

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

Петунина Н.А., Тельнова М.Э.



ОЖИРЕНИЕ — неинфекционная эпидемия XXI века

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ
МОСКВА 2020

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования

Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

Петунина Н.А., Тельнова М.Э.

Ожирение – неинфекционная эпидемия XXI века

Учебное пособие

МОСКВА 2020

УДК 616.39-008.9-07-08(075.9)

ББК 54.152.11-4-5я77

ПЗ1

Петунина Нина Александровна.

Ожирение – неинфекционная эпидемия XXI века : учебное пособие / Петунина Н.А., Тельнова М.Э.; Федеральное гос. автономное образовательное учреждение высш. образования Первый Московский гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова М-ва здравоохранения Российской Федерации Сеченовский Ун-т). – М.: Прима Принт, 2019. – 72 с., ил.: табл. – ISBN 978-5-6042241-3-7.

I. Тельнова Милена Эдуардовна.

Авторы:

Петунина Нина Александровна, член-корр. РАН, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

УДК 616.39-008.9-07-08(075.9)

ББК 54.152.11-4-5я77

ISBN 978-5-6042241-3-7

© Коллектив авторов, 2020 г.

Сдано в набор 12.12.2019

Подписано в печать 27.01.2020

Формат А5. Бумага мелованная, 115 г/м²

Гарнитура Муриад Pro. Печать офсетная

Тираж 7000 экз. Заказ ДФЗ02

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения	4
Введение	5
Классификация ожирения	7
Клиника.....	11
Диагностика.....	20
Дифференциальная диагностика	24
Физические нагрузки	35
Диетотерапия.....	37
Возможности медикаментозного лечения ожирения	54
Хирургическое лечение ожирения.....	65
Заключение	67
Список рекомендованной литературы.....	68

СОКРАЩЕНИЯ

25(ОН)D	– 25-гидрокси-витамин D
HbA1c	– гликированный гемоглобин
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АКТК	– адренокортикотропный гормон
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	– аспарагинаминотрансфераза
БПШ	– билиопанкреатическое шунтирование
ВГПТ	– вторичный гиперпаратиреоз
ГГТ	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГПП-1	– глюкагоноподобный пептид-1
ГСПГ	– глобулин, связывающий половые гормоны
ГШ	– гастрощунтирование
ЖКБ	– желчнокаменная болезнь
ИМТ	– индекс массы тела
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КФК	– креатининфосфокиназа
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
МО	– морбидное ожирение
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
ОГТТ	– оральный глюкозотолерантный тест
ОХС	– общий холестерин
ПТГ	– паратиреоидный гормон
СД	– сахарный диабет
СПЯ	– синдром поликистозных яичников
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	– электрокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – широко распространенное заболевание, характеризующееся избыточным отложением жира в организме.

В последнее время значительно повысился интерес к изучению данной проблемы, привлекающей внимание эндокринологов, диетологов, кардиологов, гастроэнтерологов, терапевтов, хирургов и представителей других медицинских специальностей. Ожирением страдают люди всех возрастов, в том числе и дети.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. около 41 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес или ожирение. Избыточный вес и ожирение, ранее считавшиеся характерными для стран с высоким уровнем дохода, теперь становятся все более распространенными в странах с низким и средним уровнем дохода, особенно в городах. В Африке с 2000 г. число детей в возрасте до 5 лет, страдающих ожирением, выросло почти на 50%. В 2016 г. почти половина детей в возрасте до 5 лет с избыточным весом или ожирением проживала в Азии.

В 2016 г. 340 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет страдали избыточным весом или ожирением. Распространенность избыточного веса и ожирения среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет резко возросла всего лишь с 4% в 1975 г. до немногим более 18% в 2016 г. Этот рост в равной степени распределен среди детей и подростков обоих полов: в 2016 г. избыточным весом страдали 18% девочек и 19% мальчиков.

Существуют данные, что распространенность ожирения уже достигла масштабов эпидемии в западных странах.

В 2017 г. число россиян с диагностированным ожирением достигло 2 млн, или 1,3% от населения страны.

В то же время, по эпидемиологическим прогнозам ВОЗ, к 2030 г. ожирением будут страдать 33% мужчин и 26% женщин.

Учитывая то, что и в нашей стране отмечается тенденция к росту как избыточной массы тела, так и ожирения, профилактика ожире-

ния необходима стратегически, а лечение пациентов с ожирением должно стать одной из приоритетных задач.

Следует обратить внимание на то, что ожирение с манифестацией в детском возрасте может повлечь за собой как краткосрочные, так и долгосрочные неблагоприятные последствия для физического и психосоциального здоровья, и во многом является фактором риска для развития целого ряда заболеваний и проблем.

Установлено, что избыточной массе тела и ожирению сопутствует целый ряд тяжелых заболеваний: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ряд опухолей. Избыточный вес способствует развитию инсулинорезистентности. В то же время длительная и стойкая инсулинорезистентность может предшествовать клиническому проявлению сахарного диабета 2-го типа. Избыток веса также сопровождается увеличением уровня общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Вместе с тем ожирению часто сопутствуют обструктивное апноэ во сне, артрозы, повышается частота случаев рака толстого кишечника и желчного пузыря.

Вместе с тем достаточно высока среди взрослого населения распространенность и метаболического синдрома, одним из критериев которого является ожирение.

Необходимо иметь в виду, что растущая заболеваемость населения не только увеличивает расходы на медицинскую помощь, но и приводит к сокращению продолжительности и ухудшению качества жизни людей. Ожирение все больше рассматривается как социально значимое заболевание. Выявлено, что 60% детей и подростков с ожирением имеют один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и более 20% имеют два и более.

Известно, что существует весомая вероятность сохранения возникшего в детстве метаболического синдрома у пациентов и во взрослом периоде жизни. Следовательно, необходимо своевременное выявление признаков метаболического синдрома для осуществления профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение развития целого ряда заболеваний.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение относится к полиэтиологичным заболеваниям. Обычно диагностика ожирения не представляет больших затруднений, и уже только внешний вид пациента позволяет установить заболевание. Однако бывает очень сложно выявить основные причины, ведущие к развитию ожирения у конкретного пациента, и в работе практикующих врачей могут возникнуть трудности с выявлением причин, приводящих к развитию избыточной массы тела и ожирения. Существуют различные классификации ожирения, и мы представим некоторые из них.

