

На правах рукописи

Матвеев
Георгий Александрович

**ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА
МЕТАБОЛИЗМ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ИНГИБИТОРА ОБРАТНОГО ЗАХВАТА
НЕЙРОМЕДИАТОРОВ**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Бабенко Алина Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Романцова Татьяна Ивановна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии, профессор.

Волкова Наталья Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 3, заведующий.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 19 ноября 2025 года в 14:00 на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д208.054.03) на базе федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке на официальном сайте федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан "___" ____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
21.1.028.01 (Д 208.054.03)
кандидат медицинских наук, доцент

Леонова Ирина Александровна

Общая характеристика работы

Актуальность и степень разобранности темы исследования

Ожирение – это многофакторное хроническое рецидивирующее эпидемиологическое заболевание, которое на данный момент является одним из самых распространенных заболеваний в мире и которое можно предотвратить у значительной части больных [Дедов И.И. и соавт., 2021]. В настоящее время в РФ имеется всего лишь 2 группы препаратов для лечения ожирения с центральным механизмом действия - агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (а-ГПП-1) и ингибитор обратного захвата нейромедиаторов (сибутрамин с микрокристаллической целлюлозой (МЦ)). В то время как, для препаратов группы а-ГПП-1, в частности, Лираглутида уже известно большое количество факторов, предсказывающих ответ на терапию, для сибутрамина с МЦ предикторы ответа в настоящее время остаются малоизученными.

На сегодняшний день увеличивается количество данных, указывающих на то, что ожирение ассоциировано с развитием дисбаланса гормонов, вовлеченных в жировой метаболизм и снижения чувствительности к ним. Общеизвестным является развитие резистентности к лептину и ослабление постпищевых пиков инкретинов. Уровень грелина при ожирении часто бывает снижен, а его снижение в ответ на прием пищи, которое в норме достигает 50%, ослаблено или вовсе отсутствует при ожирении. Между тем, причинные факторы этих отклонений, их связь с развитием метаболических нарушений при ожирении и ответом на терапию, практически не изучены. Их изучение представляется ценным как в перспективах воздействия на эти гормоны (напрямую или опосредованно), так и их предикторной функции для назначения наиболее эффективной терапии.

На данный момент идет активное изучение механизмов переключения депонирования жировой ткани (ЖТ) из подкожного депо в висцеральное и для этого важным является изучение не только висцеральной жировой ткани (ВЖТ), но и подкожной жировой ткани (ПЖТ) при различных фенотипах ожирения. Однако, имеющиеся данные по оценке изменений в ПЖТ на уровне экспрессии генных маркеров воспаления (C-C motif ligand 2 (CCL2), miR155), гипоксии (фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1 α)), дифференцировки клеток (ген адипонектина (ADIPOQ)), активации термогенеза и браунинга (побурения) (Термогенин, разобщающий белок 1 (UCP-1), митохондриальный разобщающий белок 3 (UCP-3), PR domain containing 16 (PRMD16)), морфологических изменений, на сегодняшний день представлены достаточно скучно. В частности, дискутабельна возможность “побурения” жировой ткани, мало изучены взаимосвязи экспрессии генов в ПЖТ с показателями в циркуляции, особенно на различных вариантах консервативной терапии. Изучение этих изменений представляется ценным как для понимания их вклада в характер течения ожирения, метаболизм ЖТ, опосредованное влияние на биохимические и гормональные показатели, так и для оценки их возможной роли в качестве предикторов снижения веса.

Комплексная оценка динамики данных показателей может быть полезной для понимания механизмов действия препарата на снижение веса. Все это в совокупности позволит разработать более персонализированные подходы к лечению ожирения, эффективность и безопасность которых сможет обеспечить долговременное и стабильное снижение веса.

Цель исследования

Идентифицировать метаболические, психологические, гормональные и молекулярно-генетические предикторы эффективности препарата сибутрамин с микрокристаллической целлюлозой и разработать модель предикции ответа на лечение ожирения сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой для улучшения персонификации терапии.

Задачи исследования

1. Изучить уровни гормонов, участвующих в метаболизме жировой ткани и экспрессию в подкожной жировой ткани генов регуляторов метаболизма жировой ткани, ответа на гипоксию,

воспаления у пациентов с ожирением по сравнению с группой здорового контроля без ожирения, оценить их связь с метаболическими параметрами.

2. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ) оценить наличие и метаболический объем бурой жировой ткани у пациентов с ожирением, ее связь с метаболическими параметрами.

3. Оценить динамику уровней гормонов, участвующих в метаболизме жировой ткани, показателей, характеризующих пищевое поведение, уровня тревоги/депрессии в процессе терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой по сравнению с группой пациентов с ожирением, получивших аналогичные рекомендации по питанию и образу жизни, но без медикаментозной терапии.

4. Оценить динамику экспрессии в подкожной жировой ткани генов регуляторов метаболизма жировой ткани, ответа на гипоксию, воспаления у пациентов с ожирением в процессе терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой.

5. На основании полученных данных идентифицировать факторы, ассоциированные с ответом на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой, ранжировать их по значимости вклада в прогноз и построить модель предикции ответа на терапию.

Научная новизна

Показано, что сохранение уровней гормонов-регуляторов энергетического баланса (грелин и лептин), характерного для здоровых людей, натощак и их физиологической динамики после еды, ассоциировано с лучшим ответом на терапию, что позволяет использовать их как предиктор ответа на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой. Данные параметры вошли в математическую модель предикции ответа на терапию.

У пациентов с ожирением повышена экспрессия в подкожной жировой ткани маркеров воспаления (miR155, CCL2) и снижена экспрессия гена адипонектина по сравнению со здоровыми людьми с нормальной массой тела. Пациенты с худшим ответом на терапию характеризовались более выраженным повышением маркеров воспаления (miR155, CCL2) и гипоксии (HIF-1 α). Степень повышения маркеров воспаления (miR155, CCL2) была обратно взаимосвязана с эффективностью терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой.

Эффективность терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой не зависела от типа пищевого поведения и выраженности тревоги/депрессии. В процессе терапии отмечено снижение балла по шкале эмоциогенного пищевого поведения и уровня тревоги/депрессии. Так как, анализ научных публикаций показал, что эмоциогенное пищевое поведение выступает в качестве предиктора неблагоприятного ответа на другие методы лечения ожирения, данные результаты свидетельствуют о том, что сибутрамин с микрокристаллической целлюлозой может быть препаратом приоритетного выбора при лечении пациентов с эмоциогенным типом пищевого поведения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Подтверждена высокая эффективность лечения ожирения сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой у пациентов с ожирением без противопоказаний к данному препарату по сравнению с пациентами, находящимися только на диетотерапии. Определена группа предикторов ответа на терапию снижения массы тела на 5% к концу 3-го месяца терапии и более, с последующим сохранением или усилением потери веса к 6-му месяцу терапии (возраст, вес и индекс массы тела, грелин, лептин, индекс секреции инсулина HOMA-В, глюкагоноподобный пептид-1, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, miR155, наличие бурой жировой ткани исходно). Продемонстрирована способность препарата улучшать метаболические параметры в том числе, через молекулярно-генетические механизмы, включающие активацию адаптационных механизмов ответа на развитие гипоксии, снижение маркеров воспаления, а также усиление экспрессии маркеров клеточной дифференцировки, отвечающих за повышение индикации бурой жировой ткани, однако, по результатам

ранжирования предикторов ответа на терапию в конечную модель данные параметры не вошли. Терапия сибутрамином способствовала увеличению метаболического объема бурой жировой ткани и характеризовалась лучшим ответом на терапию по сравнению с пациентами, находящимися на диетотерапии, однако, так как очень малый процент пациентов имел бурую жировую ткань, в модель предикции ответа данный параметр не вошел. В ходе исследования были выявлены предикторы развития неблагоприятных побочных эффектов, ассоциированных с приемом сибутрамина, но не требующих его отмены. Со стороны сердечно-сосудистой системы, значимые прогностические факторы включали ухудшение метаболических показателей, которые демонстрировали тенденцию к нарастанию с увеличением продолжительности ожирения и возраста пациента. Со стороны неврологической системы, предиктором нежелательных явлений выступало наличие тревожного расстройства, что подтверждалось балльной оценкой тревоги по шкале HADS ≥ 7 . Со стороны гастроэнтерологической системы предикторов нежелательных побочных эффектов выявлено не было. На основании полученных данных разработана и обучена модель ответа на терапию сибутрамином с точностью прогноза 71,4% к 3 месяцу терапии и 80,1% к 6 месяцу терапии (чувствительность 76,1% и 78,1%, специфичность 75% и 82,3% соответственно). Разработано веб-приложение, содержащее обученную модель.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Дизайн исследования – продольное наблюдательное когортное исследование с использованием базы данных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (данные полученные при обследовании пациентов в рамках гранта Российского научного фонда (соглашение № 17-75-30052) и гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение №075-15-2022-301)). Был выполнен анализ данных пациентов с ожирением, получавших терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой 10 мг/сут в течение 6 месяцев. Были проведены межгрупповые сравнения с группой здорового контроля и пациентов с ожирением находящихся на гипокалорийной диете без медикаментозного препарата. Для реализации поставленной цели использовались клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования, а также методы статистического анализа. По структуре исследование можно разделить на: 1 – изучение литературных данных согласно тематике исследования; 2 - рекрутинг пациентов в соответствии с критериями включения/невключения (пациенты направлялись для включения в исследование врачами-эндокринологами амбулаторного звена, врач амбулатории сам определял метод, которым предполагалось лечение, а врач-исследователь фиксировал включение пациента в данную группу); 3 - регистрация антропометрических данных, проведение лабораторных и инструментальных обследований до и через 6 месяцев от начала терапии; 4 – идентификация клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных факторов, ассоциированных с ответом на терапию, оценка вклада изучаемых параметров для терапии снижения массы тела; 5 - построение и обучение модели ответа на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой; 6 – создание веб-приложения, которое содержит обученную модель.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровни грелина, глюкозозависимого инсулинопептида и адипонектина были снижены, а уровни глюкагоноподобного пептида-1 и лептина повышены у большинства пациентов с ожирением. Пациенты с аномальным тощаковым и постпрандиальным уровнем грелина, лептина и инкретинов, имели худшие метаболические параметры до лечения. Большинство пациентов с ожирением исходно имело доминантный эмоциогенный тип пищевого поведения и повышенный уровень тревоги. Их наличие было ассоциировано с метаболическими нарушениями (дислипидемия, дисгликемия). У пациентов с ожирением в подкожной жировой ткани выявлено снижение экспрессии маркеров клеточной дифференцировки жировой ткани (ADIPOQ, UCP-3),

повышение экспрессии генов-маркеров воспаления (CCL2, miR155), а у пациентов с метаболическими нарушениями помимо более выраженного повышения CCL2, отмечено повышение экспрессии гена-маркера гипоксии (Hif-1 α).

