2. Власов, Т. Д. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? / Т. Д. Власов, Н. Н. Петрищев, О. А. Лазовская // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17. – №. 2. – С. 76-84.

3. Власова, Т. И. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние / Т. И. Власова, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 4-15.

4. Endothelial dysfunction evaluated by peripheral arterial tonometry is related with peak TnI values in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty / S. B. Baptista, M. Faustino, J. Simões [et al.] // Microvasc Res. – 2016. – Vol. 105. – P. 34-39.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ РЕГУЛЯЦИИ АППЕТИТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКАМИ

Быков Ю. В.[1], Беккер Р. А.[2]

[1]Ставропольский государственный медицинский университет
Ставрополь, Россия
[2]Университет имени Бен-Гуриона
Беэр-Шева, Израиль

Введение. Хорошо известно, что циркадные ритмы сильно влияют на чувствительность нейронов дугообразного ядра гипоталамуса (главного центра регуляции аппетита и насыщения) к анорексигенным сигналам от инкретинов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), а также от адипонектина и лептина, наоборот, к орексигенным сигналам от грелина, орексинов и др. От них также зависит чувствительность рецепторов триггерной зоны к эметогенным стимулам [1, 2, 3].

Одновременно циркадные ритмы влияют и на саму секрецию этих гормонов. Нарушение циркадных ритмов, или хроническое недосыпание, ассоциируется с повышенным риском гиперфагии и развития ожирения, а нормализация циркадных ритмов и восполнение дефицита сна помогает лечить ожирение [1].

Чувство голода в норме усиливается к вечеру, в то время как скорость основного обмена снижается. У пациентов с ожирением это повышение аппетита в вечернее время нередко оказывается значительно более выраженным, чем в норме [4].

Показано, что семаглутид в дозе 2,4 мг в неделю подкожно к сроку 12 недель лечения снижал суммарный калораж пищи, съеденной за завтраком, обедом и ужином в среднем на 24%. Однако при этом калораж вечерней порции еды снижался в наименьшей степени – в среднем на 15%. Как предполагается, это происходит из-за физиологического усиления орексигенного драйва в

Репозиторий ГрГМУ

вечернее время, которому экзогенная стимуляция гипоталамических рецепторов к ГПП-1 не может полностью противостоять, по крайней мере, на этой дозе семаглутида [5].

В то же время известно, что интервальное голодание (ограничение приёма пищи в вечернее время или полный отказ от ужина), в дополнение к общему ограничению калорийности пищи способствует более эффективному похудению, чем только ограничение калорийности пищи. А более плотный завтрак ассоциируется с меньшим субъективным чувством голода в течение дня и к вечеру [6].

Цель. Представить описание клинического случая молодого пациента с ожирением, синдромом ночного обжорства и жалобами на «недостаточную эффективность лечения семаглутидом», где к преодолению кажущейся резистентности к инкретиномиметику привела совокупность мер, направленных на нормализацию циркадных ритмов.

Методы исследования. Наблюдался 28-летний на момент первичного обращения пациент мужского пола. Страдал ожирением I степени (исходная масса тела до начала терапии семаглутидом = 105 кг при росте 184 см, индекс массы тела (ИМТ) = 31). Самостоятельно, без назначения врача, начал использовать семаглутид подкожно. Дошёл до дозы 1 мг/нед, на которой и остановился. Непосредственной причиной обращения послужило то, что на этой дозе за полгода пациент потерял всего 5 кг, чем был очень разочарован.

Результаты и их обсуждение. В процессе первичной диагностической беседы выяснилось, что причинами недостижения пациентом рекомендованных для лечения ожирения доз семаглутида 1,7 или 2,4 мг/нед были не очень хорошая его переносимость на этапе наращивания доз и его страх перед возвращением тошноты при дальнейшем наращивании.

Также обнаружилось, что молодой человек – IT-специалист, который регулярно не спал по ночам, работая над программными проектами, или смотрел «запоем» сериалы, по нескольку эпизодов за раз. При этом он может позволить себе последний приём пищи в 2 часа ночи и, по его собственным словам, «не может ограничивать себя в этом, потому что вечером и ночью особенно трудно заставить себя меньше есть». Развилась привычная бессонница: даже тогда, когда не было необходимости в ночной работе, молодой человек не мог заставить себя вовремя лечь спать. А если всё же ложился ранее 2–3 часов ночи, то долго не мог уснуть.

Утром же молодой человек, напротив, обычно или вовсе не завтракал, или обходился сладким кофе с молоком и с булочкой, под предлогом «отсутствия времени на полноценный завтрак» и «необходимости спешить в офис на работу».

Вследствие синдрома ночного обжорства данный пациент не мог на фоне приёма 1 мг/нед семаглутида добиться относительного дефицита калорий, который необходим для похудания.