Этиопатогенетическая классификация ожирения

1. *Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, алиментарно-конституциональное):*

- гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип);
- андроидное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип).

2. *Симптоматическое (вторичное) ожирение:*

2.1) с установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением);

2.2) церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского-Пехкранц-Фрелиха): опухоли головного мозга, диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания, на фоне психических заболеваний;

2.3) эндокринное:

- гипотиреоидное;
- гипоовариальное;
- заболевания гипоталамо-гипофизарной системы;
- заболевания надпочечников.

2.4) ятрогенное (обусловленное приемом ряда лекарственных препаратов). Так, к лекарственным препаратам, способствующим увеличению массы тела, относятся:

- антипсихотические препараты (оланзапин, клозапин, респиридон);
- трициклические антидепрессанты;

- препараты лития;
- антиконвульсанты (вальпроат натрия, карбамазепин);
- α - , β -адреноблокаторы;
- сахароснижающие препараты: производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы;
- глюкокортикоиды;
- гормональные контрацептивы;
- антигистаминные препараты (ципрогептадин).

В то же время существенное значение имеет не только факт наличия ожирения, но и степень его выраженности, поскольку это определяет риск развития сопутствующих заболеваний и выбор оптимальной тактики лечения.

В 1995 г. ВОЗ рекомендовала классифицировать ожирение по индексу массы тела (ИМТ), который рассчитывали делением показателя массы тела в килограммах на показатель роста человека, выраженный в метрах и возведенный в квадрат (кг/м²):

$$\text{Индекс массы тела} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$$

Нормальным считают ИМТ 18,5-24,9 кг/м² (табл. 1).

Следует обратить внимание на то, что ИМТ необходимо применять с определенными ограничениями. Например, в тех случаях, когда мускулатура у человека избыточно развита (например, у профессиональных спортсменов) или атрофирована (у пожилых людей), а также у детей с незаконченными периодами роста и беременными женщинами, ИМТ не вполне точно отражает содержание жира в организме.

Необходимо отметить, что примерно 50% общего количества жира находится в подкожной жировой клетчатке, остальной жир распределяется в сальнике, около почек, печени и др. Нормативное содержание жировой ткани у мужчин составляет 15-20% массы тела, у женщин – 25-30%.

По характеру течения ожирение может быть:

- стабильным;
- прогрессирующим;
- резидуальным (остаточные явления после стойкого снижения веса).

Таблица 1. Классификация массы тела по ИМТ (ВОЗ, 1997)

ИМТ, кг/м ²	Класс массы тела	Риск сопутствующих заболеваний
< 18,5	Дефицит массы тела	Низкий (повышен риск других заболеваний)
18,5-24,9	Нормальная масса тела	Средний для популяции
25,0-29,9	Избыточная масса тела (предожирение)	Повышенный
30,0-34,9	Ожирение I степени	Высокий
35,0-39,9	Ожирение II степени	Очень высокий
>40,0	Ожирение III степени (тяжелое, морбидное ожирение)	Крайне высокий

Необходимо отметить, что риск развития заболеваний, ассоциирующихся с избытком веса, больше зависит от особенностей распределения жировой клетчатки, чем от степени ожирения. Принципиальное значение имеет не только факт наличия ожирения и его степени, но и характер распределения жира.

Особое клиническое значение придают андроидному (абдоминальному, висцеральному) ожирению. Избыточное отложение жира в абдоминальной области преимущественно за счет развития висцерального жира ассоциировано с высоким риском кардиометаболических осложнений (сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания). Стратификация факторов риска с учетом выраженности абдоминального ожирения представлена в таблице 2.

Таблица 2. Стратификация факторов риска

ИМТ	Окружность талии		
	Мужчины < 94 см Женщины < 80 см	Мужчины = 94-102 см Женщины = 80-88 см	Мужчины > 102см Женщины > 88 см
25-29,9	Нет риска	Обычный риск	Высокий риск
> 30	Обычный риск	Высокий риск	Очень высокий риск

Важным показателем клинического риска развития метаболических осложнений ожирения является величина ОТ, которая используется чаще в клинической практике, чем соотношение ОТ/ОБ. Необходимо отметить, что абдоминальный тип ожирения диагностируется у женщин при коэффициенте ОТ/ОБ более 0,85, а у мужчин – больше 1,0.

Установлено, что пациенты, страдающие ожирением, физически менее активны, чем пациенты с нормальной массой тела. В связи с этим у них повышается риск развития ожирения при нормальном потреблении пищи. Известно, что в условиях гиподинамии снижается способность к окислению жиров. Видимо, с этим связано увеличение жировой массы в условиях изменения двигательного режима, например, у спортсменов после прекращения тренировок. Существует предположение, что с ограничением двигательного режима связывают значительное учащение случаев ожирения у женщин во время беременности. Ожирение в этот период развивается практически с вероятностью 100%, если к моменту беременности у женщины уже имелся избыточный вес или она имеет наследственную предрасположенность к полноте.

Имеются данные, что окисление жира снижается при отказе от курения. Эти данные связывают с тем, что никотин, содержащийся в сигаретах, в обычных условиях стимулирует расход энергии и повышает чувствительность жировой ткани к катехоламинам. Так, было подсчитано, что в первый год после прекращения курения масса тела курильщика повышается в среднем на 10-12%.

Во многих исследованиях отмечена роль наследственной предрасположенности к ожирению. В ряде исследований представлены статистически значимые данные, которые свидетельствуют о том, что при дефиците массы тела у родителей ожирение у детей развивается менее чем в 14% случаев по сравнению с 80% детей, у которых оба родителя имеют избыточную массу тела, и у 40% – при наличии избытка массы тела у одного из родителей.

Необходимо отметить, что ожирение может манифестировать как в детском, так и в более позднем периоде жизни. Известно, что

у трети взрослых ожирение начинается в детском или подростковом возрасте и сопровождается при этом более выраженной прибавкой массы тела и увеличением частоты развития сопутствующих заболеваний, чем при ожирении, развившемся во взрослом периоде жизни.