2. Бурая жировая ткань лишь в 13,5% случаев выявлялась у пациентов с ожирением и ее наличие было ассоциировано с более молодым возрастом пациентов и лучшими метаболическими параметрами. Ее наличие было ассоциировано с лучшим ответом на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой.

3. В процессе терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой отмечалось улучшение профиля гормонов, регулирующих энергетических баланс, метаболических параметров, отмечалось снижение экспрессии CCL2, увеличение экспрессии UCP-3. Эффективность терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой не зависела от типа пищевого поведения и балла по шкале HADS, более того в процессе лечения отмечалось уменьшение балла как по шкале эмоциогенного пищевого поведения, так и по шкале HADS. В процессе терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой отмечалось увеличение метаболического объема бурой жировой ткани.

4. Наиболее значимыми предикторами снижения массы тела на 5% и более к концу 3-го месяца лечения, с последующим сохранением или усилением потери веса к 6-му месяцу лечения, на терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой оказались: исходный индекс массы тела $\leq 44,9 \text{ кг}/\text{м}^2$; возраст ≤ 45 лет; уровень лептина $\leq 50 \text{ нг}/\text{мл}$; уровень грелина более 5,1 пг/мл. На основании информации об этих параметрах с использованием модели, разработанной с помощью алгоритма классификации XGBoost, точность прогноза составила 71,4% к 3 месяцу терапии и 80,1% к 6 месяцу терапии (чувствительность 76,1% и 78,1%, специфичность 75% и 82,3% соответственно).

Степень достоверности и апробация результатов

Надежность и валидность результатов исследования определяются комплексом факторов, включая размер выборки, применение современных методологических подходов в клинической, лабораторной и инструментальной диагностике, а также использование передовых методов статистической обработки данных. Эти компоненты обеспечивают высокую степень объективности и точности выводов, что является критически важным для интерпретации полученных результатов и их последующего применения в научной и практической деятельности.

Апробация результатов проводилась на международных конференциях и конференциях в Российской Федерации:

1. Матвеев Г.А., Алексеенко Т.И. Федоров А.В., Бабенко А.Ю. «Роль изменения экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм жировой ткани при ожирении и метаболическом синдроме», XIV международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия», 2019 г.
2. Алексеенко Т.И., Матвеев Г.А., Волынец А.А., Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н. «Взаимосвязь уровня гормонов, вовлеченных в жировой метаболизме, с уровнем биохимических маркеров ремоделирования миокарда, воспаления и фиброза у пациентов с ожирением», Санкт-Петербургская ежегодная школа эндокринологов-2019
3. Матвеев Г. А., Алексеенко Т. И., Федоров А.В., Деревицкий И. В., Бабенко А.Ю. «Изучение генных маркеров метаболизма жировой ткани и гормонов, вовлеченных в его регуляцию». «Алмазовский молодежный формум'19».
4. Alekseenko T.I., Matveev G.A., Babenko A.Y., Vasiliyeva L.B., Kondratov K.A., Fedorov A.V. «The study of the adipose tissue metabolism of patients with obesity and their hormones involved in its regulation» CODHy 2019, 11-13 April 2019, Sorrento, Italy, poster list 035.
5. Матвеев Г. А., Деревицкий И. В. «Модель предикции ответа терапии сибутрамином», секция - от новых знаний к новым терапевтическим подходам на основе математического моделирования в лечении сахарного диабета и ожирения». Школа для молодых ученых - персонификация терапии сахарного диабета и ожирения, акцент на сердечно-сосудистые исходы, НМИЦ имени В.А. Алмазова, 11-12 ноября 2020.

6. Матвеев Г. А., Деревицкий И. В., Бабенко А. Ю. «Шкалы предикции снижения веса при различных терапевтических подходах в лечении ожирения», секция - место ИТ- и биоинформационных технологий в прогнозировании формировании тактики при эндокринной патологии», IV Инновационный Петербургский медицинский Форум 27-29 мая 2021.
7. Матвеев Г. А., Хромова А.В., Бабенко А. Ю. «Changes in microRNA levels in subcutaneous adipose tissue in obese patients during therapy with a neurotransmitter reuptake inhibitor», 1st World Congress on Controversies in Obesity and Diabetes (CODi), 14-15 октября 2022, постерный доклад 014.
8. Матвеев Г.А. «Новые данные о механизмах действия редуксина», Санкт-Петербургская ежегодная школы ассоциации эндокринологов 2022, 18-20 ноября 2022, секция - конкурс лучшая научная работа по эндокринологии среди молодых ученых - 2022.
9. Матвеев Г.А., Бабенко А.Ю., Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А. «Ассоциация между грелином и систолической функцией правого желудочка у пациентов с ожирением и дополнительными факторами риска развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ)», Конгресс с международным участием "Сердечная недостаточность 2022, постерный доклад 10.12.2022.
10. Markina N.O., Zasyupkin G.G., Matveev G.A., Babenko A.Yu. “Role of the brown fat tissue in metabolic health and efficacy of drug treatment of obesity” 2nd World Congress on Controversies in Obesity and Diabetes (CODi), 17-18 ноября 2023, постерный доклад №7.
11. Матвеев Г. А. “Гормональные и молекулярно-генетические характеристики метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения”, научно-практическая конференция с международным участием «инновации в эндокринологии–2024», Санкт-Петербург 27.04.2024.

Настоящее диссертационное исследование было выполнено в рамках программы научно-исследовательских работ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда в рамках проекта № 17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков», который реализовывался в период с 2017 по 2020 годы. Дополнительным источником финансирования выступил грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Настоящее исследование проведено в строгом соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и основополагающими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, что подтверждается выпиской из протокола № 022018-14д от 12 февраля 2018 года. Впоследствии, 12 февраля 2025 года локальный этический комитет ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России также одобрил изменение названия диссертационного исследования, что было должным образом зарегистрировано. Перед включением в исследование каждый участник предоставил письменное информированное согласие, подписанное после тщательного разъяснения всех аспектов исследования и потенциальных рисков, что соответствует этическим нормам и стандартам, установленным для научных исследований.

Веб приложение по предсказанию отклика пациента на лечение ожирения препаратом сибутрамин внедрено в учебный процесс и практическую деятельность клинических отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в диссертационное исследование включал комплексный анализ и систематизацию научной литературы по исследуемой проблематике, разработку методологического дизайна исследования, проведение набора и детального обследования

участников, а также подготовку биологических образцов для лабораторных анализов, тщательную подготовку научных публикаций, таких как статьи, а также активное участие в научных мероприятиях, включая подготовку и представление постерных и устных докладов на международных конференциях и конгрессах. В рамках работы была осуществлена функциональная биопсия подкожной жировой ткани с последующей криофиксацией в жидким азоте и биобанкированием образцов. Кроме того, автор обеспечивал подготовку пациентов к инструментальным диагностическим процедурам, контролировал прием лекарственных препаратов и осуществлял динамическое наблюдение за пациентами на протяжении всего периода исследования. Важным аспектом работы стало проведение многофакторного анализа и обобщение полученных данных, а также создание структурированной базы данных пациентов.

Публикации

В рамках диссертационного исследования было опубликовано 13 научных статей, из которых 11 размещены в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных работ. Также опубликованы 9 тезисов докладов в сборниках научных съездов и конференций, из них 6 – в отечественных изданиях и 3 – в зарубежных. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительной машины №2024684502 "Веб приложение по предсказанию отклика пациента на лечение препаратом от ожирения Сибутрамин", заявка №2024682846 от 17.10.2024.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование структурировано следующим образом: введение, три основные главы, включающие обзор научной литературы, описание материалов и методов, а также представление результатов исследования, обсуждение полученных данных, заключение, список сокращений и библиографический список. Объем работы составляет 140 страниц, в которых представлено 26 таблиц и 41 иллюстрация. Библиография насчитывает 207 источников, из которых 18 являются отечественными, а 189 – зарубежными.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Был выполнен анализ данных пациентов с ожирением, включенных в исследование при поддержке гранта Российского Научного Фонда (соглашение № 17-75-30052) в период с февраля 2018 года по декабрь 2020 года и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022) в соответствии с критериями включения и невключения (таблица 1), получавших терапию сибутрамином с МЦ (редуксин) 10/158,5 мг/сут в течение 6 месяцев. Были проведены межгрупповые сравнения с группой пациентов здорового контроля и пациентов с ожирением, получивших аналогичные рекомендации по питанию и образу жизни без медикаментозного препарата.

