

# Лечение метаболического синдрома у молодых пациентов с дефицитом витамина D

Н.С. Алексеева

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

## Резюме

**Цель.** Повысить эффективность лечения метаболического синдрома (МС) у молодых пациентов с дефицитом витамина D.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 54 пациента с МС и дефицитом витамина D (50% женщин, 50% мужчин), в возрасте 20–44 лет. Для оценки концентрации мелатонина в молодом возрасте сформирована контрольная группа из 42 практически здоровых добровольцев с сопоставимыми демографическими характеристиками без признаков МС.

**Результаты.** У пациентов с МС и дефицитом витамина D наблюдали достоверное снижение среднесуточного уровня 6-сульфатоксимелатонина в моче в 3,7 раза по сравнению с группой лиц без МС. Пациенты с МС и дефицитом витамина D ( $n=54$ ) рандомизированы на две сопоставимые по клинико-демографическим характеристикам группы. Пациенты 1-й группы ( $n=27$ ) соблюдали диетические рекомендации и принимали препарат метформин в дозе 1700 мг/сут в течение 12 мес. Во 2-й группе ( $n=27$ ) дополнительно к указанному в 1-й группе лечения проводили коррекцию дефицита витамина D (мицелированным препаратом колекальциферола в дозировке 4000 МЕ/сут в течение 6 мес, затем 2000 МЕ/сут еще в течение 6 мес) и уровня мелатонина (препаратом мелатонина в дозе 3 мг/сут в течение 6 мес). После проведенной терапии у молодых пациентов с МС отметили значимое изменение медианы изучаемых показателей во всех терапевтических группах, но более выраженную динамику наблюдали во 2-й группе по показателям: окружность талии у женщин, индекс массы тела, индекс инсулинорезистентности, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды, высокочувствительный С-реактивный белок, высокочувствительный фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-6, лептин.

**Заключение.** Для повышения эффективности лечения МС у молодых пациентов с дефицитом витамина D необходимо определять уровень мелатонина (6-сульфатоксимелатонина мочи) и при его снижении проводить коррекцию мелатонина и 25 (ОН) витамина D дополнительно к стандартной терапии данного синдрома.

*Ключевые слова:* метаболический синдром, инсулинорезистентность, дефицит витамина D, мелатонин, колекальциферол.

*Для цитирования:* Алексеева Н.С. Лечение метаболического синдрома у молодых пациентов с дефицитом витамина D. Терапевтический архив. 2020; 92 (10): 34–39. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000370

## Treatment of metabolic syndrome in young patients with vitamin D deficiency

N.S. Alekseeva

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

**Aim.** The purpose of the study is to increase the effectiveness of treatment of metabolic syndrome (MS) in young patients with vitamin D deficiency.

**Materials and methods.** The study involved 54 patients with MS and vitamin D deficiency (50% of women, 50% of men), aged 20–44 years. To assess the concentration of melatonin at a young age, a control group of 42 practically healthy volunteers with comparable demographic characteristics with no signs of MS was formed.

**Results.** In patients with MS and vitamin D deficiency, there was a significant decrease in the average daily level of 6-sulfatoxymelatonin in the urine by 3.7 times, compared with the group of individuals without MS. Patients with MS and vitamin D deficiency ( $n=54$ ) were randomly assigned to two groups with comparable clinical and demographic characteristics. Patients of the 1st group ( $n=27$ ) observed dietary recommendations and took the drug Metformin at a dose of 1700 mg/day for 12 months. In the 2nd group ( $n=27$ ), in addition to the one indicated in the 1st treatment group, correction of vitamin D deficiency was performed (a micellized preparation of cholecalciferol at a dose of 4000 IU/day, for 6 months, then 2000 IU/day for another 6 months) and the level of melatonin (melatonin preparation at a dose of 3 mg/day for 6 months). After treatment in young patients with MS, there was a significant change in the median of the studied parameters in all therapeutic groups, but more pronounced dynamics was observed in group 2 in terms of: WC in women, BMI, insulin resistance index, LDL cholesterol, TG, hs-CRP, hs-TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin.

**Conclusion.** To increase the effectiveness of MS treatment in young patients with vitamin D deficiency, it is necessary to determine the level of melatonin (urinary 6-sulfatoxymelatonin) and, if it decreases, carry out correction of melatonin and 25 (OH) vitamin D in addition to the standard therapy of this syndrome.

*Keywords:* metabolic syndrome, insulin resistance, vitamin D deficiency, melatonin, cholecalciferol.