КЛИНИКА

Пациенты с избыточной массой тела или ожирением I степени достаточно часто не предъявляют никаких жалоб. Больной с ожирением не всегда считает, что ему необходимо прилагать усилия для борьбы с избыточной массой тела. Очень немногие пациенты считают ожирение серьезным заболеванием. Ряд пациентов беспокоит сугубо эстетические проблемы, и они обращаются с жалобами на избыточное отложение жира.

В то же время пациенты с ожирением II-III степени обращаются с весьма разнообразными жалобами. Наиболее часто пациентов беспокоит одышка, которая сначала появляется при значительных физических нагрузках, далее – при активной ходьбе и подъеме по лестнице. Больные ожирением жалуются на боли в суставах (чаще именно нижних конечностей), головные боли, боли в области сердца, тяжесть в правом подреберье, хронические запоры и так далее. Тучные женщины обращаются с проблемами, связанными с нарушением менструального цикла и бесплодием, в то время как мужчины жалуются на снижение потенции.

При ожирении страдают практически все органы и системы. В первую очередь, особенно при выраженном ожирении, нарушается деятельность сердечно-сосудистой системы. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что у больных ожирением довольно рано наблюдаются изменения сердечно-сосудистой системы, характеризующиеся, с одной стороны, дистрофией миокарда, а с другой – атеросклеротическим поражением артерий.

Ожирение является существенным фактором, способствующим возникновению и прогрессированию гипертонической болезни.

Особенностями артериальной гипертензии при ожирении являются гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы, наличие воспаления, обусловленного продукцией адипоцитами провоспалительных адипокинов, склонность к задержке натрия на фоне увеличения его потребления, связанная с гиперсимпатикотонией и лептинорезистентностью, раннее и выраженное поражение органов-мишеней (сердце, почки, сосуды).

По данным ряда многочисленных научных работ и клинических исследований, установлено, что существует взаимосвязь между ожирением и возникновением заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В то же время доказана связь между частотой хронических заболеваний ЖКТ и степенью выраженности ожирения. Из-за чрезмерного отложения жира в брюшной полости и в подкожной жировой клетчатке живота ЖКТ функционирует в условиях существенного повышения внутрибрюшного давления. При прогрессировании ожирения деятельность сосудистой системы органов брюшной полости претерпевает ряд существенных изменений, вследствие которых у пациентов с ожирением повышается предрасположенность к развитию как острому, так и хроническому панкреатиту, хроническому холециститу, желчнокаменной болезни (ЖКБ), колитам.

Так, при исследовании секреторной функции желудка у части тучных больных выявляют повышение желудочной секреции и кислотности, у других, напротив, их снижение. Хронический гастрит при ожирении носит вторичный характер, вызванный эндогенными факторами (например, наличием хронического холецистита, хронического колита).

Достаточно часто пациенты с ожирением страдают гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, что объясняют выраженным расслаблением нижнего пищеводного сфинктера, а также увеличением внутрибрюшного давления. Выявлена прямая взаимосвязь между увеличением массы тела и частотой симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. У тучных людей нарушение функции кишечника может проявляться в изменении моторики и повышенном кровенаполнении сосудистой сети кишечника (большой частью

венозной). У пациентов выявляется чередование спастических и атонических явлений, и вследствие этого могут возникать запоры и метеоризм. В то же время возникший венозный застой может привести к образованию геморроидальных узлов, которые могут быть причиной развития рефлекторных запоров.

Как известно, проявления заболеваний гепатобилиарной системы у больных ожирением достаточно разнообразны. Метаболические сдвиги в жировом, белковом и углеводном обмене, а также нарушения выделения желчи способствуют поражению печени и желчного пузыря. У тучных пациентов возникает тенденция к повышенному отложению жира в печени, а в дальнейшем постепенно формируется жировая инфильтрация печени.

В настоящее время большой интерес отмечен к одному из самых распространенных заболеваний в гепатологии, а именно к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Существуют данные, что примерно в 75% случаев НАЖБП протекает на фоне ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, НТГ или СД 2-го типа. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в России в 2014 г., основными факторами риска, выявленными у пациентов с НАЖБП, были артериальная гипертензия (69,9%), абдоминальное ожирение (56,2%), гиперхолестеринемия (68,8%), СД 2-го типа (23,1%).

Согласно определению трех европейских ассоциаций (Европейской ассоциации по изучению печени, Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета и Европейской ассоциации по изучению ожирения) НАЖБП характеризуется избыточным накоплением в печени жира, ассоциированным с резистентностью к инсулину, и определяется наличием стеатоза более чем в 5% гепатоцитов согласно гистологическому анализу или более 5,6% по данным оценки жировой фракции методом протонного магнитного резонанса или количественного анализа «жир/вода» при проведении селективной магнитно-резонансной томографии.

Важно отметить, что НАЖБП включает в себя два различных патологических процесса с различными прогнозами: неалкогольный сте-

атоз и неалкогольный стеатогепатит. Неалкогольный стеатогепатит включает: фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Существенное значение имеет и то, что диагноз НАЖБП ставят при исключении вторичных причин, которые могут привести к возникновению данной патологии, а также значительного употребления алкоголя (более 30 г в день для мужчин и 20 г в день для женщин).

Необходимо обратить внимание на то, что у пациентов с ИМТ <30 кг/м² (или даже <25 кг/м²), но с накоплением висцерального жира или дисфункциональной жировой тканью наблюдается НАЖБП с нарушением / без нарушения активности печеночных ферментов.

Представляют интерес данные нескольких крупных эпидемиологических исследований в США, Европе, Китае и Японии, которые свидетельствуют о том, что длительный период избыточного питания с преобладанием рафинированных углеводов при наличии гипертриглицеридемии на фоне дефицита пищевых волокон выступает провоцирующим фактором этиологического риска холелитиаза.

Как известно, ожирение является фактором риска для образования конкрементов и дислипидемии, что может являться существенным фактором риска осложнений ЖКБ. Но в то же время быстрая потеря веса, достигнутая с помощью низкокалорийных диет или бариатрической хирургии, также является фактором риска холелитиаза у пациентов с первичным ожирением. Основные патогенетические факторы для образования холестериновых камней, ведущие к осаждению кристаллов холестерина, формированию гипокинезии желчного пузыря и конкрементов, включают генетический фон, гиперсекрецию печенью холестерина и перенасыщенную желчь. При этом процесс холелитиаза коррелирует с резистентностью к инсулину, ожирением и СД 2-го типа.