Таблица 1 – Критерии включения, невключения, исключения

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
Мужчины и женщины старше 18 лет	Наличие противопоказаний к приему препарата редуксин в соответствии с инструкцией к препарату	Низкая комплаентность пациента (превышение суточного калоража пищи выше рекомендованного, не выполнение рекомендаций по приему препарата: отсутствие приема или перерывы в приеме препарата)
ИМТ > 30 кг/м ² , алиментарный генез ожирения	Получаемая на момент начала исследования терапия другими весснижающими препаратами,	
Готовность к выполнению рекомендаций по питанию,		

Продолжение таблицы 1

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
физической активности и терапии Документально оформленное согласие пациента на участие в исследовании	и/или препаратами, влияющими на браунинг, или хирургическое лечение ожирения в анамнезе Вторичные причины ожирения	Развитие побочных реакций в ходе интервенции Обширные травмы, тяжёлые инфекции, ОНМК и др. острые состояния и ситуации, препятствующие продолжению участия в исследовании

Все пациенты, проходящие по критериям включения/невключения, распределялись на 2 группы:

1) группа сибутрамин - 66 пациентов, находящиеся на стандартной гипокалорийной диете (из расчета на идеальную массу тела по формуле Миффлина-Сан Жеора (углеводы 45–55%, белки 15–20%, жиры 20–35%) с коррекцией на уровень физических нагрузок) и получающие медикаментозный препарат сибутрамин с МЦ в дозировке 10/158,5 мг в сутки (1т утром до приема пищи);

2) группа диета (25 пациентов, получивших аналогичные рекомендации по питанию и образу жизни без медикаментозной поддержки).

Учитывая отсутствие общепринятых нормальных значений для грелина, ГПП-1, ГИП в исследование была включена группа здоровых людей (ГЗК), сопоставимых по возрасту и соотношению полов с группой пациентов с ожирением, но не имевших избытка веса, нарушений липидного и углеводного обмена, нормотензивных (19 человек: 5 мужчин (26,3 %), 14 женщин (73,7 %), ИМТ от 22 до 25 кг/м², уровень глюкозы натощак < 6,0 ммоль/л, средний возраст 48,6 лет (от 26 до 65)). С целью сравнения молекулярно-генетических параметров пациентам ГЗК была выполнена биопсия ПЖТ из передней брюшной стенки (рисунок 1). В этой группе были оценены уровни гормонов крови и молекулярно-генетические показатели ПЖТ, нормальные уровни которых у людей без ожирения четко не установлены.

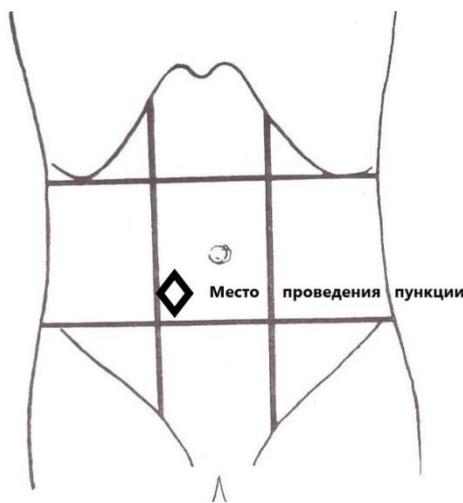


Рисунок 1 - Место расположения точки прокола для проведения пункционной биопсии подкожной жировой ткани

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ им. В. А. Алмазова (выписка из протокола № 022018-14д от 12 февраля 2018 года). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Изучаемые параметры

При включении в исследование всем пациентам выполнялся физикальный осмотр: измерение роста, веса, расчет ИМТ, оценка окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), расчет соотношения ОТ/ОБ, оценка уровня АД. Перед началом исследования все пациенты заполняли опросники: голландский опросник пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ), визуально-аналоговая шкала (ВАШ) чувства голода-аппетита, опросник анкета для определения качества жизни EQ-5D (версия на русском языке для России), госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Были взяты образцы крови натощак для оценки уровня глюкозы в плазме натощак, инсулина натощак, липидного профиля, биохимических показателей, биомаркеров воспаления и оксидативного стресса (С-реактивный белок (СРБ), миелопероксидаза (МПО), параоксоназа-1 (ПАО-1)), производился расчёт показателей индекса НОМА-IR (индекс резистентности инсулина) и индекса НОМА В (индекс секреции инсулина). У всех пациентов была выполнена оценка уровня гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса (ГПП-1, ГИП, грелин, лептин, адипонектин) натощак. Кровь на ГИП, ГПП-1, грелин и лептин забиралась натощак и через 60 минут после стандартного углеводного завтрака (СУЗ). Пациенты приносили СУЗ в день исследования самостоятельно с собой. Завтрак проверялся на соответствие врачом исследователем. СУЗ включал: 2 куска хлеба (50 грамм черного хлеба), 1 небольшой фрукт (яблоко 200 грамм или апельсин 200 грамм) и стакан сладкого сока (250 мл). Перед началом приема медикаментозного препарата и/или диетотерапии пациентам была выполнена биопсия подкожной жировой ткани (ПЖТ) путем пункции и аспирации подкожного жира из области передней брюшной стенки. Полученный аспирационный материал переносился в жидкому азоте и хранился в холодильнике при температуре -80С. Анализ уровней мРНК (CCL2) и микроРНК (Leptin, Adipoq, UCP1, UCP3, Prdm16, Hifla, miR155) проводили с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Так как референсных интервалов для этих показателей не установлено, сравнение проводилось с группой здорового контроля. Пациентам, подписавшим дополнительное информированное согласие, перед началом приема медикаментозного препарата выполнялась ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ по холодовому протоколу. Все вышеперечисленные обследования проводились повторно через 6 месяцев от начала приема медикаментозной терапии или диетических мероприятий.

Статистический анализ

В рамках данного исследования был осуществлен статистический анализ с применением программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США) для операционной системы Windows. Данные были представлены в виде медианы и квартилей, а также в процентах. Корреляционный анализ был проведен для выявления взаимосвязей между различными параметрами. Анализ распределения исследуемых переменных выявил отклонения от нормального распределения, что было подтверждено тестом Колмогорова-Смирнова. Расчет дисперсии осуществлялся с использованием теста Левена. Ввиду неоднородности распределения данных в некоторых группах применение стандартных параметрических методов, таких как t-критерий Стьюдента, оказалось нецелесообразным. В связи с этим для анализа исследуемых групп были применены непараметрические методы статистики. Для сравнения двух независимых выборок использовался критерий Манна-Уитни, а для анализа двух зависимых выборок — Т-критерий Вилкоксона. Для оценки влияния фактора на зависимую переменную с учетом воздействия других факторов была применена модель множественной линейной регрессии. Для нивелирования влияния сопутствующих факторов в условиях неоднородности исследуемых групп был использован метод парного подбора (matched pairs), что позволило обеспечить сопоставимость групп и повысить точность результатов. С целью оценки значимости вклада в качестве предикторов снижения массы тела на 5% к концу 3-го месяца терапии и более, с последующим сохранением или усилением потери веса к 6-му месяцу терапии, использовался метод ранжирования предикторов по коэффициенту регрессии (метод логистической регрессии) с предварительной предобработкой данных по методу MICE, позволяющий заполнить пропуски в данных с помощью прогноза пропущенных значений на основе имеющихся в каждом конкретном

случае. Разработка моделей предикции ответа на медикаментозную терапию проводилась также с помощью методов машинного обучения на языке программирования Python 3.8. В качестве модели машинного обучения был использован метод градиентного бустинга деревьев (XGBoost), дополнительно для увеличения качества и стабильности решения были использованы методы рекурсивного отбора параметров и фильтрации данных методом оценки Шепли. Используя результаты клинических испытаний, она была обучена оценивать вероятность преодоления порога снижения веса. Модель была оценена по показателю точности с использованием перекрестной проверки без исключения. Предсказательная способность модели подтверждена с помощью метода кросс-валидации, где оценка качества модели была произведена 10 раз при разбиении датасета на тренировочную и тестовую выборку в соотношении 1:10. Доверительный интервал, полученный по результатам такой валидации методом t-критерия Стьюдента, показывает стабильность полученной модели. Также адекватность обученной модели подтверждается значениями ROC и PR AUC - значения обоих параметров больше 0.5 и свидетельствуют о том, что классификатор не является случайным. Для расчетов точности использовалась библиотека sklearn. Мощность исследования при расчете на 50 пациентов составила 0.8. Критический уровень значимости (p) для проверки статистических гипотез при сравнении статистических показателей принимался менее 0,05.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование был включен 91 пациент с ожирением. Включенные пациенты были молодого возраста ($38,6 \pm 11,3$ лет), мужчины составили 22%, женщины 78% от группы, средний ИМТ ($36,6 \pm 5,3$ кг/м²) соответствовал 2 степени ожирения, ожирение 1 степени имели 42 пациента (46,2%), ожирение 2 степени 28 пациентов (30,8%), ожирение 3 степени 21 пациент (23%). Средний уровень гликемии был в норме ($5,3 \pm 0,7$ ммоль/л), но у 11 пациентов (12,1%) были инициальные нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе или нарушенная гликемия натощак). HOMA-IR составил $5,9 \pm 5,0$, что свидетельствует о наличии инсулинрезистентности. Уровень АД при включении был в пределах нормы ($120,1 \pm 12,9/73,1 \pm 9,0$ мм рт ст), но 19,8% пациентов получали гипотензивную терапию по поводу АГ. Дислипидемия имелась у 63 пациентов (69,3%), из них терапию статинами на момент осмотра получали 2 пациента (2,2%). Таким образом, группа пациентов с ожирением характеризовалась метаболическими нарушениями в виде инсулинрезистентности и дислипидемии. Отмечено нарастание данных метаболических изменений с длительностью ожирения (максимальные изменения данных показателей выявлены у пациентов со стажем ожирения более 10 лет). На основании данных биохимических маркеров воспаления группа характеризовалась высоким риском сердечно-сосудистых событий у женщин и умеренным у мужчин, который возрастал с увеличением массы тела пациентов. По данным опросников исследуемая группа характеризовалась смешанным типом нарушений пищевого поведения, среди которых наиболее выраженным было эмоциогенное ПП (нарушение встречалось у 78% пациентов, доминантный тип пищевого поведения у 68,5%). Пациенты с эмоциогенным ПП характеризовались большей выраженностью метаболических нарушений, в частности ДЛП. Кроме того, пациенты с метаболическими нарушениями характеризовались большей выраженностью чувства голода, меньшей – насыщения. Помимо этого, в группе с метаболическими нарушениями выявлено существенное повышение тревоги и депрессии, а качество жизни было ниже, чем у пациентов без метаболических нарушений.

