

Л.И. Дворецкий*, О.В. Ивлева

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

ОЖИРЕНИЕ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТ. ЕЩЕ ОДНА КОМОРБИДНОСТЬ?

Резюме

Железодефицит является одной из коморбидностей у больных ожирением, что позволяет выделять особый фенотип («железодефицитный») ожирения. Имеются убедительные доказательства патогенетической связи между железодефицитом и наличием системного воспаления, ассоциированного с ожирением. Данные о частоте и патогенетическом варианте анемии (железодефицитная или анемия хронических заболеваний) при ожирении неоднозначны. Необходимы дальнейшие исследования ферростатуса у больных с ожирением для решения вопроса о целесообразности и способах коррекции нарушений метаболизма железа, в частности при подготовке пациентов к бариатрическим операциям.

Ключевые слова: ожирение, железодефицит, ферритин, насыщение трансферрина, гепсидин, анемия, бариатрические операции

Abstract

Iron deficiency is one of comorbidity in patients with obesity, which allows you to select a particular phenotype ("iron deficiency") obesity. There is strong evidence of the pathogenetic link between iron deficiency and the presence of systemic inflammation associated with obesity. Data on the frequency and pathogenic form of anemia (iron deficiency or anemia of chronic disease), obesity are not unique. Further research of iron status in obese patients is needed to decide on the feasibility and methods of correction of disorders of iron metabolism, in particular in the preparation of patients for bariatric surgery

Keywords: obesity, iron deficiency, ferritin, transferrin saturation, hepcidin, anemia, bariatric surgery

АХЗ — анемии хронических заболеваний, ГП — гепсидин, ДСПЖ — дисметаболический синдром перегрузки железом, Ж — железо, ЖД — железодефицит, ЖДА — железодефицитная анемия, ИЛ — интерлейкины, ИМТ — индекс массы тела, НТР — насыщение трансферрина, ОЖ — ожирение, ОЖСС — общая железосвязывающая способность, ПНТ — процент насыщения трансферрина, РРТ — растворимые рецепторы трансферрина, СЖ — сывороточное железо, СРБ — С-реактивный белок, ФР — ферритин

Введение

В настоящее время развитие и развивающиеся страны мира охватила настоящая «эпидемия» ожирения (ОЖ) [1, 2, 3]. По данным ВОЗ (2008 год) около 1,4 миллиарда взрослого (старше 20 лет) населения планеты имеет избыточный вес, а около 500 миллионов человек (приблизительно 200 миллионов мужчин и почти 300 миллионов женщин) страдает ОЖ [2, 3, 4]. Термин «морбидное ОЖ» используется в соответствии с рекомендациями ВОЗ при индексе массы тела (ИМТ), превышающего 40 [3, 4]. Морбидное ОЖ является не только проблемой избыточного веса для его носителя, но и ассоциируется с широким клиническим спектром нарушений, имеющих общие патогенетические механизмы, взаимно отягощающих друг друга и нарушающих качество жизни данной категории пациентов. Наиболее хорошо изученными нарушениями, для которых ОЖ является фактором риска, являются заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, артериальная гипертензия), а также гиперурикемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, остеоартроз.

К настоящему времени накапливается все больше данных о связи ОЖ с нарушением метаболизма железа (Ж), в частности с железодефицитом (ЖД). Каждое из этих патологических состояний — как ОЖ, так и ЖД представляют собой серьезную проблему, имеющую не только медицинское, но и социально-экономическое значение в современном обществе.

ЖД является ранней стадией развития манифестной железодефицитной анемии (ЖДА) и формируется в результате постепенного истощения запасов Ж в организме, связанного с различными причинами. По данным ВОЗ, ЖД имеется приблизительно у 4 миллиардов жителей планеты (более 60% населения Земли), а ЖДА диагностируется среди почти 2 миллиардов человек [5, 6]. Если в развитых странах основной причиной ЖД являются хронические кровопотери (главным образом меноррагии у женщин), то в развивающихся странах ЖД носит скорее алиментарный характер вследствие недостаточного содержания в пище железосодержащих продуктов.

Проблема коморбидности ОЖ и ЖД приобретает в последнее время важное значение в связи с высокой

*Контакты. E-mail: dvoretski@mail.ru. Телефон: (916) 676-45-45

распространенностью указанных состояний, кажущихся на первый взгляд «алиментарными антиподами». Так, если ОЖ ассоциируется в большинстве случаев с избыточным потреблением высокоэнергетических пищевых продуктов, то ЖД с точки зрения алиментарного статуса и поведения чаще является одним из проявлений алиментарной недостаточности. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что за последние годы у жителей развивающихся стран, среди которых ранее регистрировалась высокая частота ЖД и ЖДА, наблюдается возрастание случаев избыточного веса и ОЖ. Все чаще встречаются пациенты с т.н. перекрестными синдромами (overlap-syndrom), сочетающими в себе клинические проявления избыточного питания (увеличение ИМТ) и лабораторные признаки алиментарной недостаточности (ЖД) [7, 8, 9]. Что же связывает ОЖ и ЖД? Являются ли эти два состояния простой коморбидностью или между ними имеется некая патогенетическая связь?