В последние годы активно изучается роль микробиоты кишечника и эпигенома в манифестации и прогрессировании холелитиаза. Важно подчеркнуть, что НАЖБП и ЖКБ часто сосуществуют вместе, и обе эти патологии тесно связаны с ожирением и инсулинорезистентностью, а печень является координирующим органом, который регулирует метаболизм холестерина и контролирует концентрацию холестерина в плазме крови и желчном пузыре.

Известно, что уже и на фоне ранних проявлений ожирения могут появляться изменения со стороны центральной нервной системы. Так, в результате обменных процессов развиваются функциональные расстройства коры головного мозга. Пациентов беспокоят головные боли, головокружения, снижение памяти, сонливость днем и бессонница ночью, а также быстрая утомляемость. Часто отмечается смена настроения. В то же время у пациентов с ожирением выявляется склонность к депрессивным состояниям. К расстройствам периферической нервной системы относят невриты, острые и подострые невралгии, спондилиты и т.д. Нередко отмечается нарушение чувствительности и различные вегетативные расстройства.

При выраженном ожирении нередко отмечаются патологические изменения опорно-двигательного аппарата, особенно крупных суставов нижних конечностей (тазобедренного, коленного), позвоночника и т.д. В связи с более высокой нагрузкой на суставы и связочный аппарат повышена склонность к артрозам. Могут развиваться моно- и полиартриты.

Известно, что при ожирении отмечаются изменения со стороны дыхательной системы. Важно отметить, что наиболее часто (примерно в 85% случаев) у пациентов с ожирением выявляется синдром обструктивного апноэ во сне.

В настоящее время установлена взаимосвязь между развитием бронхиальной астмы и ожирением. Однако на современном этапе изучается связь развития бронхиальной астмы с конкретным типом ожирения.

Представляют интерес данные ряда научных источников, свидетельствующие о том, что риску развития бронхиальной астмы подвержены не только лица с повышенным ИМТ, но и с нормальными показателями ИМТ, однако имеющие метаболическое ожирение. Появились исследования, позволяющие подтвердить наличие тесной взаимосвязи бронхиальной астмы с метаболическим синдромом, в частности с ожирением как его основным компонентом. В ряде исследований инсулинорезистентность

была признана более сильным предиктором развития бронхиальной астмы в сравнении с увеличением ИМТ или окружности талии. В ряде исследований продемонстрировано, что инсулинорезистентность, связанная с ожирением, может привести к нарушению синтеза оксида азота и развитию воспалительного процесса дыхательных путей.

Поскольку у пациентов с ожирением формируется гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, они входят в группу высокого риска по развитию СД 2-го типа. До манифестации СД 2-го типа у тучных людей могут выявляться признаки нарушения углеводного обмена в виде нарушения гликемии натощак или НТГ.

Безусловно, ожирение оказывает влияние и на функциональную активность половых желез. Особенно актуальны нарушения репродуктивной функции при ожирении.

Так, у пациенток с ожирением отмечаются аномальные маточные кровотечения, гиперплазия эндометрия, аденоматоз, опсоменорея, аменорея, развитие синдрома поликистозных яичников (СПЯ), бесплодие.

Известно, что влияние, которое оказывает ожирение на репродуктивную способность женщины через функциональные изменения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, достаточно велико.

Так, у больных с избыточной массой тела и ожирением повышается уровень инсулина, который стимулирует синтез андрогенов в яичниках. Вследствие высокого процента содержания жировой ткани андрогены ароматизируются в эстрогены, а это, в свою очередь, по принципу отрицательной обратной связи влияет на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось и производство гонадотропинов. Данные изменения проявляются менструальной и овуляторной дисфункцией.

Следует отметить, что звеном патогенеза СПЯ является гиперинсулинемия. В то же время при гиперандрогении усиливается накопление висцерального жира, что проявляется инсулинорезистентностью, и тем самым активизируется производство овариальных и надпочечниковых андрогенов и замыкается порочный круг.

Согласно данным статистики, СПЯ затрагивает примерно 5-10% женщин репродуктивного возраста. Основными компонентами СПЯ являются овуляторная дисфункция, гиперандрогения и увеличение объемов яичников. Важно отметить, что для пациенток с СПЯ характерны нарушения психического здоровья, такие как депрессия и тревога, что приводит к снижению психосоциального благополучия женщины, сексуального удовлетворения и общего качества жизни. Для пациенток с СПЯ характерно беспорядочное пищевое поведение и более высокое потребление углеводов.

Интерес представляют данные недавнего исследования, проведенного в 2017 г.: так, диета для пациентов с артериальной гипертензией приводит к сопоставимой потере веса при сравнении со стандартной низкокалорийной диетой у женщин с СПЯ и к значительным улучшениям чувствительности к инсулину, показателям антимюллерова гормона и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСВПГ).

Так, по данным многочисленных исследований, у пациенток с ожирением увеличивается промежуток от момента планирования беременности до зачатия. Результаты проведенного крупного исследования выявили, что по мере увеличения ИМТ наблюдалось снижение коэффициента фертильности.

Ожирение влияет на исходы вспомогательных репродуктивных технологий не только за счет овуляторной дисфункции. Пациентки с ожирением, которым было проведено экстракорпоральное оплодотворение, имеют меньшее количество ооцитов, которые потенциально могут быть оплодотворены. Ожирение имеет неблагоприятные последствия для здоровья как матери, так и ее ребенка. Выявлено, что избыточная масса тела матери способствует повышенному содержанию жировой ткани и макросомии плода.

Существуют данные, свидетельствующие о том, что на фоне избыточного веса и ожирения могут повышаться онкориски, в частности риск рака эндометрия и яичников.

Следует отметить, что изменение гормонального статуса у тучных пациенток может послужить провокаторами онкорисков. Так, по мнению ряда авторов, именно баланс между уровнями эстрогена

и прогестерона играет ключевую роль в развитии рака эндометрия при ожирении.