Репозиторий ГрГМУ

Пациенту были даны разъяснения по поводу того, что при более медленном, по сравнению с предписанным инструкцией к семаглутиду, режиме наращивания доз препарата, с дополнительными промежуточными дозовыми ступенями его желудочно-кишечные побочные эффекты (ПЭ) можно минимизировать, а переносимость улучшить. А также по поводу того, что адекватное подавление вечернего аппетитного драйва, который и в норме сильнее утренне-дневного, в любом случае требует более высоких доз семаглутида. Пациент согласился с этим. Через ряд промежуточных ступеней (1,25 мг/нед, 1,5 мг/нед, 1,75 мг/нед, затем 2,0 мг/нед) с интервалами в 4 нед была достигнута целевая доза 2,4 мг/нед, без жалоб на какие-либо ПЭ.

Параллельно с этим ему во время первой же консультации была детально разъяснена роль циркадных ритмов и важность их нормализации. Рекомендовано на всех электронных устройствах на постоянной основе включить режим «без синего света» и стараться даже в этом режиме как можно меньше использовать их после 20:00. Подчёркнуты важность полноценного по количественному и качественному составу завтрака для уменьшения субъективного чувства голода в вечернее время и нежелательность вечерне-ночного переедания.

С целью принудительной нормализации циркадных ритмов и устранения привычной бессонницы ему был назначен мелатонин 0,3 мг за 5 часов до планируемого отхода ко сну и 3 мг за 30 минут до сна для непосредственной индукции засыпания. Рекомендовано приобрести лампу для домашней светотерапии ярким светом полного спектра по утрам.

Эта совокупность мер привела к снижению массы тела молодого человека за 12 месяцев лечения со 100 до 85 кг (ИМТ=25,1, на грани между нормой и избыточным весом, предожирением), полному прекращению эпизодов ночного обжорства, нормализации сна, улучшению настроения и самооценки.

Выводы. При оценке переносимости и эффективности лечения ожирения инкретиномиметиками нельзя забывать о роли циркадных ритмов в регуляции чувствительности к ним. Нарушение циркадных ритмов может обуславливать как кажущуюся резистентность к инкретиномиметикам, так и худшую их переносимость. Нормализация циркадных ритмов способствует более успешному лечению ожирения агонистами ГПП-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ghrelin is impacted by the endogenous circadian system and by circadian misalignment in humans / J. Qian, C. J. Morris, R. Caputo [et al.] // Int J Obes. – 2018. – Vol. 43, № 8. – Art. 1644.

2. The intricate relationship between circadian rhythms and gastrointestinal peptides in obesity / F. M. Ribeiro, L. Arnaldo, L. P. Milhomem [et al.] // Peptides. – 2025. – Vol. 185. – Art. 171356.

3. Szewczyk-Golec, K. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity / K. Szewczyk-Golec, A. Woźniak, R. J. Reiter // J Pineal Res. – 2015. – Vol. 59, № 3. – P. 277-291.

Репозиторий ГрГМУ

4. Scheer, F. L. The internal circadian clock increases hunger and appetite in the evening independent of food intake and other behaviors / F. L. Scheer, C. J. Morris, S. A. Shea // Obesity. – 2013. – Vol. 21, № 3. – P. 421-423.

5. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity / J. Blundell, G. Finlayson, M. Axelsen [et al.] // Diabetes ObesMetab. – 2017. – Vol. 19, № 9. – P. 1242-1251.

6. Eating timing: associations with dietary intake and metabolic health / L. A. Taetzsch, S. B. Roberts, D. H. Lichtenstein [et al.] // J Acad Nutr Diet. – 2021. – Vol. 121, № 4. – P. 738-748.

ИНКРЕТИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ПЕЧЕНИ КАК НЕДООЦЕНЕННАЯ МИШЕНЬ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ И СТЕАТОГЕПАТИТА

Быков Ю. В.[1], Беккер Р. А.[2]

[1]Ставропольский государственный медицинский университет
Ставрополь, Россия
[2]Университет имени Бен-Гуриона
Беэр-Шева, Израиль

Введение. И эндогенный инсулин, секретируемый β-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, и эндогенные инкретины, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозо-индуцируемый пептид (ГИП), секретируемые энтероэндокринными L-клетками тонкого кишечника, в ответ на поступление пищи до поступления в системный кровоток подвергаются первому прохождению через систему воротной вены печени [1].

Наряду с фармакокинетически нежелательным быстрым расщеплением, соответственно, инсулиназой печени и дипептидил-пептидазой 4-го типа, имеется и фармакодинамически желательный эффект. А именно: преференциальное воздействие эндогенных сахароснижающих гормонов на рецепторы гепатоцитов (соответственно, инсулиновые или инкретиновые) по сравнению с их системным воздействием. В физиологических условиях отношение степени воздействия на печёночные рецепторы и на рецепторы в жировой ткани и в мышцах составляет около 2 : 1 для эндогенного инсулина и около 4 : 1 для эндогенных инкретинов [1].

Среди эндокринологов уже давно существовало понимание, что имитация экзогенным аналогом этого физиологического гепатопреференциального эффекта эндогенных сахароснижающих гормонов может давать значительные терапевтические преимущества. В частности, гепатопреференциальный инсулин теоретически мог бы сильнее подавлять глюконеогенез в печени, эффективнее снижать уровень глюкозы в крови и в то же время вызывать

Репозиторий ГрГМУ