Эпидемиология ЖД при ОЖ

Первые сообщения о нарушении показателей обмена Ж у подростков с ОЖ были сделаны более полувека назад. К проведению исследований авторов одного из этих сообщений [10] побудило заинтересовавшее их наблюдение о том, что среди детей и подростков с избыточным весом чаще регистрировались низкие показатели сывороточного железа (СЖ) при нормальном уровне гемоглобина, что практически не встречалось у лиц аналогичного возраста с нормальным весом. Проведенное обследование 355 подростков (11-19 лет) выявило достоверную связь между низкими показателями СЖ и ОЖ. В появившейся спустя год второй публикации [11] были представлены результаты, свидетельствующие о снижении показателей СЖ, процента насыщения трансферрина (ПНТ), содержания гемоглобина в крови и эритроцитах и повышении общей железосвязывающей способности (ОЖСС) у подростков с избыточным весом по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела. При этом достоверно более низкие показатели среди больных с ОЖ касались только СЖ и ПНТ, в то время как различие в показателях гемоглобина, а также ОЖСС было недостоверным в исследованных группах.

Последующие исследования, посвященные изучению обмена Ж при ОЖ стали появляться спустя более 30 лет, лишь в последнюю декаду ХХI века, что, по-видимому, обусловлено значительным увеличением числа лиц с избыточным весом и ОЖ, а также возрастающим интересом к различным аспектам коморбидности при ОЖ. В одной из таких работ была показана высокая частота ЖД (уровень СЖ ниже 8 мкмоль/л) у израильских детей и подростков с избыточным весом или наличием ОЖ [12]. Позже

эти данные были подтверждены американскими исследователями, показавшими, что ЖД у детей с ОЖ встречается в два раза чаще, чем у их сверстников с нормальным весом [13]. Критериями ЖД при этом считали ПНТ, содержание свободного протопорфирина в эритроцитах и уровень ферритина (ФР) в сыворотке. В последующих исследованиях прослеживалась четкая связь между величиной ИМТ и наличием ЖД среди детско-подростковой популяции с избыточным весом в различных географических регионах [14]. Содержания СЖ снижались по мере возрастания жировой массы, а абсорбция Ж из кишечника у детей с ОЖ была снижена [15].

Наряду с публикациями из педиатрических клиник проводились исследования и у взрослых, результаты которых оказались не столь однозначными. Так, у женщин в менопаузе была установлена связь между ИМТ и количеством растворимых рецепторов трансферрина (РРТ) на эритроцитах [16]. Следует подчеркнуть, что оценка количества РРТ является более адекватным показателем ЖД, поскольку не зависит от наличия и активности воспалительного процесса, влияющего на содержание ФР в сыворотке [17, 18]. Еще в одном исследовании у взрослых была установлена корреляция между показателями СЖ и количеством РРТ с одной стороны и ИМТ и величиной жировой массы — с другой [19]. Данные о снижении содержания СЖ и ПНТ были получены при исследовании волонтеров с избыточным весом, причем величина жировой массы оказалась негативным предиктором уровня СЖ [20].

Однако в трех других исследованиях не удалось выявить связи между ОЖ и наличием ЖД [21, 22] или ЖДА [23].

Механизмы нарушения метаболизма Ж при ОЖ

В настоящее время имеется достаточно оснований считать, что наличие у одного и того же больного ОЖ и ЖД не являются случайным сочетанием двух столь распространенных патологических состояний, а имеют общие патогенетические механизмы [24]. Среди возможных механизмов ЖД у лиц с избыточным весом или ОЖ принято рассматривать несколько патогенетических факторов [25].

Во-первых, это алиментарный дефицит в связи с потреблением продуктов с низким содержанием Ж, на что указывалось уже в первых исследованиях по данной проблеме [11]. И хотя имеются противоречивые данные относительно роли режима питания (микроэлементы, продукты, ухудшающие кишечную абсорбцию Ж) в развитии ЖД при ОЖ [20, 26], указанный алиментарный фактор может иметь значение у пациентов развивающихся стран.

Во-вторых, повышенная потребность в Ж у лиц с ОЖ в связи с увеличением массы тела и объема крови [42, 27], что было подтверждено в экспериментальных исследованиях [28].

Кроме того, одним из основных механизмов развития ЖД при ОЖ может быть нарушение абсорбции Ж в тонком кишечнике. С помощью использования радиоизотопных методов было показано снижение абсорбции Ж из железосодержащих лекарственных препаратов с наличием аскорбиновой кислоты или без нее у фертильных женщин и детей с ОЖ по сравнению с лицами с нормальным весом или его умеренным увеличением [29, 30]. Полученные результаты позволили считать, что одним из механизмов ЖД при ОЖ является снижение абсорбции Ж энтероцитами.