В то же время у женщин в периоды пери- и постменопаузы проблема ожирения приобретает весьма значимый характер. В период перименопаузы увеличивается содержание жировой ткани примерно на 20% и снижается содержание мышечной массы. Происходит перераспределение жировой ткани по висцеральному типу. Данные изменения являются результатом относительной гиперандрогении на фоне резкого снижения продукции эстрогенов. В перименопаузе жировая (висцеральная) ткань является источником андрогенов. Ожирение, в свою очередь, достаточно часто сопровождается развитием инсулинорезистентности. Сформировавшаяся гиперинсулинемия способствует уменьшению образования глобулина, связывающего половые гормоны печенью, и, следовательно, влечет за собой увеличение образования свободного, не связанного с глобулинами биологически активного тестостерона.

Важно отметить, что ожирение в перименопаузе не только способствует гиперандрогении, но и может стать триггером в развитии нарушений углеводного обмена.

В настоящее время рассматриваются данные, указывающие на связь между снижением репродуктивного потенциала у мужчин с ожирением и целым рядом патофизиологических аспектов. Среди них можно выделить эндотелиальную дисфункцию, дефицит половых гормонов (прежде всего тестостерона), витамина D, регионарного кровообращения, в том числе дефицит тестикулярного кровотока на фоне выраженной вазоконстрикции вследствие развивающегося при гипогонадизме дефицита оксида азота, избыточную активность прооксидантной системы крови, избыток триглицеридов и свободных жирных кислот.

Данные ряда исследований последних десятилетий четко показывают тесные патогенетические взаимосвязи между андрогенным дефицитом и связанными с ним клиническими проявлениями, с одной стороны, и инсулинорезистентностью и ассоциированными с ней компонентами метаболического синдрома, с другой

стороны. Однако до сих пор нет согласия среди исследователей по поводу того, что из этих патологических состояний является первичным, а что вторичным (по аналогии с взаимоотношениями между абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью) (Hatzimouratidis K, Hatzichristou D., 2007).

В качестве доказательств первичности дефицита тестостерона по отношению к инсулинорезистентности приводятся данные о его способности оказывать прямой эффект на чувствительность мышечной и печеночной тканей к инсулину, вследствие чего при снижении выработки тестостерона развивается инсулинорезистентность (Smith J.C. и соавторы 2001; Siu S.C. и соавторы 2001). Уровень тестостерона находится в отрицательной взаимосвязи с уровнем инсулина в крови и количеством абдоминального жира, причем, по мнению ряда авторов, именно гипоандрогения предопределяет развитие абдоминального ожирения и ассоциированных с ним других заболеваний (артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений углеводного обмена) (Pritchard J. и соавторы 1998; Rosano G.M., 2000).

Представляют интерес результаты и других исследований. Так, в исследовании Allan C.A. и соавторов (2007 г.) выявлена обратная связь между окружностью талии (показатель висцерального ожирения) и уровнем тестостерона по всем возрастным группам пациентов. Результаты другого исследования Goulis D.G. и Tarlatzis B.C. (2009 г.) продемонстрировали, что при избыточной массе тела страдает тестикулярная функция, и это проявляется уменьшением уровней общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны.

Установлено, что жировая ткань является эндокринным органом, и ароматаза избыточной жировой ткани способствует превращению тестостерона и андростендиона в эстрогены (в эстрон и эстрадиол).

Вместе с тем в повышенном количестве эстрогены подавляют секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона и лютеинизирующего гормона, что также ведет к снижению уровня тестостерона. Аналогичные данные получены (Mah PM, Wittert GA., 2010) при анализе метаболических нарушений и репродуктивной функции мужчин.

У пациентов с ожирением из-за повышенного потоотделения и нарушения трофики кожи нередко выявляются дерматиты, экзема, фурункулез. Тургор кожи различен и определяется возрастом развития ожирения. Также характерны изменения на коже (стрии), чаще выявляемые в области молочных желез, в нижних отделах живота, на бедрах, ягодицах. Стрии формируются в результате внутренних разрывов или растяжений подкожного жирового слоя вследствие снижения эластичности кожи. У части женщин выявляется гирсутизм. Нередко на коже можно заметить мелкие венозные расширения – телеангиэктазии. Имеются также скрытые или явные отеки в области нижних конечностей, в ряде случаев выявляется пастозность кожи лица, что обусловлено лимфостазом.

Таким образом, поскольку клинические проявления ожирения очень разнообразны и этому сопутствует целый ряд тяжелых заболеваний, необходима своевременная диагностика.

ДИАГНОСТИКА

Поскольку ожирение является полиэтиологическим заболеванием, могут возникнуть трудности в выявлении причинно-следственных факторов, приводящих к развитию избыточной массы тела и ожирения. Следовательно, необходимо провести диагностический поиск, направленный на исключение вторичных форм ожирения и выявление ассоциированных с ожирением заболеваний.

Осложнения/заболевания, ассоциированные с ожирением:

- СД 2-го типа;
- ИБС;
- недостаточность кровообращения;
- артериальная гипертензия;
- синдром обструктивного апноэ;
- остеоартрозы;
- злокачественные опухоли отдельных локализаций;
- некоторые репродуктивные нарушения;
- желчнокаменная болезнь;
- неалкогольный стеатогепатит;

- психологическая дезадаптация;
- социальная дезадаптация.

Алгоритм обследования больного ожирением включает осмотр, сбор анамнеза, анализ питания и уровня физической активности пациента, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Алгоритм обследования больного ожирением:

- липидный спектр крови (ОХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ);
- глюкоза крови натощак;
- HbA1c;
- АЛТ, АСТ, ГГТ;
- мочева кислота, креатинин;
- УЗИ органов брюшной полости;
- ЭКГ;
- измерение АД.

Всем пациентам необходимо провести обследование для выявления нарушений углеводного обмена (нарушенной гликемии натощак, нарушения толерантности к глюкозе и СД) в соответствии с общепринятыми рекомендациями по их диагностике.