Оценка уровня гормонов, вовлеченных в жировой и углеводный метаболизм у обследованных пациентов

У всех включенных в исследование пациентов были оценены уровни лептина, адипонектина, грелина, ГПП-1 и ГИП натощак. У всех пациентов с ожирением был оценен постпищевой уровень гормонов после СУЗ. Обследованная группа пациентов с ожирением характеризовалась не только изменением уровня гормонов, регулирующих энергетический баланс

(повышение уровня лептина (67,38 (39,23; 88,92) vs 15,21 (8,4; 21,5) нг/мл, $p<0,05$), снижение грелина (3,06 (2,01; 4,94) vs 8,07 (0,53; 19,6) нг/мл, $p<0,05$) и ГИП (173,14 (121,2; 286,5) vs 607,91(37,42; 1117,21) пг/мл, $p<0,05$), но и их существенным разнонаправленным изменением после СУЗ. Учитывая, что у здоровых людей без ожирения уровень ГИП и ГПП-1 очень низкий натощак, а после еды повышается, в среднем, на 50% от тощакового уровня, высокий уровень ГПП-1 натощак с отсутствием дальнейшего прироста можно расценивать как резистентность и/или нарушение механизмов регуляции его выработки в ответ на обычный стимул. Уровень ГИП, напротив, был резко снижен натощак и не повышался в ответ на стимул, что указывает на дефицит данного инкретина. Уровень орексигенного гормона грелина, напротив, в норме наиболее высок натощак и снижается на 30-50% после еды. Значимо более низкий, чем у здоровых людей, уровень грелина натощак и отсутствие его подавления в постпищевом статусе, можно рассматривать как резистентность к этому гормону. Наруженная динамика данных гормонов ассоциировалась с большей выраженностью метаболических нарушений (ДЛП, дисгликемией), что позволяет рассматривать эти отклонения как маркеры метаболического синдрома.

Оценка молекулярно-генетических маркеров в подкожной жировой ткани у обследованных пациентов

У части пациентов ($n=39$) была произведена оценка экспрессии генов регуляторов метаболизма и состояния клеточной дифференцировки (ADIPOQ, Leptin, UCP-1, UCP-3, PRMD16), ответа на гипоксию (Hif1a), воспаления (miR155, CCL2). При сравнении экспрессии генетических маркеров у пациентов с ожирением с ГЗК отмечается достоверное снижение уровня экспрессии гена адипонектина более чем в 2 раза (3,01 vs 6,305, $p=0,03$), значительное повышение экспрессии маркеров воспаления в 2-3 раза (miR155 (12960 vs 6304, $p=0,01$), CCL2 (13829 vs 4200, $p=0,004$)). Отмечена четкая взаимосвязь снижения экспрессии ADIPOQ и повышение экспрессии Leptin со стажем ожирения ($p=0,02$). Показана положительная взаимосвязь повышения экспрессии маркеров воспаления CCL2 и miR155 с нарушением углеводного и липидного метabolизма.

Оценка динамики изучаемых показателей

В процессе исследования из 91 пациента успешно завершили исследование 48 пациентов: группа сибутрамин включала 36 пациентов (54,5%), группа диета включала 12 пациентов (48%). Учитывая, что группы диеты и сибутрамина вследствие отсея значительной части пациентов оказались не сопоставимы по исходным параметрам, мы, используя метод matched pairs (подбор пар, псевдорандомизация) сформировали сопоставимые по исходным параметрам подгруппы (таблица 2) и сравнили в них динамику изучаемых параметров. Все межгрупповые сравнения выполнялись в полной выборке и в группах matched pairs, в обоих случаях получены значимые преимущества в группе сибутрамина.

Таблица 2 - Характеристика пациентов в группе сибутрамин и диета

Исследуемые параметры	Группа сибутрамин, n=66	Группа диета, n=25	p
Возраст, лет	39 (30; 47)	45 (24; 49)	0,5
Масса тела, кг	100,0 (89,0; 114,0)	97,1 (85,8; 109,0)	0,3
ИМТ, кг/м ²	35,7 (33,2; 40,03)	33,4 (30,4; 38,9)	0,03
ОТ, см	108,0 (100,0; 115,0)	103,5 (91,5; 113,0)	0,04
ОБ, см	119,0 (111,0; 126,0)	112,5 (110,0; 123,0)	0,04
Рандомизация методом matchedpairs (n=10 на группу)			
Возраст, лет	39 (31; 42)	43,5 (24; 47)	0,5
Масса тела, кг	96 (88; 112,5)	99 (80; 104)	0,7
ИМТ, кг/м ²	33,35 (31,25; 35,3)	32,9 (30,2; 34,9)	0,4
ОТ, см	102 (94; 108)	96 (90; 106)	0,3
ОБ, см	111,5 (107; 122)	110 (108; 120)	0,8
Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер			

Терапия сибутрамином обеспечила более выраженную динамику веса (10,1% vs 5,56%), а также улучшение чувствительности тканей к инсулину и снижение выраженности воспаления, чего не было зафиксировано в группе диеты. Наглядно данные показатели представлены на рисунке 2.

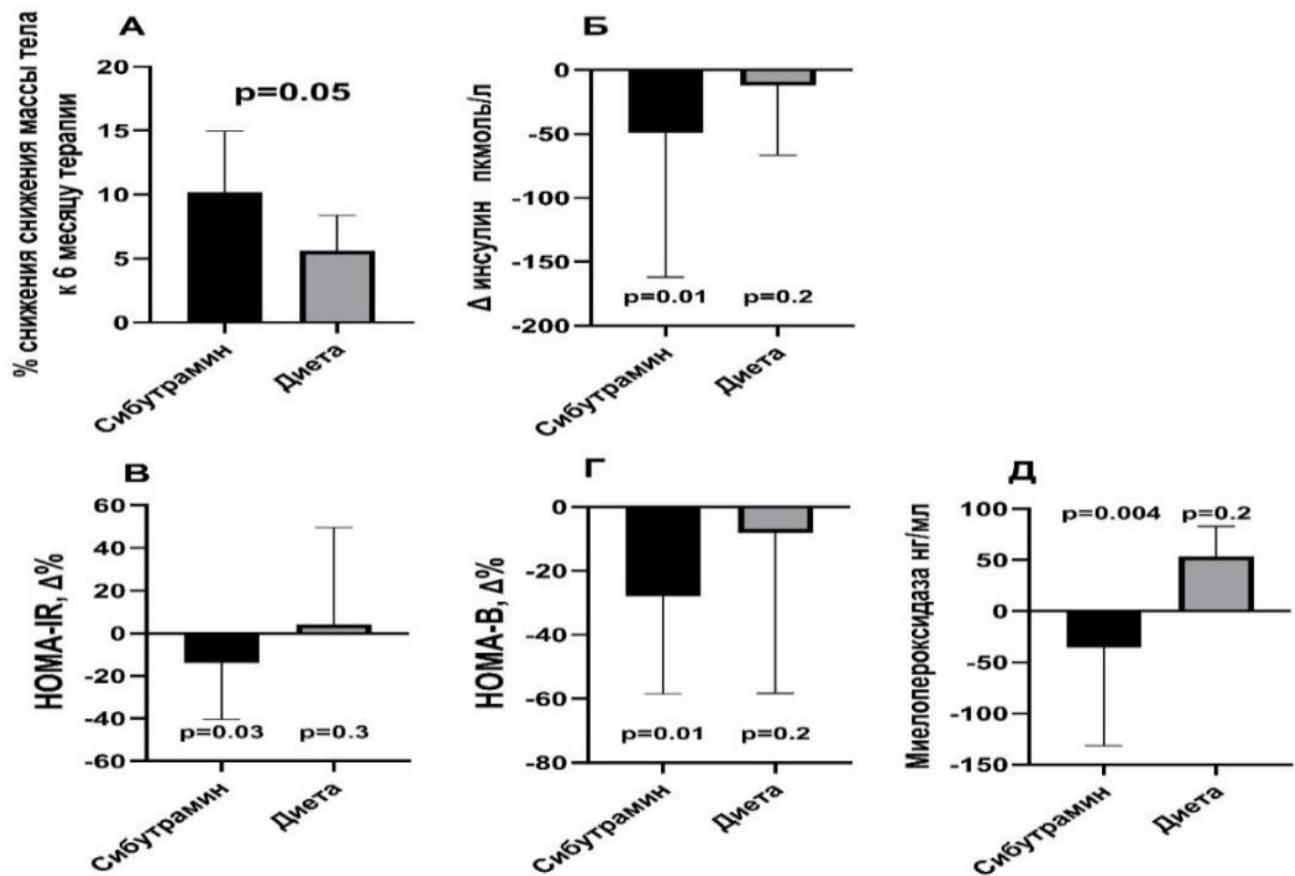


Рисунок 2 - Динамика весовых и метаболических показателей процессе терапии с использованием метода matchedpairs

Добавление сибутрамина к терапии сопровождалось улучшением показателей, характеризующих пищевое поведение (снижение балла эмоциогенного пищевого поведения и повышение балла ограничительного пищевого поведения, уменьшение желания есть и повышение сытости), а также снижением тревоги и депрессии, в то время как в группе диеты данных изменений не наблюдалось. Наглядно данные показатели представлены на рисунке 3.