За последнее время укрепилась «воспалительная концепция» ЖД, ассоциированного с ОЖ [31]. С современных позиций, ОЖ само по себе принято рассматривать как воспалительный процесс, развивающийся в результате липолиза и связанным с ним разрушением нейронных, гормональных связей между адипоцитами с последующей активной секрецией жировой тканью около 50 протеинов, объединяемых в группу т.н. адипокинов [32, 33, 34, 35]. Многие из адипокинов (адипонектин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), моноцитохемоаттрактивный протеин-1, фактор угнетения миграции макрофагов, эндотелиальный фактор роста и др.) связаны с воспалительной реакцией [32]. Концепцию системного воспаления при ОЖ подтверждают данные об инфильтрации макрофагами жировой ткани [36], повышении содержания в плазме у больных с ОЖ таких «островоспалительных» белков, как СРБ [37], ИЛ-6 [38], ФНО- α [39], ингибитор активатора фибриногена-1 [40]. О патогенетической роли воспаления в развитии ЖД у взрослых и детей с ОЖ свидетельствуют результаты одного мексиканского исследования [41]. Под наблюдением находилось 1 174 детей в возрасте 5–12 лет и 621 небеременная женщина (возраст 18–50 лет). ОЖ было диагностировано среди детей и взрослых женщин в 25,3% и 3,5 % случаев соответственно. Несмотря на одинаковое потребление Ж с пищей содержание СЖ у женщин с ОЖ было значительно ниже, чем у лиц с нормальным весом ($62,6 \pm 29,5$ и $72,4 \pm 34,6$ $\mu\text{g/dL}$; $P = 0,014$), а средний показатель ОЖСС у детей с ОЖ превышал таковой в группе с нормальным весом (399 ± 51 и 360 ± 48 $\mu\text{g/dL}$; $P < 0,001$). Концентрация СРБ у женщин и детей при наличии ОЖ превышала в 4 раза показатели в контрольной группе ($P < 0,05$). Авторы подчеркивают, что СРБ является предиктором наличия ЖД при ОЖ независимо от показателя ИМТ.

В свете укрепившейся концепции системного воспаления при наличии ОЖ были проведены исследования с акцентом на патогенетическую роль гепси-

дина (ГП), синтезируемого печенью и являющегося ключевым медиатором анемии при воспалении. Интерес к ГП подкреплялся еще и тем, что, данный протеин, как было показано, синтезируется не только в печени, но и клетками жировой ткани, а у больных с ОЖ обнаружено увеличение экспрессии РНК мессенджера ГП [42]. Повышенная продукция при ОЖ провоспалительных цитокинов (лептин, ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ) стимулируют синтез ГП клетками печени и жировой ткани [42, 43].

Поскольку ГП является главным регулятором абсорбции Ж в кишечнике, представляют интерес исследования о роли ГП в регуляции гомеостаза Ж у лиц с избыточным весом и ОЖ. Так, у больных с выраженным ОЖ было выявлено повышение уровня ГП как при наличии анемии, так и без нее [42, 44, 45]. Повышенная продукция ГП приводит к нарушению абсорбции пищевого Ж за счет снижения экспрессии дуоденального феропортина — основного транспортера Ж в энтероцит. По мере увеличения массы жировой ткани вклад продуцируемого ею ГП в указанные процессы может возрастать, хотя содержание ГП в жировой ткани незначительно по сравнению с печенью и патогенетическое значение «жирового ГП» в процессах гомеостаза Ж остается окончательно недоказанной [46]. Вполне вероятно, что цитокины жировой ткани (ИЛ-1 и ИЛ-6) являются индукторами экспрессии ГП в печени при ОЖ [47]. Эти предположения подтверждаются данными об улучшении показателей обмена Ж и снижении сыровоточного ГП у больных при уменьшении массы жировой ткани после бариатрических операций [48].

Помимо роли ГП нарушение абсорбции Ж при ОЖ может реализовываться другими негепсидинопосредованными механизмами, что было показано в экспериментальных исследованиях на млекопитающих при вскармливании их продуктами, богатыми жиром [49]. На абсорбцию Ж может влиять также и медь, снижение количества которой уменьшает активность фероксидазы, необходимой для транспорта Ж из энтероцитов, гепатоцитов и макрофагов [50].

При обсуждении вопроса о нарушении метаболизма Ж у больных с ОЖ уместно привести данные о повышении содержания ФР, железосодержащего протеина, отражающего запасы Ж в организме, у больных с неалкогольным жировым гепатозом и метаболическим синдромом [24, 51]. Именно тогда появился термин «дисметаболический синдром перегрузки железом» (ДСПЖ), характеризующийся повышением концентрации ФР в крови при нормальном или умеренном повышении ПНТ. Повышение уровня ГП было выявлено не только у лиц с наличием ОЖ, но и при ДСПЖ [52, 53], что может влиять на абсорбцию Ж у данной категории пациентов. Действительно, по данным радиоизотопного исследования с меченым Ж, у больных с ДСПЖ было выявлено

снижение абсорбции Ж, причем отмечалась обратная корреляция между кишечной абсорбцией Ж и уровнем ГП [54]. Полученные данные о снижении абсорбции Ж и повышении уровня ГП среди двух исследованных групп пациентов позволили высказать предположение, что эти ситуации представляют собой различные проявления одного и того же патофизиологического процесса [55]. Это позволяет выделять особый «железодефицитный фенотип» ОЖ [56], который может характеризоваться как признаками ЖД, так и ДСПЖ. Характер клинико-лабораторных проявлений данного фенотипа будет определяться балансом особенностей факторов риска (рис. 1)



Рисунок 1. Факторы риска, определяющие манифестацию «железодефицитного фенотипа» ОЖ [56]

Патогенетический вариант анемии при ОЖ — ЖДА или АХЗ?

Остается окончательно неясным, является ли снижение СЖ и повышение ФР при ОЖ проявлением «функционального» ЖД или ОЖ само по себе оказывается фактором развития истинного ЖД [57]?