Гормональные исследования рекомендовано проводить при наличии у пациентов жалоб и клинических проявлений эндокринопатий. Так, например, при подозрении на патологию щитовидной железы, пациентам следует произвести оценку функции щитовидной железы (определение уровня ТТГ). Также необходимо (по показаниям) исключить гиперкортицизм одним из перечисленных методов: оценка суточной экскреции кортизола с мочой, ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, классический тест Лиддла или оценка уровня кортизола в слюне.

Пациентам с ожирением должно быть проведено кардиологическое обследование с целью оценки факторов риска ССЗ, алгоритм обследования определяется индивидуально.

Следует обратить внимание на то, что для ожирения характерны гипертрофия и дилатация левого желудочка, увеличение массы сердечной мышцы, вторичное развитие диастолической и систоли-

ческой дисфункции миокарда, что лежит в основе раннего формирования ХСН. При морбидном ожирении морфологические изменения сердечной мышцы могут приводить к острой сердечной недостаточности, угрожающим жизни нарушениям ритма сердца. Выраженность этих изменений напрямую коррелирует с длительностью и стадией ожирения.

Стандартное кардиологическое обследование пациента с ожирением должно включать в себя:

- ЭКГ (исключить ишемические изменения, нарушения ритма, ЭКГ-признаки перенесенного инфаркта миокарда);
- доплер-эхокардиографию;
- холтеровское мониторирование ЭКГ.

Проведение УЗИ печени и желчевыводящих путей необходимо для диагностики ЖКБ и оценки размеров печени.

Следует обратить внимание на то, что в клинической практике используются и инструментальные методы оценки количества жировой ткани в организме. Среди них можно назвать следующие.

Биоимпедансометрия (исследование состава тела) – намного точнее, чем другие методики, определяет содержание в теле жировой, мышечной ткани и жидкости. При использовании данного метода измерения биоэлектрического импеданса учитывается то, что различные ткани организма в разной степени проводят электрический ток. Биоимпедансный анализ состава тела помогает контролировать состояние липидного, белкового и водного обмена организма и в этой связи представляет интерес для врачей различных специальностей. Зная состав тела, терапевты и кардиологи оценивают риск развития метаболического синдрома, степень гидратации тканей.

Биоимпедансный анализ служит одним из инструментов диагностики и оценки эффективности лечения больных ожирением. У больных ССЗ биоимпедансометрия применяется для оценки нарушений водного баланса, перераспределения жидкости в водных секторах организма и подбора лекарственных препаратов.

Рентгеновская денситометрия (DEXA) – измеряется минеральная плотность костной ткани и определяется состав тела (мягкие ткани,

жировая ткань). Рентгеновская денситометрия позволяет с помощью специального устройства оценить характер распределения жировой ткани в организме. Данный вид исследования незаменим при подозрении на остеопороз (снижение плотности костной ткани).

При постановке диагноза ожирения также могут быть использованы следующие методы.

Нагрузочная респираторная калориметрия (непрямая калориметрия) – метод, позволяющий получить информацию об особенностях обмена веществ, расходе энергии, окислении углеводов, жиров и белков. Метод определяет индивидуальную потребность пациента в килокалориях, белках, жирах, углеводах.

Плетизмография – метод исследования сосудистого тонуса и кровотока в сосудах мелкого калибра, основанный на графической регистрации пульсовых и более медленных колебаний объема какой-либо части тела, связанных с динамикой кровенаполнения сосудов. Метод вытеснения воздуха основан на плетизмографическом определении объема тела по изменению давления в изолированной камере. Измеряя объем воздуха, вытесненного из камеры, вычисляют среднюю плотность тела и содержания жира в организме. Данный метод требует, чтобы исследуемые были одеты только в купальные костюмы.

Гидростатическая денситометрия «подводное взвешивание» – альтернативный путь измерения объема тела при помещении обследуемого человека в воду. Измеряя массу тела на суше (на обычных весах) и под водой, определяют объем тела и, исходя из него и остаточного объема легких (ОЛЛ), рассчитывают среднюю плотность тела. Относительная плотность жира равна 0,92, а тканей, не содержащих жира, – 1,1.

Также в диагностике для визуализации подкожных и висцеральных отложений жира активно используют компьютерную магнитно-резонансную томографию. Данный метод позволяет определить общую площадь интраабдоминального жира в квадратных сантиметрах.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Важно отметить, что ожирение может быть как самостоятельным заболеванием, так и возникать на фоне различных патологий. Следовательно, необходимо учитывать возможность возникновения симптоматического (вторичного) ожирения, на долю которого, по статистическим данным, приходится 20-25% всех случаев. Также важно помнить об эндокринопатиях у больных ожирением. Дифференциальная диагностика эндокринопатий у больных ожирением представлена в таблице 3.

Особенности пищевого поведения у пациентов с ожирением

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что в формировании экзогенно-конституционального ожирения существенную роль играет нарушение мотивационной системы, острый и хронический эмоциональный стресс.

Ряд проведенных исследований свидетельствует о значительных нарушениях в психической сфере при ожирении, которые оказывают выраженное влияние на формирование патологического пищевого стереотипа и течение заболевания.

Пищевое поведение (ПП) человека – это культура потребления пищи, режимы приема пищи, вкусовые предпочтения, стиль питания человека, который зависит от культурных, социальных, семейных, биологических, этнических факторов. Многочисленные психологические исследования выявили, что к тучным людям в обществе относятся хуже, чем к людям с нормальной массой тела, т.к. окружающие обычно полагают, что в избыточной массе тела виноват сам больной.