*For citation:* Alekseeva N.S. Treatment of metabolic syndrome in young patients with vitamin D deficiency. Therapeutic Archive. 2020; 92 (10): 34–39. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000370

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МС – метаболический синдром

ОТ – окружность талии

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

ТГ – триглицериды

ХС – холестерин

НОМА (Homeostasis Model Assessment) – малая модель гомеостаза

hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок

hsФНО- $\alpha$  – высокочувствительный фактор некроза опухоли  $\alpha$

В России, как и во всем мире, в последние годы отмечается устойчивый рост распространенности ожирения, сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ) – факторов риска, тесно связанных между собой и объединяемых в рамках метаболического синдрома (МС) [1–3]. Если ранее МС считался приоритетом среднего и пожилого возраста, то за последние два десятилетия наблюдается его значительное увеличение среди подростков и молодых людей [4, 5]. Большинство ученых признают, что ключевая патогенетическая роль МС принадлежит абдоминальному ожирению, инсулинорезистентности и хроническому системному воспалению. Прерывая цепь последовательных событий на различных этапах развития МС с помощью медикаментозной и немедикаментозной терапии, можно предотвратить или замедлить развитие сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа, продлить жизнь пациенту [6–9].

Большинство российских и зарубежных исследовательских групп занимаются изучением и поиском оптимальных методов лечения МС. Лечебно-профилактические мероприятия МС в молодом возрасте являются ключевыми факторами для снижения хронических заболеваний в старости.

В современной литературе освещены вопросы плейотропных эффектов мелатонина [10–12] и витамина D в отношении здоровья человека [13–16]. Однако, несмотря на эффективность и безопасность препаратов мелатонина и витамина D, их назначение с целью коррекции МС не нашло широкого применения в клинической практике. Неизученным остается вопрос об эффективности терапии МС, учитывающей влияние мелатонина и витамина D. Эти малоизученные и нерешенные вопросы явились предпосылкой для проведения настоящего исследования.

**Цель исследования** – повысить эффективность лечения МС у молодых пациентов с дефицитом витамина D.

## Материалы и методы

Данное исследование проведено среди 54 пациентов с МС и дефицитом витамина D (50% женщин, 50% мужчин) в возрасте 20–44 лет, длительно (более 10–15 лет) проживающих в Новокузнецке. Диагностику МС осуществляли по рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009) [17]. Основным критерием МС стал центральный (абдоминальный) тип ожирения: окружность талии (ОТ) > 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, а дополнительными – АГ: систолическое артериальное давление (САД) > 130 и диастолическое артериальное давление (ДАД) > 85 мм рт. ст.; уровень триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л; снижение концентрации холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 1,0 ммоль/л у мужчин и ниже 1,2 ммоль/л у женщин; повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) > 3,0 ммоль/л; гипергликемия натощак (содержание глюкозы в плазме крови натощак 6,1 ммоль/л) и нарушенная толерантность к глюкозе: уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки – 7,8 и < 11,1 ммоль/л. Наличие у пациента абдоминального ожирения и 2 дополнительных критериев являлись основанием для диагностики МС. Критериями исключения из исследования стали: постменопаузальный МС; СД 2-го типа; заболевания щитовидной железы и репродуктивной

системы, требующие гормональной коррекции; терапия статинами, препаратами кальция, витамином D, β-адреноблокаторами, нестероидными противовоспалительными препаратами, гормональными контрацептивами; длительная и частая инсоляция; воспалительные заболевания кишечника, синдром жировой мальабсорбции; сопутствующие заболевания в стадии обострения; посменная работа в ночное время суток. Для оценки избыточной массы тела и ожирения использовали индекс массы тела – ИМТ (1997 г.). Уровень мелатонина определяли по значению 6-сульфатоксимелатонина в моче, который является достоверным показателем, отражающим секрецию мелатонина [18]. Для оценки концентрации мелатонина в молодом возрасте сформирована контрольная группа из 42 практически здоровых добровольцев с сопоставимыми демографическими характеристиками [52,4% (n=22) женщин и 47,6% (n=20) мужчин в возрасте 35 (28; 38) лет] без признаков МС (ОТ у женщин – менее 80 см, у мужчин – менее 94 см, артериальное давление – АД < 130/85 мм рт. ст., ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1,2 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, глюкоза в плазме крови натощак ниже 6,1 ммоль/л), с нормальной массой тела (ИМТ > 18,5 и < 25 кг/м<sup>2</sup>), без жалоб и хронических заболеваний в стадии обострения, с учетом аналогичных критериев исключения из программы исследования.