Имеющиеся в настоящее время данные о нарушении метаболизма Ж у больных с избыточным весом и ОЖ позволяют высказать некоторые предположения о патогенетических механизмах. Согласно большинству исследователей, не вызывает сомнения факт наличия воспаления, ассоциированного с ОЖ. С учетом этого есть основания расценивать такие изменения метаболизма Ж как снижение показателей СЖ, НТР и повышение концентрации ФР в крови у больных ОЖ как результат воспаления. Это подтверждается повышением СРБ и других острофазовых белков у данной категории пациентов. Следует подчеркнуть, что обозначение ситуации как ЖД при снижении СЖ и НТР нуждается в комментариях, поскольку не совсем отражают сущность данной ситуации. Дело в том, что при любом воспалении

повышается синтез ГП, который уменьшает абсорбцию Ж в кишечнике и вызывает секвестрацию Ж в макрофагах. При этом происходит некое перераспределение Ж, которое поступает не на нужды синтеза гемоглобина, а участвует в активизации клеток на фоне воспаления. С учетом этого более оправдано было бы расценивать снижение СЖ как «относительный дефицит Ж» т.е. то состояние, которое имеет место при т.н. «воспалительных анемиях» или «анемиях хронических заболеваний» (более принятое обозначение). К тому же повышение концентрации ФР в сыворотке у больных ОЖ также не дает оснований расценивать ситуацию как абсолютный ЖД. Кстати, препараты Ж, назначаемые детям с ОЖ по поводу ЖДА оказываются менее эффективными [45], как это имеет место и при АХЗ.

Особенностью нарушений метаболизма Ж у больных с ОЖ, при наличии которых следовало бы ожидать развитие «анемии воспаления» (АХЗ), являются сохранные показатели гемоглобина, не отличающиеся от таковых у лиц с нормальным весом (57See comment in PubMed Commons below). Так, если показатели СЖ, НТР и ФР зависели от величины ИМТ, то подобной зависимости между уровнем гемоглобина и ИМТ не выявлялось. При исследовании женщин Египта, Перу и Мексики не было отмечено преобладания анемии у женщин с наличием ОЖ (ИМТ более 25 кг/м²) по сравнению с лицами с нормальным весом (28%, 31%, 23% соответственно), причем у египетских женщин с наличием ОЖ анемия встречалась даже реже [23]. Аналогичные данные о том, что анемия при наличии ОЖ встречается реже, чем у лиц с нормальным весом были получены при обследовании колумбийских женщин фертильного возраста с избыточным весом и ОЖ [58]. А у их континентальных соседей, чилийских женщин с наличием ОЖ, показатели гемоглобина были даже выше по сравнению с женщинами, имеющими нормальный ИМТ или избыточный вес [30]. С другой стороны, у иранских студенток анемия при наличии ЖД встречалась чаще среди лиц с избыточным весом и, кроме того, была выявлена обратная связь между концентрацией ФР в сыворотке и ИМТ [59]. Однако при этом нельзя исключить абсолютный ЖД с развитием ЖДА вследствие других причин.

Представляют интерес данные метаанализа, охватывающего 25 исследований о состоянии обмена Ж у взрослых лиц с ОЖ (ИМТ ≥ 30 кг/м²). 15 сообщений касались пациентов-кандидатов для бариатрических операций (оперативные вмешательства с целью снижения веса). Из 10-ти исследований, в которых имелись группы сравнения больных с нормальным весом в 7-ми у лиц с наличием ОЖ была выше концентрация гемоглобина, в 6-ти — значительное повышение содержания ФР, в 4-х — значительное снижение ПНТ. По мере увеличения ИМТ отмечалось снижение содержания СЖ и ПНТ. Ввиду недо-

статочного материала исследований не представлялось возможным сделать заключение относительно различия в количестве РРТ, ГП и СРБ. Тем не менее, выявленные изменения показателей содержания ФР и ПНТ позволяют считать их отражением воспаления, ассоциированного с ОЖ [60]. Высказываются предположения, что сохранение нормальных показателей гемоглобина при имеющемся ЖД у больных с ОЖ может быть связано с наличием у них часто встречающегося ночного апноэ, хронической гипок-

Таблица 1. Основные признаки ЖДА и АХЗ

Признаки	ЖДА	АХЗ
Механизм анемии	Дефицит железа	Воспаление
Факторы риска развития анемии	Хронические кровопотери, нарушение всасывания алиментарный фактор,	Хроническое воспаление
Характер анемии	Гипохромная	Нормо- и гипохромная
Сывороточное железо	Снижено	Норма или снижено
Ферритин	Снижен	Часто повышен
Рецепторы к трансферрину	Повышено	Снижено
Процент насыщения трансферрина	Снижен	Норма или повышен
ОЖСС	Повышена	Норма
Гепсидин	Норма	Повышен
Лечение	Препараты железа	Препараты эритропоэтина

сии, приемом препаратов, стимулирующих эритропоэз (витамин В-12). В случаях же развития анемии у больных ОЖ в результате континуума ОЖ — ЖД, патогенетический вариант анемии у данной категории пациентов остается окончательно неясным — идет ли речь об истинной ЖДА или о т.н. «анемии хронических заболеваний», связанной с перераспределением Ж вследствие наличия воспаления, т.е. об АХЗ? Необходимо иметь в виду, что ГП, а также сами провоспалительные цитокины без посредничества ГП нарушают ответ эритроидных клеток на эритропоэтин, как это имеет место при АХЗ, и таким образом, вносят дополнительный вклад в развитие анемии при ОЖ [61, 62, 63]. Основные признаки ЖДА и АХЗ представлены в таблице 1.