Большинство тучных людей находятся в состоянии хронического стресса, что порождает эмоционально-аффективные и психовегетативные расстройства, снижает самооценку, нарушает и ограничивает их социальные контакты. Низкая самооценка формирует чувство вины, ожидание неудачи, отвращение к себе, к своему телу. Таким образом, ожирение нарушает взаимопонимание, провоцирует возникновение конфликтных и стрессовых ситуаций и приводит к психическому дискомфорту, депрессивному состоянию. Диагностика

Таблица 3. Дифференциальная диагностика эндокринопатий у больных ожирением

Жалобы больного	Осмотр больного	Эндокринопатии	Методы диагностики
Нарушение менструального цикла, аменорея, выделение из сосков у женщин, снижение потенции, либидо, бесплодие, гинекомастия	Галакторея	Синдром гиперпролактинемии	Пролактин, КТ/МРТ гипофиза, УЗИ яичников, матки у женщин, предстательной железы у мужчин
Снижение потенции, либидо, бесплодие, увеличение грудных желез, снижение мышечной массы у мужчин	Евнуховидный тип телосложения, снижение тургора кожи, дряблость мышц, гинекомастия, недоразвитие наружных половых органов	Синдром гипогонадизма (первичный/вторичный)	Тестостерон, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, ГСПГ, УЗИ молочных желез, рентгенография черепа (боковая проекция), консультация андролога
Нарушение менструального цикла, аменорея, избыточный рост волос на теле у женщин	Андройдный тип телосложения, гирсутизм, вирилизация	Синдром гиперандрогении	ЛГ, ФСГ, ГСПГ, тестостерон, 17-ОН, УЗИ малого таза, надпочечников, консультация гинеколога
Общая слабость, вялость, сонливость, зябкость, отеки, одышка при нагрузке, нарушение половой функции	Одутловатое лицо, утолщенный язык с отпечатками зубов, брадикардия, глухие тоны сердца, запоры	Первичный гипотиреоз	ТТГ, СТ4, УЗИ щитовидной железы
Перераспределение подкожной жировой клетчатки, покраснение лица, бордовые стрии, повышение АД, мышечная слабость, нарушение половой функции, головные боли, подавленное настроение	Андройдное распределение жира, «матронизм», гиперпигментация естественных складок кожи, бордовые стрии, гнойничковые/грибковые поражения кожи, стойкое повышение АД	Синдром гиперкортицизма	АКТГ, кортизол в крови, экскреция кортизола в суточной моче, малая/большая проба с дексаметазоном; УЗИ (КТ/МРТ) надпочечников, МРТ или КТ гипофиза

депрессивных состояний сложна. Существуют установленные диагностические критерии.

Из 10 диагностических критериев депрессии основными являются два: пониженное или печальное настроение и утрата интересов или

чувства удовольствия. Если они длятся не менее 2 недель и сочетаются не менее чем с двумя дополнительными симптомами, этого достаточно для верификации депрессии. Важной жалобой больного депрессией может быть тревога. Сочетание депрессии и тревоги наблюдается в 62% случаев. При ожирении чаще всего наблюдается сочетание тревожных и депрессивных расстройств. Следует учитывать, что пациенты с ожирением и депрессией могут предъявлять жалобы исключительно на отдельные стойкие соматические симптомы, например на усталость и боль. Иногда основной жалобой становится повышенная раздражительность.

Таким образом, являясь неизбежными, эмоционально-личностные и психовегетативные расстройства при ожирении ухудшают качество жизни больных и требуют обязательной коррекции. Расстройства в психической сфере принимают значительное участие в формировании многообразных форм нарушений ПП при ожирении. Особенности пищевого поведения, мотивации и эмоции тесно связаны между собой и не только играют важную роль в поддержании жизнедеятельности организма, но могут быть пусковыми факторами формирования патологических типов ПП, которые нередко приводят к развитию абдоминального ожирения.

В настоящее время выделяют следующие типы нарушения ПП: эмоциогенное, экстернальное и ограничительное. Эмоциогенное ПП характеризуется приемом пищи на фоне эмоционального дискомфорта, встречается у 60% пациентов с ожирением, по данным отечественных исследователей.

В структуре эмоциогенного пищевого поведения выделяют компульсивное ПП (пароксизмальная форма), синдром ночной еды и сезонно-аффективные расстройства. Так, компульсивное ПП характеризуется эпизодами переедания, длящимися не более 2 часов, количество съеденного очевидно больше обычного; ощущение невозможности контроля приема пищи (частота эпизодов в среднем не менее 2 раз в неделю на протяжении полугода). Синдром ночной еды проявляется утренней анорексией, вечерней и ночной булимией, нарушениями сна. Важным отличительным признаком сезонно-аффективных расстройств является возник-

новение клинических симптомов в основном в темное время года (в нашей географической зоне – с конца октября по начало марта) и самопроизвольное исчезновение в светлое время года. Прием пищи провоцируется внешними раздражителями: внешний вид, запах пищи, реклама продуктов, вид принимающих пищу людей. Данный тип ПП встречается практически у всех пациентов с ожирением. Для него характерны прежде всего хаотичные, непоследовательные эпизоды ограничения приема пищи, которые постоянно нарушаются пациентом, что ведет к декомпенсации в психической и вегетативной сферах.

Для клинической оценки ПП используют голландский опросник DEBQ.

При создании опросника пищевого поведения (DEBQ) использовались три теории переедания, каждая из которых нашла отражение в диагностике соответствующего типа пищевого поведения: эмоционального, экстернального и ограничительного.

Опросник DEBQ состоит из 33 утверждений, каждое из которых респондент должен оценить в отношении себя как «никогда», «редко», «иногда», «часто» и «очень часто», а 31-й вопрос анализируется в противоположных значениях.

Опросник рекомендуется для самостоятельного заполнения пациентом. Как вариант, текст опросника может быть основой для структурного опроса, при котором пациент и врач совместно обсуждают каждый из 33 вопросов (табл. 4), одновременно заполняя его.

Обработка результатов опросника.

За каждое «никогда» поставьте себе 1 балл, «очень редко» – 2, «иногда» – 3, «часто» – 4 и «очень часто» – 5.

В вопросе 31 сделайте все наоборот (5 за «никогда» и 1 балл за «очень часто»).

Далее необходимо:

- сложить баллы, полученные за первые 10 вопросов, и разделить сумму на 10;
- сложить баллы, полученные за вопросы 11-23, и разделить сумму на 13;
- сложить баллы, полученные за вопросы 24-33, и разделить сумму на 10.