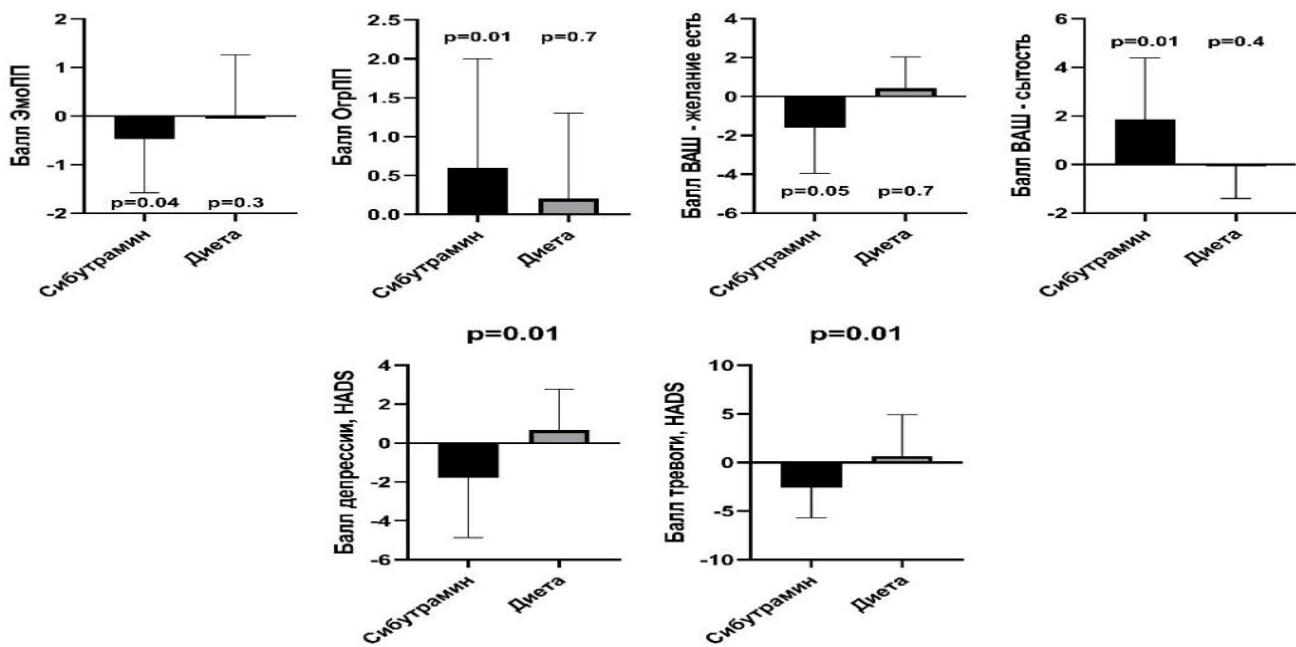


Рисунок 3 - Динамика пищевого поведения, чувства голода/насыщения и психоэмоционального статуса в процессе терапии изменением образа с/без добавления сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой с использованием метода matchedpairs

Добавление сибутрамина с МЦ к терапии обеспечило выраженное улучшение чувствительности к грелину и адипонектину натощак, при этом отмечается возврат уровня грелина к показателям, сопоставимым с ГЗК, а снижение соотношения лептина/адипонектин отмечалось только при добавлении сибутрамина с МЦ. Данные показатели представлены на рисунке 4.

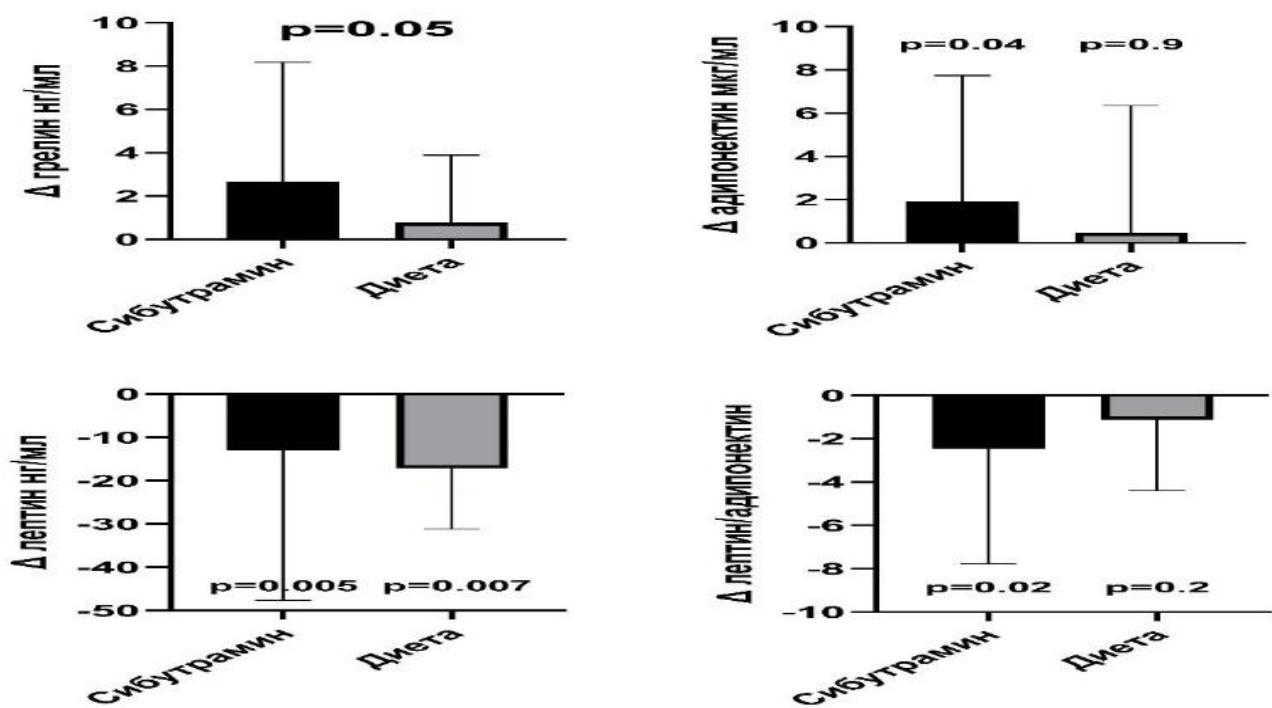


Рисунок 4 - Динамика гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса в процессе терапии изменением образа жизни с/без добавления сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой с использованием метода matchedpairs

После 6 мес терапии сибутрамином с МЦ отмечалось значительное повышение уровня грелина после стандартного углеводного завтрака и снижение постпрандиального уровня лептина как в группе мужчин, так и в группе женщин (таблица 3).

Таблица 3 - Динамика грелина и лептина натощак и через час после стандартного углеводного завтрака в процессе 6 месячной терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой

Показатель	Терапия сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой			
	Референсные значения/ГЗК	Исходные показатели	Показатели через 6 месяцев терапии	p
Грелин, нг/мл	8,07 (0,53; 19,6)	3,3 ± 2,2	7,2 ± 5,8	0,02
Грелин через 1 час, нг/мл	↓ на 30-50%*	3,76 ± 2,93	8,4 ± 8,9	0,03
Лептин, нг/мл	0,5-27,6	76,21 ± 35,9	65,62 ± 34,1	0,04
Лептин через 1 час, нг/мл	-	69,25 ± 32,5	58,31 ± 35,98	0,006

Примечание: * Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Postprandial decrease of circulating human ghrelin levels. J Endocrinol Invest. 2001 Jun;24(6):RC19-21. doi: 10.1007/BF03351037. PMID: 11434675; ГЗК – группа здорового контроля

Оценка взаимосвязей динамики постпрандиального уровня гормонов после стандартного углеводного завтрака

Среди обследованных нами пациентов меньшая часть имела сохраненный ответ уровня инкретинов на пищевую нагрузку – уровень ГПП-1 адекватно (более чем на 50%) повышался у 10,8% обследованных, а уровень ГИП – у 21,4%. При этом группы с адекватным повышением как уровня ГПП-1, так и уровня ГИП характеризовалась более низким уровнем ТГ (для ГПП-1: 1,11 vs 1,69 ммоль/л, p=0,04, для ГИП: 1,27 vs 1,67 ммоль/л, p=0,04).

У 36% пациентов до лечения имелось адекватное снижение грелина после СУЗ, у 64% аномальная динамика. Пациенты с адекватным изменением уровня грелина характеризовались сохранением нормальных метаболических параметров (уровня глюкозы, липидов). Через 6 месяцев терапии сибутрамином процент больных, имевших адекватное снижение уровня грелина после еды, повысился до 56%.

У большинства пациентов (72%) уровень лептина повышался в постпищевом статусе. Степень снижения лептина, инсулина, индекса HOMA-IR в процессе терапии была более значимой в группе со снижением лептина.