На рис. 2 представлены основные механизмы нарушения гомеостаза Ж у больных ОЖ.

Клиническое значение нарушений обмена Ж при ОЖ (коморбидности ЖД и ОЖ)

ЖД и ЖДА у больных с ОЖ приводят к снижению двигательной активности, что, в свою очередь, может способствовать дальнейшему увеличению веса [64]. Кроме того, ЖД может нарушать митохондриальную активность дыхательных ферментов, ограничивая физическую активность и увеличивая инсулинорезистентность [65]. В то же время коррекция ЖД способствует наряду со снижением веса улучшению и метаболических нарушений [66].

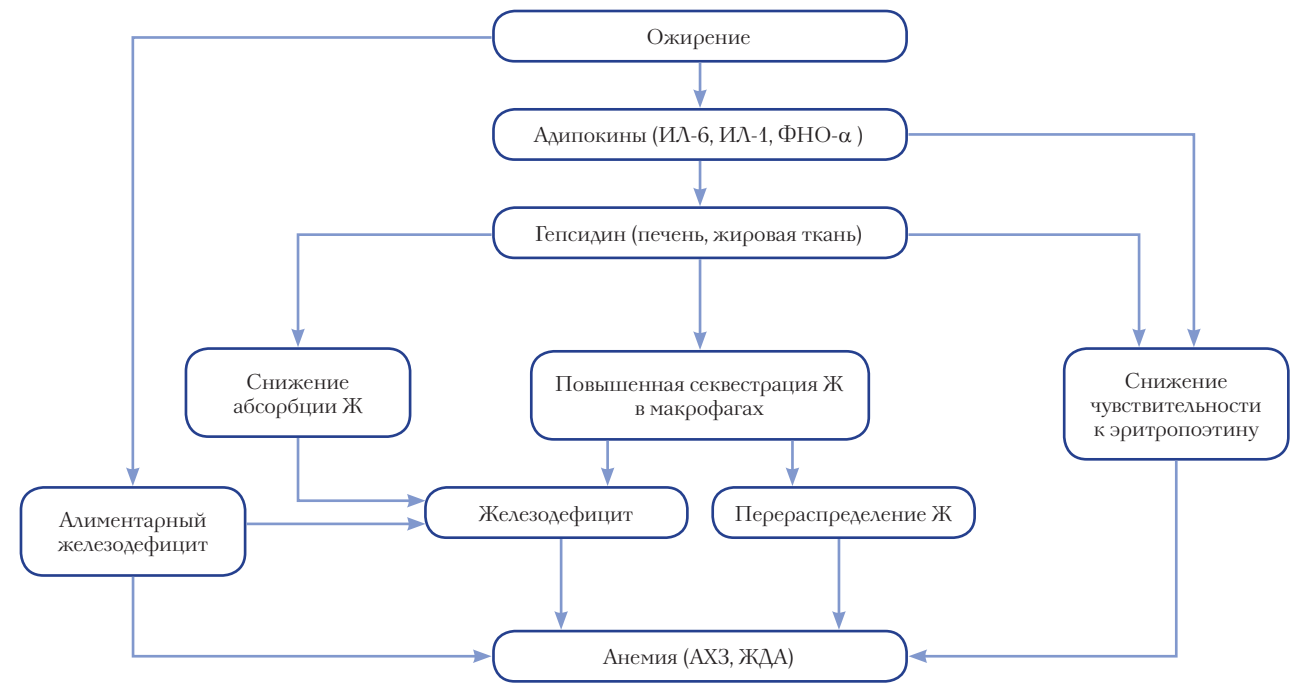


Рисунок 2. Основные патогенетические механизмы нарушения гомеостаза Ж при ОЖ

Важное клиническое значение приобретает нарушение обмена Ж при ОЖ с учетом широкого использования бариатрических операций у больных морбидным ОЖ. Известно, что ЖД и снижение содержания ФР, не обусловленные наличием сопутствующей патологии (хронические кровопотери, алиментарный дефицит и др.) могут являться дополнительными факторами риска развития анемии после бариатрических операций. Поэтому, есть основания считать, что у «бариатрических пациентов» с ОЖ имеется высокий риск ЖД перед предстоящей операцией. ЖД и низкий уровень ФР у больных с ОЖ могут быть факторами риска развития послеоперационных осложнений, на что было обращено внимание в ранних исследованиях. Так, низкое содержание ФР перед хирургическим вмешательством ассоциировалось с более высокой частотой осложнений после абдоминальных операций [67]. Однако парентеральное введение препаратов Ж в предоперационном периоде не снижало потребности в трансфузиях эритроцитов после операции у больных колоректальным раком [68, 69].

Исследования метаболизма Ж у лиц с избыточным весом, являющихся кандидатами на бариатрические операции, показали, что у 30-40% пациентов выявляется снижение уровня СЖ, а у 6-9% — снижение показателей ФР [70, 71, 72].