Уровень витамина D определяли по содержанию 25(ОН) витамина D согласно рекомендациям Международного общества эндокринологов (2011 г.) [15]. Дефицит витамина D диагностировали при 25 (ОН) витамина D ниже 20 нг/мл. Для оценки инсулинорезистентности использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – НОМА). Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

Для определения уровня лептина применяли диагностический набор Leptin ELISA, DBC (норма 3,7–11,1 нг/мл), инсулина – Monobind Insulin ELISA (норма 0,7–12,5 мкМЕ/мл). При рассмотрении медиаторов системного воспаления использовали высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP), высокочувствительный фактор некроза опухоли α (hsФНО-α), Bender MedSystems (норма 0–3,22 пг/мл) и интерлейкин-6 – ИЛ-6 (норма 0–5 пг/мл).

Пациенты с МС получали антигипертензивную терапию в индивидуально подобранных дозах: монотерапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – 46,3% (n=25) пациентов; комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика – 53,7% (n=29) пациентов. Целевой уровень АД (< 130/85 мм рт. ст.) на фоне антигипертензивной терапии фиксировали на протяжении исследования у всех пациентов с МС и дефицитом витамина D.

В соответствии с требованиями биомедицинской этики на участие в исследовании получено информированное согласие всех обследованных лиц. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России (регистрационный №43, от 18.04.2013). Описательная статистика использовалась для систематизации, наглядного представления материала в виде таблиц и их количественного описания. Количественные данные представлены в виде медианы (Me), 25 и 75-го нижнего и верхнего квартиля (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>), качественные признаки представлены в виде абсолютных значений (n) и процентной доли (%). Непараметрические методы применяли для оценки статистической значимости межгрупповых различий с использованием критерия У-теста Манна–Уитни (Mann–Whitney U Test) для двух несвязанных групп, для сравнения качествен-

*Сведения об авторе / Контактная информация:*

*Алексеева Наталья Сергеевна* – к.м.н., доц., доц. каф. общей врачебной практики (семейного врача). Тел. +7(3843)45-13-44, +7(905)963-50-61; e-mail: natali-sim82@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9122-1735

**Таблица 1.** Показатели 6-сульфатоксимелатонина в моче у пациентов с МС и лиц контрольной группы (без МС), Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Группы	n	Концентрация 6-сульфатоксимелатонина, нг/мл		
		среднесуточная	дневная	ночная
Пациенты с МС	54	16,1 (15,20; 17,85)	11,5 (10,28; 13,03)	32,4 (29,0; 37,8)
Контрольная (без МС)	42	60,3 (54,2; 73,48)*	35,5 (30,1; 45,9)*	128,31 (121,24; 136,52)*

Примечание. n – число исследуемых; \*достоверность различий –  $p < 0,001$ , между пациентами с МС и лиц без МС с использованием критерия U-теста Манна–Уитни.

ных показателей – критерий Пирсона  $\chi^2$ , Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным  $p < 0,05$ .

## Результаты

Согласно протоколу исследования у пациентов с МС и дефицитом витамина D определен уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче. При этом у лиц с МС и дефицитом витамина D наблюдали достоверное снижение среднесуточного уровня метаболита мелатонина в моче в 3,7 раза (дневного – в 3 раза и ночного – в 4 раза) по сравнению с группой лиц без МС (табл. 1).

Согласно рекомендациям ВНОК (2009 г.) лечебные мероприятия у пациентов с МС должны быть направлены на основные патогенетические звенья патогенеза данного синдрома – абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и системное воспаление. При этом главной целью лечения пациентов с МС следует считать снижение массы тела и достижение хорошего метаболического контроля [17]. Необходимо длительное соблюдение здорового образа жизни, которое является затруднительным для большинства пациентов с МС. Гетерогенность МС указывает на необходимость применения комплексной терапии, основанной на регулярном длительном наблюдении лиц с МС.

Поэтому в качестве превентивной фармакотерапии предложен препарат метформин, эффективность и безопасность которого доказаны во многих клинических исследованиях [19–21]. Метформин обладает анорексигенным эффектом, способствует уменьшению ОТ и массы тела. При этом снижение массы тела у пациентов с инсулинорезистентностью являлось более значительным, а эффективная суточная доза метформина соответствовала 1700–2000 мг. Плейотропные эффекты метформина связаны с активацией циклического аденозинмонофосфата. Метформин снижает как инсулинорезистентность, так и концентрацию лептина и позитивно влияет на ряд факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая снижение уровней ТГ, ХС ЛПНП и повышение уровня ХС ЛПВП в сыворотке крови. Данный препарат может назначаться с целью профилактики СД 2-го типа пациентам с ожирением даже без МС. У лиц с абдоминальным ожирением метформин снижает частоту развития СД 2-го типа [6, 19–21].