Идентификация бурой жировой ткани у пациентов с ожирением

В начале исследования и через 6 месяцев терапии для выявления наличия/отсутствия БуЖТ 22 пациентам из группы сибутрамина и 15 пациентам из группы диеты была выполнена ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ. БуЖТ была выявлена исходно у 5 из 37 пациентов (13,5%) (у 9,1% в группе сибутрамин и у 20% в группе диета), а через 6 месяцев терапии БуЖТ была выявлена у 21,2 %. Отмечено, что группа пациентов с наличием БуЖТ исходно характеризовалась более молодым возрастом (p=0,04,) более низким уровнем ТГ (0,04), имелась тенденция к более высокому уровню грелина натощак (p=0,07). Показано, что терапия сибутрамином с МЦ способствует увеличению метаболического объема БуЖТ (таблица 4).

Таблица 4 - Динамика метаболического объема бурой жировой ткани в процессе вес-снижающих вмешательств

Характеристика	Сибутрамин с микрокристаллической целлюлозой		
	До лечения	6 месяцев терапии	P - value
Общий объем БуЖТ (см3)	6,19±5,54	30,97±33,96	0,08
SUV max (g/ml)	2,71±2,52	3,74±1,45	0,01

Продолжение таблицы 4

Характеристика	Сибутрамин с микрокристаллической целлюлозой		
	До лечения	6 месяцев терапии	P - value
SUV mean (g/ml)	1,79±1,57	1,98±0,84	0,02
Характеристика Диета			
Общий объем БуЖТ (см3)	208,6±239,8	404,5±384,5	0,1
SUV max (g/ml)	9,9±5,46	13,1±4,1	0,6
SUV mean (g/ml)	3,46±1,6	4,1±1,2	0,6

Примечание: SUV max - Максимальная метаболическая активность бурого жира; SUV mean - Средняя метаболическая активность бурого жира; БуЖТ – Бурая жировая ткань;

Оценка динамики экспрессии генов регуляторов метаболизма клеток жировой ткани

Терапия сибутрамином обеспечивала достоверное снижение маркеров воспаления (CCL2, $p=0,04$) в жировой ткани, а также способствовало увеличению экспрессии маркеров, ответственных за клеточную дифференцировку (UCP-3, $p=0,04$). Графически статистически значимые отличия исследуемых показателей представлены на рисунке 5.

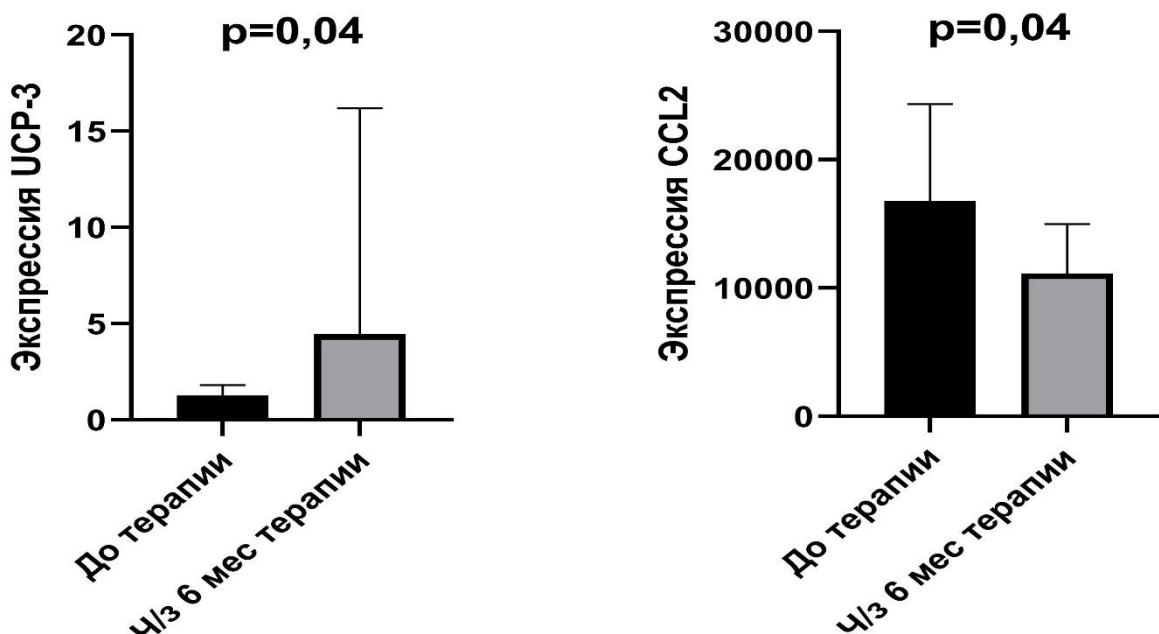


Рисунок 5 – Динамика экспрессии CCL2, UCP-3 на фоне 6 месячной терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой

Выявление предикторов ответа на терапию

Характер ответа на терапию различался у разных пациентов: снижение массы тела за 6-месячный период колебалось от 0% до 27,1%. В результате статистического анализа для группы сибутрамина был сформирован определенный набор предикторов. По статистике Колмогорова Смирнова из антропометрических и метаболических параметров связь с ответом на терапию была показана для: возраста ($r=-0,36$, $p=0,01$), массы тела ($r=-0,37$, $p=0,05$), СРБ ($r=-0,32$, $p=0,005$), уровня глюкозы крови ($r=-0,42$, $p=0,02$), индекса НОМА-В. Из гормональных параметров связь с ответом на терапию выявлена для ГИП ($r=0,34$, $p=0,042$), ГПП-1 ($r=0,39$, $p=0,013$), грелина ($r=0,69$, $p=0,001$), лептина ($r=-0,68$, $p=0,001$). Из параметров, характеризующих ЖТ, в качестве предикторов были идентифицированы: наличие БуЖТ исходно и экспрессия MiR155 в ПЖТ ($r=-0,93$, $p=0,01$), при альфе =0,05.

На основании ранжирования (рисунок 6) по коэффициенту регрессии (взятому по модулю) в качестве предикторов снижения массы тела на 5% к концу 3-го месяца терапии и более, с последующим сохранением или усилением потери веса к 6-му месяцу терапии, наиболее значимыми предикторами являются: 1 - СМТ: вес более 120 кг приводил к снижению ответа на терапию (в группе соответствовало среднему ИМТ=44,89 кг/м²); 2 – Возраст: пациенты молодого возраста (до 45 лет) снижали вес лучше, чем возрастные пациенты; 3 - Уровень лептина: чем ниже был исходный уровень лептина, тем сильнее проявлялся положительный эффект сибутрамина (уровень лептина менее 50 нг/мл); 4 - Уровень грелина: более высокий уровень грелина натощак оказался сильным предиктором хорошего ответа, максимально выраженный эффект наблюдался при уровне грелина более 5,1 пг/мл.

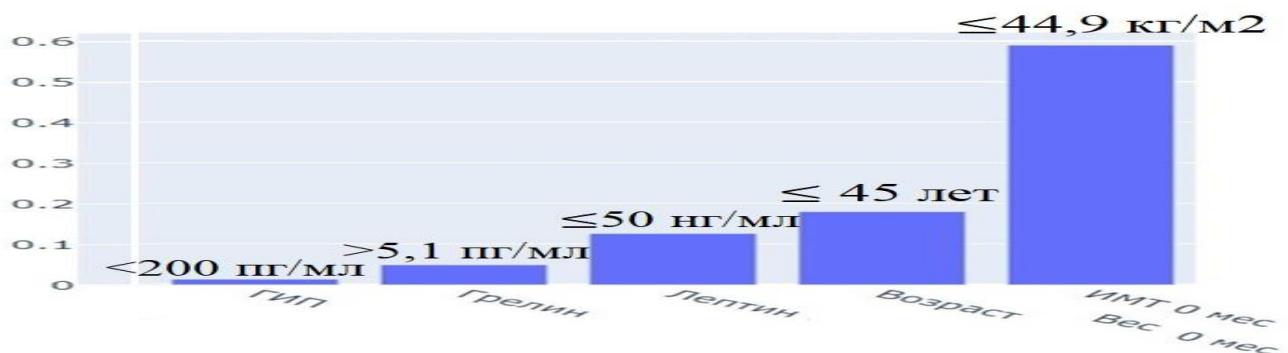


Рисунок 6 - Ранжирование предикторов ответа на терапию сибутрамином

Примечание: ГИП - глюкозозависимый инсулиновтропный пептид

Полученные данные позволили идентифицировать как универсальные предикторы ответа на терапию (уровень лептина и грелина, возраст), так и специфические для отдельных терапевтических подходов (ГИП, ИМТ, индекс НОМА-IR), что будет полезно для разработки персонифицированных подходов к лечению ожирения.

Разработка приложения для определения эффективности сибутрамина при лечении ожирения

Мы скорректировали список параметров с помощью алгоритма рекурсивного исключения и выбрали оптимальный набор признаков (рисунки 7а и 7б).