Мальабсорбтивные бариатрические операции могут усугублять имеющийся до операции ЖД, поскольку данный вид хирургической коррекции ОЖ сам по себе может приводить к развитию ЖД и ЖДА вследствие значительного уменьшения плацдарма абсорбции Ж [73, 74]. По нашим данным, у пациентов с факторами риска фиксировались достоверное более низкие показатели гемоглобина, начиная с 6 месяца после операции билиопанкреатического шунтирования ($126,17 \pm 10,43$ г/л и $137,53 \pm 18,55$ г/л, $p=0,02$), причем с течением времени разница в средних значениях гемоглобина возрастала ($110,33 \pm 17,35$ г/л и $125,59 \pm 16,39$ г/л, $p=0,003$ через 36 месяцев после операции). Подобная тенденция отмечалась также для СЖ и ФР. Более низкий уровень ФР у пациентов с факторами риска отмечался, начиная с 6 месяца, а СЖ — с 9 месяца после операции. Приведенные данные свидетельствуют о важности дополнительных факторов риска в развитии ЖДА после бариатрической операции. Можно предполагать, что у вышеуказанных пациентов с хроническими кровопотерями и другими факторами риска ЖДА имел место латентный дефицит Ж, который фактически является предстадией манифестной ЖДА. Операция билиопанкреатического шунтирования, приводящая к уменьшению поверхности всасывания алиментарного Ж, явилась дополнительным фактором, способствующим еще большему истощению запасов железа в виде ФР и трансформации латентного ЖД в манифестную ЖДА. Так, при динамическом исследовании

содержания СЖ и ФР отмечено прогрессивное снижение этих показателей с течением времени для всех больных. В среднем содержание СЖ снизилось на 32,99% от исходного ($18,01 \pm 4,94$ мкмоль/л исходно и $12,70 \pm 5,48$ мкмоль/л через 36 месяцев, $p=0,000008$), а ФР на 40,86 % ($101,34 \pm 54,03$ мкг/л исходно и $59,93 \pm 48,3$ мкг/л через 36 месяцев после операции ($p=0,00000003$) [75].

Таким образом, нарушение гомеостаза Ж является одной из коморбидностей у больных ОЖ, что позволяет выделять особый «железодефицитный фенотип» ОЖ, который может характеризоваться как признаками ЖД, так и дисметаболическим синдромом перегрузки железом. Несмотря на имеющиеся убедительные доказательства о патогенетической связи между ЖД и наличием системного воспаления при ОЖ, необходимы дальнейшие исследования по данной проблеме. Важное значение приобретает оценка ферростатуса у больных ОЖ для решения вопроса о целесообразности и способах коррекции нарушений метаболизма Ж при ОЖ, в частности при подготовке пациентов к бариатрическим операциям.

A

Список литературы:

1. Finucane M. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011; 377: 557-567.
2. World Health Organization (WHO), available at: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity>.
3. World Health Organization (WHO), Fact Sheet No.311 (May 2012) available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
4. Frühbeck G., Toplak H., Woodward E. et al. Obesity: The gateway to ill health — an EASO Position Statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*. 2013; 6: 117-120.
5. WHO: The world health report 2002 — Reducing Risks, Promoting Healthy Life.
6. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005.
7. Mendez M.A., Monteiro C.A., Popkin B.M. Overweight exceeds underweight among women in most developing countries. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 714–721
8. Lee J., Houser R.F., Must A. et al. Socioeconomic disparities and the familial coexistence of child stunting and maternal overweight in Guatemala. *Econ Hum Biol*. 2012; 10: 232–241.
9. Doak C.M., Adair L.S., Monteiro C., Popkin B.M. Overweight and underweight coexist within households in Brazil, China and Russia. *J Nutr*. 2000; 130: 2965–2971.
10. Wenzel B.J., Stults H.B., Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet*. 1962; 280: 327–328
11. Seltzer C.C., Mayer J. Serum Iron and Iron-Binding Capacity in Adolescents. II. Comparison of Obese and Nonobese Subjects. *Am J Clin Nutr*. 1963; 13 (6): 354–361.
12. Pinhas-Hamiel O., Newfield R.S., Koren I. et al. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab. Disord*. 2003; 27: 416–418.