Пациенты с МС и дефицитом витамина D ( $n=54$ ) рандомизированы на две сопоставимые по клинико-демографическим характеристикам группы. Пациенты 1-й группы ( $n=27$ ) соблюдали диетические рекомендации и принимали препарат метформин в дозе 1700 мг/сут (по 850 мг 2 раза в сутки) в течение 12 мес. Во 2-й группе ( $n=27$ ) дополнительно к указанному в 1-й группе лечения проводили коррекцию дефицита витамина D. Препаратом выбора при гиповитаминозе D является колекальциферол (холекальциферол), что соответствует уровню доказательности А I [15, 16]. Мицеллированные («водорастворимые») растворы колекальциферола

обеспечивают хорошую степень всасывания с минимальной зависимостью от состава диеты, приема препаратов, состояния печени и биосинтеза желчных кислот [22]. Поэтому пациентам с МС во 2-й группе рекомендовали мицеллированный препарат колекальциферол (АкваДетрим) [23] в дозе 4000 МЕ/сут в течение 6 мес, затем 2000 МЕ/сут еще в течение 6 мес. Так как у молодых людей с МС и дефицитом витамина D наблюдали достоверное снижение среднесуточного уровня метаболита мелатонина в моче в (3,7 раза), пациентам с МС во 2-й группе дополнительно рекомендовали препараты мелатонина в дозе 3 мг/сут в течение 6 мес. Безопасность и эффективность терапии препаратами мелатонина (Мелаксен) при различных патологических состояниях, включая МС, нарушения психоэмоционального статуса и сна, подтверждены в ряде исследований [24–26].

Во всех терапевтических группах у пациентов с МС и дефицитом витамина D диетологическую помощь осуществляли в рамках Школы коррекции поведенческих факторов риска. Всего состоялось 5 визитов в течение первых 6 мес – 3 визита (1 раз в 2 мес), затем 2 визита поддержки (по 1 визиту в 3 мес). Во время каждого визита анализировались дневники питания. Всем пациентам даны разъяснения по изменению образа жизни, т.е. на фоне диетотерапии пациентам с МС рекомендовали проводить мероприятия, направленные на повышение двигательной активности.

После проведенной терапии у молодых пациентов с МС отметили статистически значимое изменение медианы изучаемых показателей во всех терапевтических группах. Но более выраженное изменение медианы в результате проведенной терапии наблюдали во 2-й группе пациентов с МС, в отличие от 1-й, по показателям: ОТ у женщин, ИМТ, индекс инсулинорезистентности, ХС ЛПНП, ТГ, hsCRP, hsFНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лептин (табл. 2).

Клинически значимое снижение массы тела на 5% от исходного зарегистрировали во всех терапевтических группах. При этом уменьшение массы тела у молодых пациентов с МС во 2-й группе было на 12%, а в 1-й – на 8%. ИМТ во 2-й группе у пациентов с МС снизился на 13,4%, а в 1-й – на 8,4%. Несмотря на положительную тенденцию уменьшения ОТ в изучаемых группах у пациентов с МС, клинически значимого снижения ОТ > 94 см у мужчин не отметили. Однако зарегистрировали более значимое изменение ОТ у женщин во 2-й группе пациентов с МС. Положительные изменения показателей углеводного обмена после лечения у лиц с МС и дефицитом витамина D выявили как по уровню гликемии, так и инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Однако клинически значимое снижение индекса инсулинорезистентности ниже 2,77 зафиксировали только во 2-й группе пациентов с МС. При этом индекс инсулинорезистентности НОМА-IR во 2-й группе снизился на 60,7%, а в 1-й – на 43,9%. Положительную динамику показателей липидного обмена отметили во всех терапевтических группах пациентов с МС и дефицитом витамина D. Но клинически значимого снижения ХС ЛПНП (ниже 3,0 ммоль/л) в