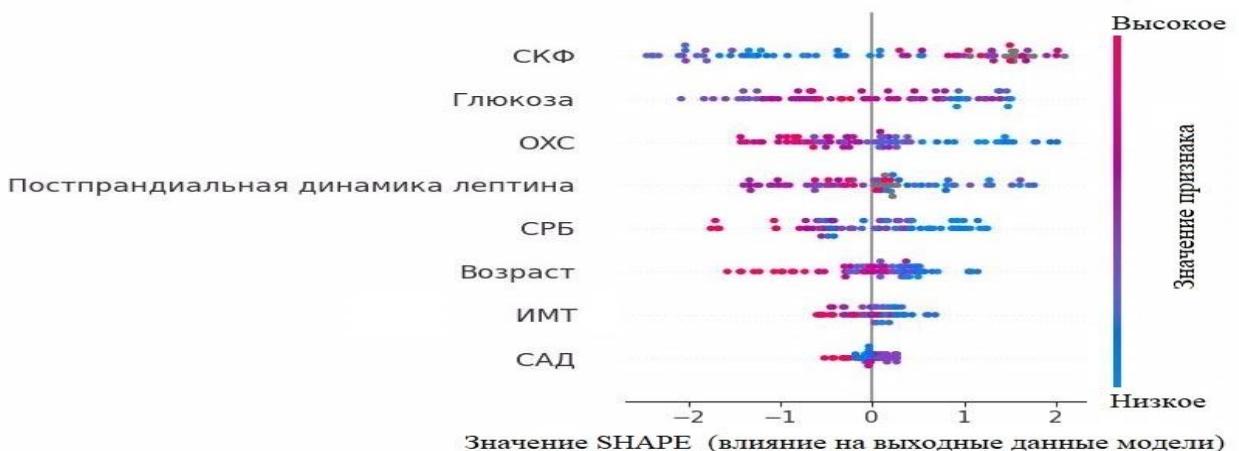


Рисунок 7а - Диаграмма ранжирования входных переменных по степени их важности для окончательной модели предикции ответа на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 3 месяцу терапии

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОХС – общий холестерин; СРБ – С реактивный белок; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление

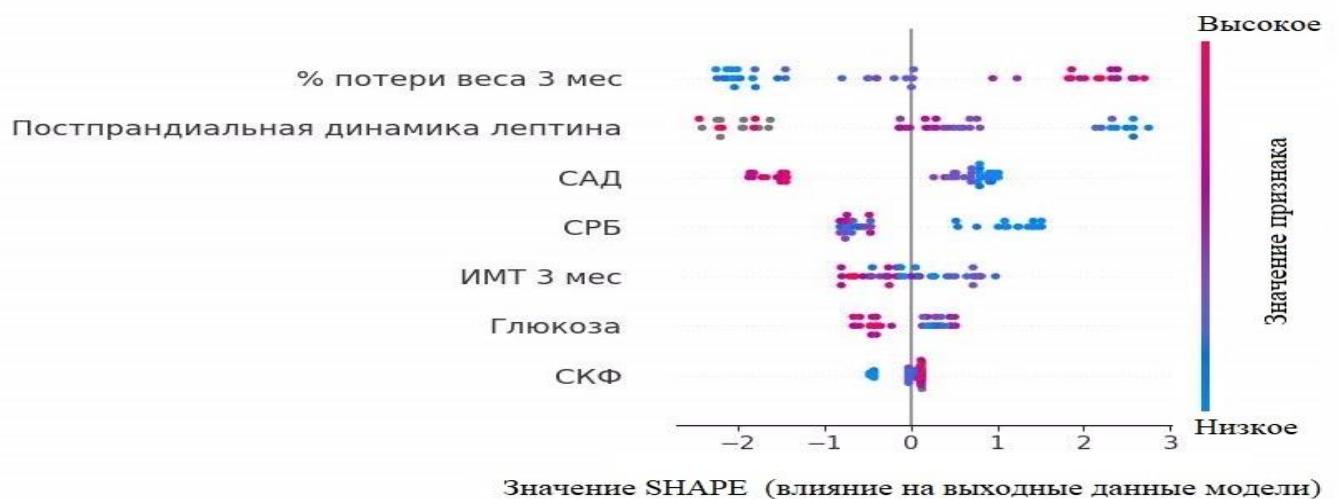


Рисунок 7б - Диаграмма ранжирования входных переменных по степени их важности для окончательной модели предикции отвeta на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 6 месяцу терапии

Примечание: САД – системическое артериальное давление; СРБ – С реактивный белок; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

После этого мы оценили обучающие выборки с помощью метода данных Шепли. Используя данный метод нам удалось повысить точность до 71,14% ($\pm 2,91\%$), поэтому наш подход позволил нам добиться хороших результатов по точности при дальнейшем обучении модели XGBoost. XGBoost был выбран в качестве классификационной модели для применения в системе принятия решений и для дальнейшего исследования факторов успеха лечения ожирения. В таблице 5 представлены соответствующие метрики модели.

Таблица 5 - Классификационные показатели математической модели

Показатель	Точность	F1	Чувствительность	Специфичность	Площадь под ROC-кривой
3 месяца (n=66)	71.4% ($\pm 2.91\%$)	62.31% ($\pm 3\%$)	76.17% ($\pm 2.43\%$)	75% ($\pm 3.19\%$)	0.67 (± 0.03)
6 месяцев (n=36)	80.1% ($\pm 2.95\%$)	73.12% ($\pm 3.01\%$)	78.12% ($\pm 3.19\%$)	82.33% ($\pm 5.77\%$)	0.80 (± 0.04)

Если мы взглянем на график кривой PR на рисунке 8, то увидим, что модель превосходит случайный прогноз в обоих случаях.

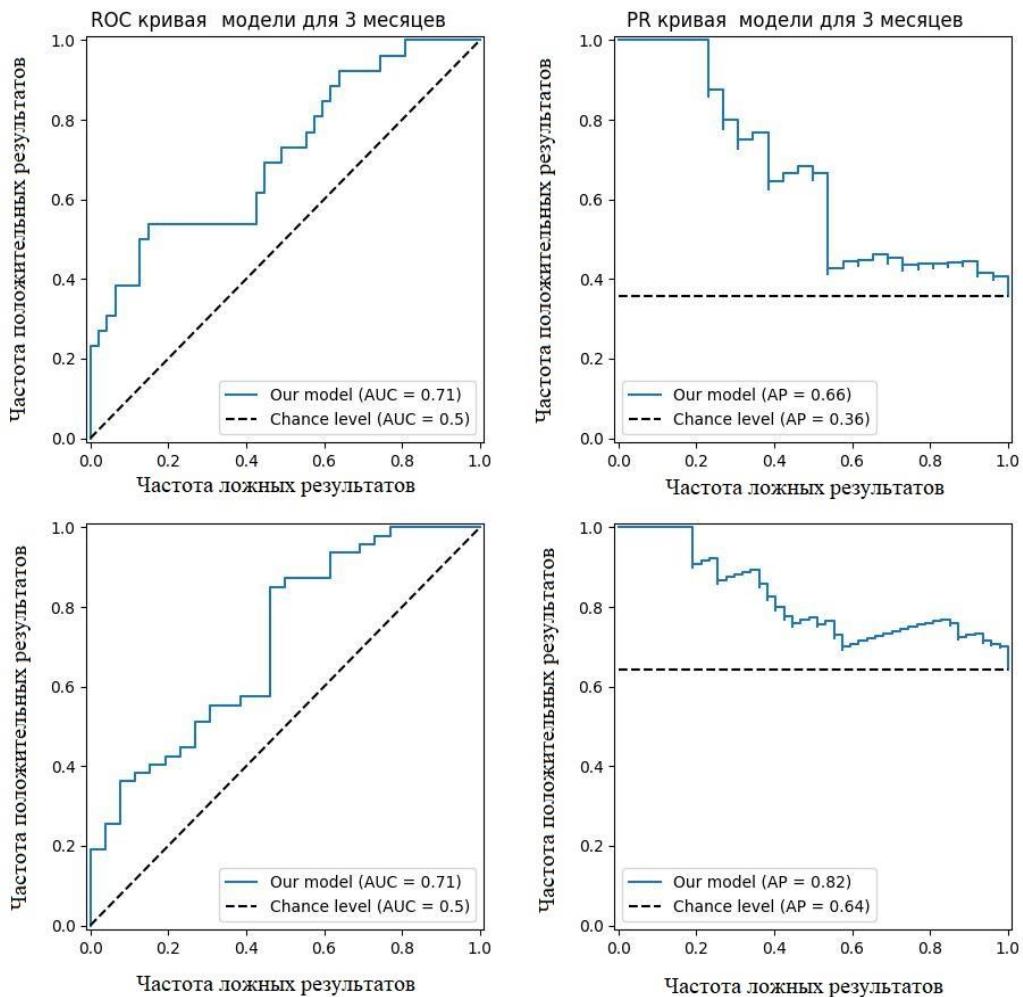


Рисунок 8 - Кривая ROC и кривая PR для модели прогнозирования ответа на терапию

На основании полученных данных мы можем утверждать, что обученная модель адекватна, не случайна, демонстрирует достаточную точность для использования в реальных условиях. На данном этапе разработано веб-приложение, которое содержит обученную модель, где после введения результатов исследования программа будет выдавать прогноз успеха лечения по сибутрамину с МЦ к 3 месяцу терапии, а на основании данных 3 месяца терапии модель рассчитывает эффективность терапии к 6 месяцу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, добавление к терапии снижении массы тела сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой в комбинации с гипокалорийной диетой обеспечивает значительно большую эффективность снижения веса, способствует улучшению метаболических и гормональных показателей, уменьшает развитие резистентности к гормонам, характеризующим пищевое поведение, помогает преодолеть эмоциогенные проблемы, развивающиеся при ожирении, уменьшая состояние тревоги и депрессии, положительно влияет на воспалительные изменения в подкожной жировой ткани и способствует развитию факторов приводящим к появлению включений бурой жировой ткани. Препарат демонстрирует максимальную эффективность у пациентов молодого возраста, страдающих ожирением I-II степени и имеющих

непродолжительный стаж ожирения. В связи с этим, его целесообразно рекомендовать для терапии в наиболее ранние сроки, при условии обеспечения кардиометаболической безопасности. Для пациентов с морбидным ожирением (III степень) и индексом массы тела более 45 кг/м², данный препарат следует рассматривать в качестве предпочтительного терапевтического средства перед проведением бariatрической хирургии.

В этом исследовании мы успешно определили и ранжировали предикторы для прогнозирования потери массы тела. Используя эти предикторы, мы построили модели с хорошими показателями эффективности. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024684502 "Веб приложение по предсказанию отклика пациента на лечение препаратом от ожирения Сибутрамин", заявка №2024682846 от 17.10.2024.