13. Nead K.G., Halterman J.S., Kaczorowski J.M. et al. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics*. 2004; 114: 104–108.
14. Tussing-Humphreys L.M., Liang H., Nemeth E. et al. Excess adiposity, inflammation, and iron-deficiency in female adolescents. *J. Am. Diet. Assoc.* 2009; 109: 297–302.
15. Sanad M., Osman M., Gharib A. Obesity modulate serum hepcidin and treatment outcome of iron deficiency anemia in children: A case control study. *Ital. J. Pediatr.* 2011; 37: 34.
16. Lecube A., Carrera A., Losada E. et al. Iron deficiency in obese post-menopausal women. *Obesity*. 2006; 14: 1724–1730.
17. O'Broin B., Kelleher B., Balfe A., McMahon C. Evaluation of serum transferrin receptor assay in a centralized iron screening service. *Clin Lab Haem.* 2005; 27: 190–194.
18. Wish B. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1 (Suppl): 54–58.
19. Yanoff L.B., Menzie C.M., Denkinger B. et al. Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31: 1412–1419.
20. Menzie C.M., Yanoff L.B., Oenkinger B.I. et al. Obesity-related hypoferrremia is not explained by differences in reported intake of heme and nonheme iron or intake of dietary factors that can affect iron absorption. *J Am Diet Assoc*. 2008; 108: 145–148.
21. Karl J.P., Lieberman H.R., Cable S.J. et al. Poor iron status is not associated with overweight or overfat in non-obese pre-menopausal women. *J Am Coll Nutr*. 2009; 28: 37–42.
22. Fanou-Fogny N., Saronga N.J., Koreissi Y. et al. Weight status and iron deficiency among urban Malian women of reproductive age. *Br J Nutr*. 2011; 105: 574–579.
23. Eckhardt C.L., Torheim L.E., Monterrubio E. et al. The overlap of overweight and anaemia among women in three countries undergoing the nutrition transition. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62: 238–46.
24. Datz C., Felder T.K., Niederseer D., Aigner E. Iron homeostasis in the metabolic syndrome. *Eur. J. Clin. Investig.* 2013; 43: 215–224.
25. Nikonorova A.A., Skalnayab M.G., Tinkova A. et al. Mutual interaction between iron homeostasis and obesity pathogenesis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015; 30: 207–214.
26. Hassapidou M., Fotiadou E., Maglara E. et al. Energy intake: diet composition, energy expenditure, and body fatness of adolescents in northern Greece. *Obesity* 2006; 14 (5): 855–862.
27. Newman B.H. Vasovagal reaction rates and body weight: findings in high- and low-risk populations. *Transfusion*. 2003; 43: 1084–1088.
28. Bertinato J., Aroche C., Plouffe L.J. et al. Diet-induced obese rats have higher iron requirements and are more vulnerable to iron deficiency. *Eur J Nutr*. 2013; 53 (3): 885–889.
29. Zimmermann M.B., Zeder C., Muthayya S. et al. Adiposity in women and children from transition countries predicts decreased iron absorption, iron deficiency and a reduced response to iron fortification. *Int. J. Obes*. 2008; 32: 1098–1104.
30. Mujica-Coopmana M. F., Britoa A., López de Romaña D. et al. Body mass index, iron absorption and iron status in childbearing age women. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2015; 30: 215–219.
31. Yanoff L.B., Menzie C.M., Denkinger B. et al. Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31: 1412–1419.
32. Day C.P. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 2006; 130: 207–210.
33. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand*. 2005; 184: 285–293.
34. Trayhurn P., Wood I.S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans*. 2005; 33: 1078–1081.
35. Greenberg A.S., Obin M.S.. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83: 461S–465S.
36. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112: 1796–1808.
37. Yudkin J.S., Stehouwer C.D., Emeis J.J., Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 972–978.
38. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A. et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 4196–4200.
39. Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis KP. TNF- α and obesity. *Curr Dir Autoimmun*. 2010; 11: 145–56.
40. Alessi MC, Bastelica D, Morange P et al. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor- β 1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes* 2000; 49: 1374–1380.
41. Lopez A.C., Osendarp S.J.M., Boonstra A.M. et al. Sharply higher rates of iron deficiency in obese Mexican women and children are predicted by obesity-related inflammation rather than by differences in dietary iron intake. *Am J Clin Nutr* May. 2011; 93(5): 975–983.
42. Bekri S., Gual P., Anty R. et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006; 131: 788–796.
43. Nemeth E.R., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004; 113: 1271–1276.
44. del Giudice E.M., Santoro N., Amato A. et al. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009; 94: 5102–5107.
45. Aeberli I., Hurrell R.F., Zimmermann M.B. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *Int. J. Obes*. 2009; 33: 1111–1117.
46. Tussing-Humphreys L., Frayn K.N., Smith S.R. et al. Subcutaneous adipose tissue from obese and lean adults does not release hepcidin *in vivo*. *Sci. World J*. 2011; 11: 2197–2206.
47. Ganz T., Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin. Hematol*. 2009; 46: 387–393.
48. Tussing-Humphreys L.M., Nemeth E., Fantuzzi G. et al. Decreased serum hepcidin and improved functional iron status 6 months after restrictive bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18: 2010–2016.
49. Sonnweber T., Röss C., Nairz M. et al. High-fat diet causes iron deficiency via hepcidin-independent reduction of duodenal iron absorption. *J. Nutr. Biochem*. 2012; 23: 1600–1608.
50. Aigner E., Theurl I., Haufe H. et al. Copper availability contributes to iron perturbations in human nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2008; 135: 680–688.
51. Dongiovanni P., Fracanzani A.L., Fargion S., Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target. *J. Hepatol*. 2011; 55: 920–932.
52. Aigner E., Theurl I., Theurl M. et al. Pathways underlying iron accumulation in human nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008; 87: 1374–1383.

53. Barisani D., Pelucchi S., Mariani R. et al. Hepcidin and iron-related gene expression in subjects with dysmetabolic hepatic iron overload. *J. Hepatol.* 2008; 49: 123–133.

54. Ruivard M., Laine F., Ganz T. et al. Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin. *J. Hepatol.* 2009; 50: 1219–1225.

55. Ruivard M., Laine F., Ganz T. et al. Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin. *J. Hepatol.* 2009; 50: 1219–1225.

56. Aigner E., Feldman A., Datz C. Obesity as an Emerging Risk Factor for Iron Deficiency. *Nutrients.* 2014; 6(9): 3587–3600.