Таблица 2. Динамика изучаемых показателей до и после лечения у пациентов с МС и дефицитом витамина D, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Показатели	До лечения		После лечения	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Масса тела, кг	100,0 (90,0; 110,0)	100,0 (89,0; 110,0)	92,0 (84,0; 100,0) <sup>▲▲</sup>	88,0 (77,0; 96,0) <sup>▲▲</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,5 (33,5; 35,0)	33,5 (31,6; 35,25)	30,7 (29,03; 32,45) <sup>▲▲</sup>	29,0 (27,35; 29,8) <sup>▲*</sup>
ОТ (все), см	100,0 (91,0; 112,0)	103,0 (90,0; 112,0)	92,0 (84,0; 101,0) <sup>▲▲</sup>	93,0 (79,0; 98,0) <sup>▲▲</sup>
ОТ (женщины), см	91,5 (88,0; 96,0)	90,0 (85,0; 92,0)	84,0 (80,0; 89,0) <sup>▲▲</sup>	79,0 (77,0; 80,0) <sup>▲▲*</sup>
ОТ (мужчины), см	112,0 (108,0; 116,0)	112,0 (105,0; 115,0)	101,0 (97,0; 108,0) <sup>▲▲</sup>	96,0 (94,0; 101,0) <sup>▲▲</sup>
Глюкоза, ммоль/л	6,2 (6,1; 6,3)	6,2 (5,9; 6,4)	5,3 (5,1; 5,5) <sup>▲▲</sup>	5,0 (4,9; 5,3) <sup>▲▲*</sup>
Инсулин, мкМЕ/мл	20,5 (17,0; 22,9)	20,0 (18,0; 25,0)	14,0 (11,0; 15,0) <sup>▲▲</sup>	10,3 (9,7; 11,4) <sup>▲▲**</sup>
НОМА-IR	5,7 (4,6; 6,3)	5,6 (4,9; 6,7)	3,2 (2,5; 3,5) <sup>▲▲</sup>	2,2 (2,0; 2,5) <sup>▲▲**</sup>
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,1 (3,7; 4,5)	4,0 (3,4; 4,5)	3,3 (2,9; 4,0) <sup>▲▲</sup>	2,4 (2,2; 2,5) <sup>▲▲**</sup>
ХС ЛПВП (все), ммоль/л	1,1 (1,0; 1,5)	1,2 (0,9; 1,3)	1,3 (1,1; 1,6) <sup>▲▲</sup>	1,5 (1,4; 1,6) <sup>▲▲</sup>
ХС ЛПВП (женщины), ммоль/л	1,2 (1,0; 1,5)	1,3 (1,1; 1,4)	1,4 (1,2; 1,6) <sup>▲▲</sup>	1,5 (1,4; 1,6) <sup>▲▲*</sup>
ХС ЛПВП (мужчины), ммоль/л	1,0 (0,9; 1,6)	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (1,1; 1,7) <sup>▲▲</sup>	1,5 (1,3; 1,6) <sup>▲▲</sup>
ТГ, ммоль/л	2,2 (1,9; 2,5)	2,1 (1,6; 2,6)	1,7 (1,5; 1,9) <sup>▲▲</sup>	1,3 (1,1; 1,6) <sup>▲▲**</sup>
САД, мм рт. ст.	139,0 (133,0; 146,0)	140,0 (133,0; 146,0)	120,0 (120,0; 122,0) <sup>▲▲</sup>	120,0 (118,0; 120,0) <sup>▲▲</sup>
ДАД, мм рт. ст.	89,0 (85,0; 91,0)	89,0 (85,0; 92,0)	80,0 (80,0; 80,0) <sup>▲▲</sup>	80,0 (78,0; 80,0) <sup>▲▲</sup>
hsCRP, мг/л	4,4 (4,0; 4,9)	4,4 (3,9; 5,2)	3,0 (2,4; 3,3) <sup>▲▲</sup>	1,3 (1,0; 1,5) <sup>▲▲**</sup>
hsФНО-α, пг/мл	4,8 (4,6; 5,0)	4,7 (4,25; 5,0)	3,4 (3,0; 3,7) <sup>▲▲</sup>	1,7 (1,35; 2,0) <sup>▲▲**</sup>
ИЛ-6, пг/мл	7,8 (6,25; 8,3)	7,7 (6,8; 8,5)	6,0 (5,0; 6,4) <sup>▲</sup>	3,5 (2,55; 4,0) <sup>▲▲**</sup>
Лептин, нг/мл	21,0 (19,0; 31,0)	22,0 (18,0; 31,0)	16,0 (13,0; 24,0) <sup>▲</sup>	10,0 (8,55; 18,5) <sup>▲▲*</sup>
6-сульфатоксимелатонин, нг/мл	32,0 (27,0; 33,0)	31,5 (29,73; 37,4)	32,0 (30,5; 35,0)	115,0 (100,3; 121,0) <sup>▲▲**</sup>
25 (ОН) витамин D, нг/мл	16,2 (15,7; 18,0)	16,7 (13,8; 18,3)	17,0 (16,0; 19,0)	44,9 (40,0; 47,9) <sup>▲▲**</sup>

▲, ▲▲ – статистически значимые различия после лечения по сравнению с периодом до лечения при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,001$  соответственно; \*, \*\* – статистически значимые различия по сравнению с 1-й группой при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,001$  соответственно.

1-й группе мы не зарегистрировали. При этом выявили значимое и более выраженное снижение уровня ТГ во 2-й группе (на 39,1%) в отличие от 1-й (на 20%).