ВЫВОДЫ

1. Обследованные пациенты с ожирением характеризуются частым нарушением профиля гормонов-регуляторов энергетического баланса (у 64% больных – аномальная динамика грелина, у 83,9% - аномальная динамика инкретинов, у 72% аномальная динамика лептина), высокой частотой доминирования эмоциогенного пищевого поведения (78%), повышением экспрессии маркеров воспаления (CCL2, miR155) в подкожной жировой ткани.
2. Аномальная динамика грелина, глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулиновтропного пептида, эмоциогенный тип нарушения пищевого поведения, повышение экспрессии маркера гипоксии (HIF-1 α) и значимо более высокая экспрессия маркеров воспаления в подкожной жировой ткани ассоциированы с метаболическими нарушениями.
3. В настоящем исследовании группа, получавшая сибутрамин с микрокристаллической целлюлозой, в сравнении с группой диеты, не только демонстрировала снижение веса на 10,03% (у 41,6% снижение веса $\geq 5\%$, у 36,1% $\geq 10\%$), но и существенно улучшила метаболические параметры: снижение индекса HOMA-IR ($p=0,03$) и индекса HOMA В ($p\leq 0,001$), уровня лептина ($p=0,04$), повышение уровня адипонектина ($p\leq 0,01$) и грелина как натощак ($p=0,02$), так и после стандартного завтрака ($p=0,03$), на молекулярно-генетическом уровне было отмечено более выраженное снижение экспрессии генов-маркеров воспаления (CCL2) в подкожной жировой ткани и увеличение экспрессии маркеров, ответственных за клеточную дифференцировку (UCP-3)
4. Бурая жировая ткань лишь в 13,5% случаев выявлялась у пациентов с ожирением и ее наличие было ассоциировано с более молодым возрастом пациентов и лучшими метаболическими параметрами, а также с лучшим ответом на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой. На терапии сибутрамином отмечалось увеличение ее метаболического объема.
5. На основании ранжирования по коэффициенту регрессии (взятому по модулю) в качестве предикторов снижения массы тела на 5% к концу 3-го месяца терапии и более, с последующим сохранением или усилением потери веса к 6-му месяцу терапии, на терапии сибутрамином идентифицированы: а) исходный индекс массы тела $\leq 44,9$ кг/м²; б) возраст ≤ 45 лет; в) уровень лептина ≤ 50 нг/мл; г) уровень грелина более 5,1 пг/мл. В качестве вспомогательных предикторов, вносящих меньший вклад в предикцию ответа на терапию, идентифицированы: индекс HOMA-В (более высокий), экспрессия Mir155 в подкожной жировой ткани менее 5000, наличие бурой жировой ткани, тощаковые уровни глюкагоноподобного пептида 1 более 5 нг/мл, глюкозозависимого инсулиновтропного пептида менее 200 пг/мл.
6. Эффективность терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой не зависела от типа пищевого поведения и выраженности тревоги/депрессии, и в процессе лечения отмечалось снижение балла по шкале эмоциогенного пищевого поведения (-15,3%, $p=0,01$) и уровня тревоги/депрессии (-31,1%, $p=0,001/-28,6\%$, $p=0,001$), что позволяет рассматривать пациентов с доминантным эмоциогенным типом нарушения пищевого поведения и высоким уровнем тревоги/депрессии как приоритетных кандидатов на терапию сибутрамином при отсутствии противопоказаний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования снижения массы тела на терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой необходимо учитывать следующие параметры: исходный индекс массы тела, возраст, уровень лептина, уровень грелина.
2. Использование разработанной модели позволяет спрогнозировать целевую потерю массы тела с точностью прогноза 71,4% к 3 месяцу терапии и 80,1% к 6 месяцу терапии (чувствительность 76,1% и 78,1%, специфичность 75% и 82,3% соответственно).
3. Оценка уровня грелина натощак и после стандартного завтрака может быть полезна для прогнозирования у пациентов с ожирением формирования метаболических нарушений
4. У пациентов моложе 45 лет, с индексом массы тела $\leq 44,9 \text{ кг}/\text{м}^2$, доминирующим эмоциогенным типом пищевого поведения, повышенным баллом по шкале тревоги/депрессии в отсутствии противопоказаний терапия сибутрамином является предпочтительным методом лечения ожирения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящем исследовании предложена модель прогнозирования ответа на терапию препаратом сибутрамин в сочетании с микрокристаллической целлюлозой, обладающая приемлемыми характеристиками качества, а также идентифицированы ранее не описанные в литературе предикторы целевого снижения веса на терапии сибутрамином. Учитывая довольно небольшой размер выборки, на котором создавалась и тестировалась модель, разработанный инструмент нуждается в валидизации на более обширной и разнообразной выборке пациентов. Разработанная модель обладает потенциалом для расширения путем интеграции дополнительных предиктивных параметров, что открывает перспективы ее применения к другим лекарственным средствам, таким как метформин, лираглутид, семаглутид и тирзепатид. Это существенно повысит ее практическую ценность, оптимизируя выбор фармакотерапии. Кроме того, модель демонстрирует высокую адаптивность, позволяя осуществлять дообучение на вновь поступающих данных, что обеспечивает ее гибкость и актуальность в динамично развивающейся области персонализированной медицины.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани / Бабенко А.Ю., Матвеев Г.А., Алексеенко Т.И. [и др.] // Артериальная гипертензия. 2019. Т. 25, № 6. С. 639–652. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652**
2. Predictive Modelling of Weight-Loss-Therapy Results for Patients with Obesity/ Derevitskii I.V., Matveev G.A., Vasilieva E.Yu. [et al.] // Procedia Computer Science. 2020. DOI: 10.1016/j.procs.2020.11.027
3. Predictive Modeling for Decision Support in the Tasks of Selecting the Drug for Obesity Treatment / Zhukova I.V., Derevitskii I.V., Matveev G.A. [et al.] // Procedia Computer Science. 2021. Vol. 193. P. 371–381. ISSN 1877-0509. DOI: 10.1016/j.procs.2021.10.038
- 4. Сравнение эффектов терапии ожирения лираглутидом и сибутрамином / Матвеев Г.А., Голикова Т.И., Васильева А.А., [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18, № 2. С. 218–228. DOI: 10.14341/omet12498**
- 5. Three-stage intelligent support of clinical decision making for higher trust, validity, and explainability / Kovalchuk S.V., Derevitskii I.V., Matveev G.A. [et al.] // J Biomed Inform. 2022. Vol. 127. P. 104013. DOI: 10.1016/j.jbi.2022.104013**

6. Матвеев, Г.А. Эффективность применения сибутрамина при различных типах нарушений пищевого поведения у пациентов с ожирением / Матвеев Г.А., Бабенко А.Ю. // Медицинский Совет. 2022. № 10. С. 140–147. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-10-140-147
7. Бабенко, А.Ю. Дисбаланс гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса у больных ожирением – изучение вклада в нарушение пищевого поведения и метаболических параметров / Бабенко А.Ю., Матвеев Г.А. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2022. Т. 108, № 9. С. 1159–1174. DOI: 10.31857/S0869813922090047
8. Babenko, A.Y. Imbalance of Hormones Involved in Energy Balance Regulation in Obese Patients: a Study of Its Relationship with Disturbed Eating Behavior and Abnormal Metabolic Parameters / Babenko A.Y., Matveev G.A. // J Evol Biochem Phys. 2022. Vol. 58. P. 1491–1502. DOI: 10.1134/S0022093022050192
9. Ассоциация между адипокинами и ремоделированием сердца у пациентов с ожирением на доклинических стадиях сердечной недостаточности/ Ляскникова, Е. А., Матвеев, Г. А., Голикова, [и др.] // Медицинский Совет. 2022. № 17. С. 80–91. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-17-80-91
10. Влияние различных вес-снижающих препаратов на характеристики пищевого поведения / Засыпкин Г.Г., Голикова Т.И., Матвеев Г.А. [и др.] // Медицинский совет. 2023. Т. 17, № 9. С. 114–121. DOI: 10.21518/ms2023-185
11. Изучение постпищевой динамики концентрации гормонов у лиц с метаболически здоровым и нездоровым ожирением / Матвеев Г.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю. [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2024. Т. 21, № 2. С. 125–135. DOI: 10.14341/omet13037
12. Role of Brown Adipose Tissue in Metabolic Health and Efficacy of Drug Treatment for Obesity / Markina N.O., Matveev G.A., Zasypkin G.G. [et al.] // Journal of Clinical Medicine. 2024. Vol. 13. Art. 4151. URL:
13. Model for Predicting the Effect of Sibutramine Therapy in Obesity / Danilov S.D., Matveev G.A., Babenko A.Y. [et al.] // Journal of Personalized Medicine. 2024. Vol. 14. Art. 811. URL: <https://doi.org/10.3390/jpm14080811>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 18Ф-ФДГ - 18F-фтордезоксиглюкоза
БУЖТ – бурая жировая ткань
ВАШ - визуально-аналоговая шкала
ГИП – глюкозозависимый инсулиноподобный пептид
ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид
ИИ - искусственный интеллект
ИМТ – индекс массы тела
ММО - модель машинного обучения
МПО – миелопероксидаза
МЦ - микрокристаллическая целлюлоза
ОБ – окружность бедер
ОТ – Окружность талии
ПАО-1 – параоксаназа-1
ПП – пищевое поведение
ПЭТ/КТ - позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография
СРБ - С реактивный белок
СУЗ – стандартный углеводный завтрак
ADIPOQ – Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing
CCL2 - C-C motif chemokine ligand 2
Hifla – Hypoxia-Inducible-Factor 1a
miR155 – MicroRNA-155