кг/м²) и количеством ЖТ более 23,5% у мужчин и 29,2% у женщин, а также с дефицитом мышечной массы — саркопенией и с саркопеническим ожирением [6, 10, 11].

Важно отметить, что МЗО рассматривается как динамическое или транзиторное состояние, поскольку большая часть лиц с данным фенотипом теряет свое «метаболическое здоровье» в течение времени. Переход МЗО в МНО продемонстрирован в некоторых исследованиях (**рис. 1.2**) [12].

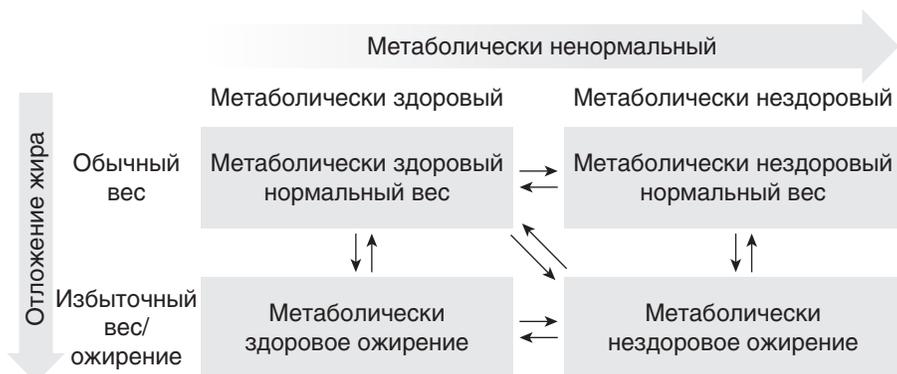


Рис. 1.2. Переход метаболически здорового ожирения в метаболически нездоровое ожирение [12]

Ескей и соавт. выявили, что временной интервал имеет значительное влияние на метаболическое здоровье. В этом исследовании было выявлено, что у пациентов с МЗО с более длительной продолжительностью наблюдения увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [13].

В процесс перехода МЗО в МНО вносят значительный вклад генетические, социальные и поведенческие факторы. Так, в недавнем метаанализе было показано, что за 12-летний период наблюдения в российской популяции у мужчин с МЗО риск развития МНО увеличивается при уровне физической активности < 3 ч/нед и при уровне глюкозы крови $\geq 6,1$ ммоль/л, а у женщин риск конверсии из МЗО в МНО увеличивается при повышении уровня АД $\geq 130/85$ мм рт.ст. [14].

В другом исследовании было продемонстрировано, что для перехода МЗО в МНО наибольшее значение имеют нарушения липидного спектра и функции печени, увеличение ОТ у женщин более 88 см и у мужчин более 102 см, увеличение уровня инсулина в крови и инсулинорезистентность (ИР). Наибольший риск появления метаболических нарушений имеют пациенты в возрасте старше 45 лет, с давностью ожирения более 10 лет и отягощенной по данной патологии наследственностью. В этом исследовании было выявлено, что среди поведенческих факторов (пищевой статус) риск метаболического нездоровья при ожирении повышают жирные молочные продукты, а частые перекусы, сладкие безалкогольные напитки, напротив, не влияют на него [15].

В последнее время в научной литературе активно обсуждается роль нарушений циркадных ритмов в развитии ожирения и МС. Изучаются механизмы с участием циркадной системы, влияющие на регуляцию энергобаланса и показатели метаболического здоровья человека [16].

1.2. ЦИРКАДНАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА

Циркадная система представляет собой иерархию сложных нейро-эндокринных структур, состоящих из центральных и периферических звеньев (рис. 1.3, см. цв. вклейку) [18].

Центральная часть циркадного регулятора человеческого организма, ответственного за суточные колебания метаболических и поведенческих процессов в соответствии со сменой дня и ночи, представлена супрахиазматическими ядрами (СХЯ) гипоталамуса. Они контролируют эндогенные ритмы физиологических процессов посредством нейрональных (нейрональными проводящими путями к ядрам вегетативной нервной системы и периферическим органам и тканям) и гормональных механизмов (с помощью мелатонина, гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем) [19]. Соединение СХЯ гипоталамуса с молекулярными осцилляторами (часами) периферических органов и тканей осуществляется точными петлями обратной связи (рис. 1.4, см. цв. вклейку).

Периферические молекулярные осцилляторы присутствуют почти во всех клетках организма и подчиняются не только центральному регулятору, синхронизируясь с ним, но и обладают определенной степенью независимости и способны к саморегулированию [20]. Механизмы, управляющие периферическими молекулярными осцилляторами в клетках человеческого организма, регулируются набором основных «часовых генов»: *Clock*, *Bmal1*, *Per1–3*, *Cry1–2* и др. [21]. Существенным является то, что циркадные гены контролируют экспрессию многих генов, участвующих в образовании пептидов, клеточных ионных каналов, ферментов и транскрипционных факторов. Благодаря циркадным генам метаболические и другие процессы, происходящие в организме, адаптируются к повторяющимся изменениям окружающей среды.

Работа молекулярных осцилляторов осуществляется в основном транскрипционно-трансляционной петлей отрицательной обратной связи. В этом процессе транскрипционные факторы CLOCK и BMAL1 образуют гетеродимер, активируя 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 уровень белков *PER* и *CRY* достигает минимума, а уровень *CLOCK* и *BMAL1* постепенно увеличивается. Утром вновь *CLOCK* и *BMAL1* увеличивают экспрессию генов *Per1–3* и *Cry1–2*, и начинается новый клеточный цикл (рестарт) (рис. 1.5, см. цв. вклейку). В результате работы молекулярных осцилляторов в периферических тканях циклическим образом меняется активность ферментов фосфорилирования, ацетилирования, гликозилирования, дегидратации и др., играя критическую роль в круглосуточном колебании концентрации метаболитов в организме [19, 23].

Цикл транскрипционно-трансляционной петли обратной связи длится около 24 ч при интактном СХЯ гипоталамуса и смещается, сохраняя цикличность, при нарушении режима сна–бодрствования, питания–голодания или при повреждении СХЯ гипоталамуса. Это означает, что периферические осцилляторы, имеющие значительную степень ауторегуляции, синхронизируются с СХЯ гипоталамуса.

1.3. ВЛИЯНИЯ ЦИРКАДНОЙ СИСТЕМЫ НА МЕТАБОЛИЗМ

Циркадная система и метаболические процессы тесно связаны друг с другом через сложные поведенческие, нервные и эндокринные пути. Циркадная регуляция обменных процессов находится под контролем гипоталамуса. В центрах гипоталамуса (вегетативной нервной деятельности, регуляции эндокринных функций, циркадной регуляции, регуляции гомеостаза, терморегуляции, жажды, голода и насыщения, сна и бодрствования, циркадных ритмов и др.) объединяются центральные и периферические нейроэндокринные, эндокринные и пептидные сигналы, постоянно снабжая информацией о состоянии организма и направляя работу гипоталамуса на сохранение гомеостаза обмена веществ. Интересно, что гипоталамические центры тесно связаны друг с другом и их координированная работа обеспечивает нормальное функционирование организма в соответствии с требованиями внутренней и внешней среды [24].

В свою очередь, периферические осцилляторы, работающие в печени, скелетных мышцах, ЖТ, щитовидной железе, эндокринной части поджелудочной железы и других органах, подчиняясь центральному осцилляторам, регулируют физиологические и обменные процессы этих