Пациенты в изучаемых группах стабильно получали антигипертензивную терапию в индивидуально подобранных дозах. Поэтому эффективность лечения у пациентов с МС по показателям САД и ДАД не отличалась между группами. Однако с положительной динамикой массы тела и метаболического профиля пациентов отметили снижение уровня САД и ДАД после лечения как в 1-й группе, так и во 2-й.

После лечения у пациентов с МС и дефицитом витамина D также зафиксировали достоверное изменение медианы показателей системного воспаления (hsCRP, hsФНО-α, ИЛ-6) по сравнению с периодом до лечения. Снижение концентрации hsCRP в 1-й группе пациентов с МС было на 31%, во 2-й – на 70,5%. Показатели системного воспаления в 1-й группе не достигли целевого значения (hsФНО-α – 0–3,22 пг/мл, ИЛ-6 – 0–5,0 пг/мл) в отличие от 2-й группы. Так, снижение концентрации медиаторов системного воспаления (hsФНО-α и ИЛ-6) в 1-й группе соответственно составило 29,2 и 23,1%, а во 2-й – 63,8 и 54,5%. Подобная ситуация наблюдалась в отношении уровня лептина. Так, в 1-й группе у пациентов с МС концентрация лептина снизилась на 23,8%, а во 2-й – на 54,5%. При этом на фоне лечения препаратами мелатонина и колекальциферола во 2-й группе у пациентов с МС отметили восстанов-

ление уровня 25 (ОН) витамина D в сыворотке крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче.

## Обсуждение

В настоящее время показано, что клинически значимое снижение массы тела (на 5% от исходной и более) сопровождается повышением чувствительности тканей к инсулину, улучшением показателей углеводного и липидного обмена, уровня АД. При этом нет жестких клинических рекомендаций по рациональному питанию, чаще рассматривают преимущества и недостатки отдельных видов диет. Но отмечено негативное влияние легкоусвояемых углеводов в модуляции постпрандиальной гликемии [8, 9, 27].

Положительная динамика клинико-лабораторных показателей 1-й группы пациентов с МС и дефицитом витамина D обусловлена как снижением массы тела (на 8%), так и дополнительными плейотропными эффектами метформина (снижение инсулинорезистентности, уменьшение ОТ и массы тела, уровня лептина, ТГ, ХС ЛПНП), которые показаны в ряде исследований [8, 19, 20].

Однако более выраженное изменение медианы в результате проведенной терапии во 2-й группе пациентов с МС, в отличие от 1-й, по ОТ у женщин, ИМТ, индексу инсулинорезистентности, ХС ЛПНП, ТГ, лептину, а также показате-

лям системного воспаления (hsCRP, hsФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) указывает на дополнительные плейотропные эффекты препаратов мелатонина и холекальциферола.

В исследовании Т.Е. Филатовой и соавт. (2017 г.) ежедневный прием препарата холекальциферола (3000–4000 МЕ) у мужчин с ожирением на фоне антигипертензивной терапии являлся эффективным в лечении систолической формы гипертонической болезни, снижении гипергликемии натощак, уменьшении избыточной массы тела [28]. В исследовании Л.В. Янковской и соавт. (2017 г.) прием холекальциферола (2000 МЕ/сут) и диуретика в составе комбинированной антигипертензивной терапии способствовал наибольшему снижению САД и ДАД, положительно влиял на функцию эндотелия у пациентов с АГ и уровень 25(ОН) витамина D в крови [29].

В литературном обзоре М. Navarro-Alarcón и соавт. (2014 г.) говорится о применении мелатонина и его способности улучшать общий метаболический профиль при ожирении и СД 2-го типа [30]. Рассматривается возможность назначения мелатонина в качестве альтернативы обычным лекарственным препаратам, используемым для коррекции

компонентов МС и в ряде других исследований, в том числе и отечественными авторами [10, 24].

Таким образом, коррекция уровня мелатонина и 25 (ОН) витамина D у пациентов с МС дополнительно к стандартной терапии данного синдрома благоприятно влияет на абдоминальное ожирение (ОТ, ИМТ), инсулинорезистентность (НОМА-IR), показатели системного воспаления (hsCRP, hsФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) и липидного обмена (ТГ, ХС ЛПНП).