57. Ausk K.J., Ioannou G.N. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16: 2356–2361.

58. Kordas K., Centeno Y. Z., Pachón H. et al. Being Overweight or Obese Is Associated with Lower Prevalence of Anemia among Colombian Women of Reproductive Age. *J. Nutr.* 2013; 143(2): 175–181.

59. Eftekhari M., Mozaffari-Khosravi H., Shidfar F. The relationship between BMI and iron status in iron-deficient adolescent Iranian girls. *Public Health Nutr.* 2009; 12: 2377–2381.

60. Cheng H.L., Bryant C., Cook R. et al. The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: A systematic review. *Obes. Rev.* 2012; 13: 150–161.

61. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annu Rev Nutr.* 2010; 30: 105–122.

62. Tussing-Humphreys L., Pustacioglu C., Nemeth E., Braunschweig C. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: introducing hepcidin. *Jour of Acad of Nutr and Diet.* 2012; 112: 391–400.

63. Nairz M., Haschka D., Demetz E., Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection. *Front Pharmacol.* 2014;5: 152.

64. Munoz M., Botella-Romero F., Gomez-Ramirez S. et al. Iron deficiency and anaemia in bariatric surgical patients: Causes, diagnosis and proper management. *Nutr. Hosp.* 2009; 24: 640–654.

65. Manios Y., Moschonis G., Chrousos G.P. et al. The double burden of obesity and iron deficiency on children and adolescents in greece: The healthy growth study. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2013; 26: 470–478.

66. Aktas G., Alcelik A., Yalcin A. et al. Treatment of iron deficiency anemia induces weight loss and improves metabolic parameters. *Clin. Ter.* 2014; 165: e87–e89.

67. Harju E. Empty iron stores as a significant risk factor in abdominal surgery. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 1988; 12: 282–285.

68. Hallet J., Hanif A., Callum J. et al. The impact of perioperative iron on the use of red blood cell transfusions in gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev.* 2014 Oct;28(4):205–211.

69. Shander A., Van Aken H., Colomina M.J. et al. Patient blood management in europe. *Br. J. Anaesth.* 2012; 109: 55–68.

70. Flancbaum L., Belsley S., Drake V. et al. Preoperative nutritional status of patients undergoing roux-en-y gastric bypass for morbid obesity. *J. Gastrointest. Surg.* 2006; 10: 1033–1037.

71. Damms-Machado A., Friedrich A., Kramer K.M. et al. Pre- and postoperative nutritional deficiencies in obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes. Surg.* 2012; 22: 881–889.

72. Ernst B., Thurnheer M., Schmid S.M. et al. Evidence for the necessity to systematically assess micronutrient status prior to bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2009; 19: 66–73.

73. Marambio A., Watkins G., Castro F. et al. Changes in iron transporter divalent metal transporter 1 in proximal jejunum after gastric bypass. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 6534–6540.

74. Ruz M., Carrasco F., Rojas P. et al. Heme- and nonheme-iron absorption and iron status 12 mo after sleeve gastrectomy and roux-en-y gastric bypass in morbidly obese women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 96: 810–817.

75. Дворецкий Л.И., Юшков Ю.И., Ивлева О.В. и др. Анемический синдром у больных после билиопанкреатического шунтирования. *Российские медицинские вести.* 2014; 4: 48–57.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Основные виды витаминной и микроэлементной недостаточности после бариатрических операций у пациентов с морбидным ожирением и способы их профилактики и лечения.
(Лечение морбидного ожирения у взрослых. Национальные клинические рекомендации. 2011)

Вещество	Симптомы дефицита	Профилактика и терапия
Всем пациентам пожизненно назначаются поливитамины с минералами ежедневно (1 - 2 приема) плюс:		
Кальций	Гипокальциемия, остеопороз, вторичный гиперпаратиреоз, остеомалация, переломы, нефролитиаз	1500-1800 мг элементарного Са в сутки
Витамин D		Витамин D не менее 1000 МЕ в сутки
По показаниям (при выявлении клинических и лабораторных симптомов) назначаются:		
Тиамин (витамин В ₁)	Болезнь бери-бери: тошнота, рвота, запоры, кардиомиопатия с сердечной недостаточностью, энцефалопатия Вернике-Корсакова	Парентерально в дозе 100 мг/сутки в течение 7-14 дней, далее или ежедневно внутрь по 10 мг
Витамин В ₁₂	Анемия, полинейропатия	≥350 мкг/сутки внутрь, или 1000 мкг/месяц в/м, или 3000 мкг каждые 6 месяцев в/м
Фолиевая кислота	Анемия, врожденные пороки развития	Женщинам детородного возраста внутрь ежедневно 400-1000 мкг/сутки
Железо	Анемия	Внутрь ежедневно (65-80 мг/сутки) или в/м по схеме
Цинк	Изменения кожи и ногтей, алопеция	Внутрь ежедневно или через день в составе поливитаминных комплексов
Медь	Анемия, нейтропения, нейропатия	
Селен	Кардиомиопатия	
Витамины А, Е, К	Нарушения зрения, свертывания крови	Внутрь ежедневно или в/м по схеме
Белок	Выпадение волос, отеки	60-120 г в сутки с пищей*

* После рестриктивных операций обеспечить такое суточное поступление белка с пищей непросто и требует активного консультирования диетолога.

16