## Заключение

Лечебно-профилактические мероприятия МС в молодом возрасте являются ключевыми факторами для снижения хронических заболеваний в старости. Для повышения эффективности лечения МС у молодых пациентов с дефицитом витамина D необходимо определять уровень мелатонина (6-сульфатоксимелатонина мочи) и при его снижении проводить как коррекцию мелатонина, так и 25 (ОН) витамина D дополнительно к стандартной терапии данного синдрома.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Учамприна В.А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф. Комплексный подход в лечении метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2014;11(1):32-7 [Uchamprina VA, Romantsova TI, Kalashnikova MF. An integrated approach in the treatment of metabolic syndrome. *Ozhirenie i metabolizm*. 2014;11(1):32-7 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2014132-37
2. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилев М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(5):7-14 [Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Visceral obesity as a global cardiovascular risk factor. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(5):7-14 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-7-14
3. Мамедов М.Н., Корнеева М.Н., Ойноткинова О.Ш. Оценка взаимосвязи риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. *Кардиология*. 2017;57(2):46-51 [Mamedov MN, Korneeva MN, Oinotkinova OSh. Assessment of the relationship between the risk of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Kardiologiya*. 2017;57(2):46-51 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2017.2.46-51
4. Воевода М.И., Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И. и др. Распространенность метаболического синдрома у жителей Новосибирска в возрасте от 25 до 45 лет. *Терапевтический архив*. 2016;88(10):51-6 [Voevoda MI, Kovalkova NA, Ragino YuI, et al. Prevalence of metabolic syndrome in 25-45-year-old Novosibirsk dwellers. *Terapevticheskij arhiv*. 2016;88(10):51-6 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2016881051-56
5. Mbugua SM, Kiman ST, Munyoki G. Metabolic syndrome and its components among university students in Kenya. *BMC Public Health*. 2017;17(1):909. doi: 10.1186/s12889-017-4936-x
6. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Кичигин В.А. и др. Эффективность применения метформина при абдоминальном ожирении. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):80-4 [Mkrtyumyan AM, Markova TN, Kichigin VA, et al. The effectiveness of metformin in abdominal obesity. *Therapeutic Archive*. 2014;86(8):80-4 (In Russ.)].
7. Друк И.В., Нечаева Г.И. Сахарный диабет 2-го типа для кардиологов. Практическое руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2017 [Druk IV, Nechaeva GI. Type 2 diabetes mellitus for cardiologists: A practical guide for physicians. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2017 (In Russ.)].
8. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Влияние на параметры абдоминального ожирения у больных метаболическим синдромом: фокус на приверженность диетическим рекомендациям. *Лечащий врач*. 2010;7:29-34 [Drapkina OM, Korneeva ON, Ivashkin VT. Impact on the parameters of abdominal obesity in patients with metabolic syndrome: focus on adherence to dietary recommendations. *Lechashchij vrach*. 2010;7:29-34 (In Russ.)].
9. Самородская И.В., Болотова Е.В. Питание при ожирении: целевые критерии и мониторинг снижения массы тела. *Терапевтический архив*. 2016;88(10):99-104 [Samorodskaya IV, Bolotova EV. Nutrition in obesity: target criteria and monitoring of weight loss. *Therapeutic Archive*. 2016;88(10):99-104 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688699-104
10. Беленков Ю.Н., Джериева И.С., Рапопорт С.И., Волкова Н.И. Метаболический синдром как результат образа жизни. М.: Медицинское информационное агентство, 2015 [Belenkov YuN, Jerieva IS, Rapoport SI, Volkova NI. Metabolic syndrome as a result of lifestyle. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2015 (In Russ.)].
11. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Дефицит мелатонина как причина гормонально-метаболических нарушений у мужчин. Урология и нефрология. Спецвып. «Мужское здоровье». *Эффективная фармакотерапия*. 2015;27:48-55 [Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu, Vorslov LO, Tishova YuA. Melatonin Deficiency as a Cause of Hormone-Metabolic Disorders in Men. *Urologiya i nefrologiya. Spetsvyup. "Muzhskoe zdorov'e"*. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;27:48-55 (In Russ.)].
12. Коненков В.И., Климонтов В.В., Мичурина С.В. и др. Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения. *Сахарный диабет*. 2013;2:11-6 [Konenkov VI, Klimontov VV, Michurina SV, et al. Melatonin and diabetes: from pathophysiology to the treatment perspectives. *Sakharnyj diabet*. 2013;2:11-6 (In Russ.)].
13. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А. и др. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017;86(2):47-62 [Kodentsova VM, Mendel OI, Khotimchenko SA, et al. The physiological need and effective doses of vitamin D to correct its deficiency. The current state of the problem. *Voprosy pitaniya*. 2017;86(2):47-62 (In Russ.)]. doi: 10.4172/2155-615
14. Алексеева Н.С., Белобородова Е.В. Эффективность лечебных мероприятий при метаболическом синдроме и недостаточности витамина D. *Фарматека*. 2019;26(4):34-8 [Alekseeva NS, Beloborodova EV. Improving the effectiveness of treatment of metabolic syndrome vitamin D deficiency. *Farmateka*. 2019;26(4):34-8 (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateka.2019.4.50-54
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385

16. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А. и др. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение, профилактика», 2015 [Dedov II, Melnichenko GA, Pigarova EA, et al. Clinical recommendations "Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment, prevention", 2015 (In Russ.)].
17. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Профилактическая медицина*. 2010;13(5):27-32 [Consensus of Russian experts on the problem of metabolic syndrome in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prevention and treatment. *Profilakticheskaya meditsina*. 2010;13(5):27-32 (In Russ.)].
18. Молчанов А.Ю., Ивановская М.Л., Рапопорт С.И., Молчанова Е.С. Определение мелатонина в биологических жидкостях. *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2011;6:3-7 [Molchanov AYu, Ivanovskaya ML, Rapoport SI, Molchanova ES. The definition of melatonin in biological fluids. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*. 2011;6:3-7 (In Russ.)].
19. Друк И.В., Ряполова Е.А. Метформин: обновленные рекомендации и плейотропный потенциал. *Терапия*. 2016;2:4(8):44-51 [Druk IV, Ryapolova EA. Metformin: updated guidelines and pleiotropic potential. *Terapiya*. 2016;4(8):44-51 (In Russ.)].
20. Аметов А.С., Кривошеева А.А. Профилактика развития сахарного диабета типа 2. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;4:14-25 [Ametov AS, Krivosheeva AA. Prevention of the development of type 2 diabetes. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2017;4:14-25 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2304-9529-2017-00050
21. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention. *Drugs*. 2015;75(10):1071-94. doi: 10.1007/s40265-015-0416-8
22. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. *Фарматека*. 2015;1:38-45 [Gromova OA, Torshin IYu, Pronin AV. Features of pharmacology of water-soluble form of vitamin D on the basis of micelles. *Farmateka*. 2015;1:38-45 (In Russ.)].
23. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. (Электронная версия) [Register of medicines of Russia. Encyclopedia of drugs. (Electronic version) (In Russ.)]. <https://www.rlsnet.ru>
24. Рапопорт С.И., Молчанов А.Ю., Голиченков В.А. и др. Метаболический синдром и мелатонин. *Клиническая медицина*. 2013;11:8-13 [Raporport SI, Molchanov AYu, Golichenkov VA, et al. Metabolic syndrome and melatonin. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;11:8-13 (In Russ.)].
25. Мендель В.Э., Мендель О.И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике. *Рус. мед. журн.* 2010;6:336-42 [Mendel VE, Mendel OI. Melatonin: role in the body and therapeutic possibilities. Experience in the use of the drug Melaxen in Russian medical practice. *Rus. med. zhurn.* 2010;6:336-42 (In Russ.)].
26. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология*. 2016;2:41-51 [Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, et al. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic insomnia. *Consilium Medicum. Nevrologiya i Revmatologiya*. 2016;2:41-51 (In Russ.)].
27. Демкина А.Е., Бойцов С.А. Жиры и углеводы укорачивают наши жизни? Что говорит исследование PURE? *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):202-6 [Demkina AE, Boytsov SA. Do fats or carbohydrates shorten our lives? What does the PURE study reveal? *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2018;23(6):202-6 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-202-206
28. Филатова Т.Е., Низов А.А., Давыдов В.В. Опыт лечения гипертонической болезни у пациентов мужского пола с ожирением, гипергликемией натощак и дефицитом витамина D. *Российский медико-биологический вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2017;25(1):69-75 [Filatova TE, Nizov AA, Davydov VV. Experience in the treatment of hypertension in male patients with obesity, fasting hyperglycemia and vitamin D deficiency. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestn. im. akad. I.P. Pavlova*. 2017;25(1):69-75 (In Russ.)]. doi: 10.23888/PAV-LOVJ2017169-75
29. Янковская Л.В., Снежицкий В.А., Мамедов М.Н. Влияние приема холекальциферола и диуретиков в составе комбинированной терапии на активность ренина плазмы и функцию эндотелия у лиц с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017;57(8):34-9 [Yankovskaya LV, Snezhitsky VA, Mamedov MN. The effect of receiving cholecalciferol and diuretics in combination therapy on plasma renin activity and endothelial function in people with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2017;57(8):34-9 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2017.8.10015
30. Navarro-Alarcón M, Ruiz-Ojeda FJ, Blanca-Herrera RM, et al. Melatonin and metabolic regulation: a review. *Food Funct*. 2014;5(11):2806-32. doi: 10.1039/c4fo00317a

Поступила 06.05.2019