Таблица 4. Опросник пищевого поведения (DEBQ)

	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
1. Если ваш вес начинает нарастать, вы едите меньше обычного?	1	2	3	4	5
2. Стараетесь ли вы есть меньше, чем вам хотелось бы во время обычного приема пищи?	1	2	3	4	5
3. Часто ли вы отказываетесь от еды и питья из-за того, что беспокоитесь о своем весе?	1	2	3	4	5
4. Аккуратно ли вы контролируете количество съеденного?	1	2	3	4	5
5. Выбираете ли вы пищу преднамеренно, чтобы похудеть?	1	2	3	4	5
6. Если вы переели, будете ли вы на следующий день есть меньше?	1	2	3	4	5
7. Стараетесь ли вы есть меньше, чтобы не поправиться?	1	2	3	4	5
8. Часто ли вы стараетесь не есть между обычными приемами пищи из-за того, что следите за своим весом?	1	2	3	4	5
9. Часто ли вы стараетесь не есть вечером из-за того, что следите за своим весом?	1	2	3	4	5
10. Имеет ли значение ваш вес, когда вы едите?	1	2	3	4	5
11. Возникает ли у вас желание есть, когда вы раздражены?	1	2	3	4	5
12. Возникает ли у вас желание есть, когда вам нечего делать?	1	2	3	4	5
13. Возникает ли у вас желание есть, когда вы подавлены или обескуражены?	1	2	3	4	5
14. Возникает ли у вас желание есть, когда вам одиноко?	1	2	3	4	5
15. Возникает ли у вас желание есть, когда вас кто-либо подвел?	1	2	3	4	5
16. Возникает ли у вас желание есть, когда вам что-либо препятствует, встает на вашем пути, или нарушаются ваши планы, или что-то не удается?	1	2	3	4	5
17. Возникает ли у вас желание есть, когда вы предчувствуете какую-либо неприятность?	1	2	3	4	5
18. Возникает ли у вас желание есть, когда вы встревожены, озабочены или напряжены?	1	2	3	4	5
19. Возникает ли у вас желание есть, когда «все не так», «все валится из рук»?	1	2	3	4	5
20. Возникает ли у вас желание есть, когда вы испуганы?	1	2	3	4	5
21. Возникает ли у вас желание есть, когда вы разочарованы, когда разрушены ваши надежды?	1	2	3	4	5
22. Возникает ли у вас желание есть, когда вы взволнованы, расстроены?	1	2	3	4	5
23. Возникает ли у вас желание есть, когда вы скучаете, утомлены, неспокойны?	1	2	3	4	5
24. Едите ли вы больше, чем обычно, когда еда вкусная?	1	2	3	4	5
25. Если еда хорошо выглядит и хорошо пахнет, едите ли вы больше обычного?	1	2	3	4	5

26. Если вы видите вкусную пищу и чувствуете ее запах, едите ли вы больше обычного?	1	2	3	4	5
27. Если у вас есть что-либо вкусное, съедите ли вы это немедленно?	1	2	3	4	5
28. Если вы проходите мимо булочной (кондитерской), хочется ли вам купить что-либо вкусное?	1	2	3	4	5
29. Если вы проходите мимо закусочной или кафе, хочется ли вам купить что-либо вкусное?	1	2	3	4	5
30. Если вы видите, как едят другие, появляется ли у вас желание есть?	1	2	3	4	5
31. Можете ли вы остановиться, если едите что-либо вкусное?	1	2	3	4	5
32. Едите ли вы больше, чем обычно, в компании (когда едят другие)?	1	2	3	4	5
33. Когда вы готовите пищу, часто ли вы ее пробуете?	1	2	3	4	5

Полученные 3 числа характеризуют пищевое поведение. Нормативные данные опросника по ограничительному ПП – 2,4, по эмоциональному ПП – 1,8, по экстернальному ПП – 2,7.

Также важно отметить, что, по результатам ряда исследований, у пациентов с ожирением наблюдаются ухудшение качества жизни, депрессия, тревога, снижение самооценки, а также и социальная дезадаптация.

Так, например, в клинической практике используют тест-опросник депрессии, включающий в себя 21 вопрос-утверждение наиболее часто встречаемых симптомов и жалоб. Тест-опросник, или шкала депрессии (Beck Depression Inventory), был предложен Аароном Т. Беком в 1961 году на основе клинических наблюдений, позволивших выявить перечень симптомов депрессии. Опросник (шкала) депрессии Бека является одной из первых шкал, разработанных для качественной и количественной оценки депрессии, его надежность подтверждена многочисленными испытаниями.

Опросник (шкала) депрессии Бека

Опросник депрессии Бека (табл. 5) содержит группы утверждений. Пациенту предлагают внимательно прочитать каждую группу утверждений. Затем определить в каждой группе одно утверждение, которое лучше всего соответствует тому, как он себя чувствовал на этой неделе и сегодня.

Таблица 5. Опросник (шкала) депрессии Бека

1	0 – я не испытываю печали 1 – я подавлен и печален 2 – я страдаю от тоски и подавленности 3 – я настолько несчастен, что я больше не могу этого выносить
2	0 – будущее не подавляет и не пугает меня 1 – будущее меня пугает 2 – я чувствую, что будущее совсем ничего не может мне предложить 3 – я чувствую, что будущее безнадежно, и не могу поверить, что что-то изменится в лучшую сторону
3	0 – я не чувствую себя неудачником 1 – я чувствую, что неудачлив больше, чем другие 2 – в прошлом я вижу лишь серию неудач 3 – я ощущаю себя полным неудачником
4	0 – я не испытываю безразличия 1 – вещи и события не радуют меня, как раньше 2 – мне кажется, что я вообще ни от чего не получаю удовлетворения 3 – я ничего не хочу и всем недоволен
5	0 – я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым 1 – достаточно часто я чувствую себя виноватым 2 – большую часть времени я чувствую себя виноватым 3 – я постоянно испытываю чувство вины
6	0 – я не думаю, что меня накажут 1 – я чувствую, что со мной может случиться что-то плохое 2 – я верю, что судьба меня накажет 3 – я знаю, что я совершал такие поступки, за которые меня следует наказывать
7	0 – я не разочарован в себе 1 – я разочарован в себе 2 – я зол на себя 3 – я ненавижу себя
8	0 – я не считаю себя хуже других 1 – я критикую свои слабости 2 – я виню себя за ошибки 3 – я виню себя за все, что идет не так
9	0 – я не думаю о том, чтобы нанести себе вред 1 – я иногда думаю покончить с собой, но я не буду этого делать 2 – я реально думаю о самоубийстве 3 – я убью себя, как только представится возможность
10	0 – я плачу не чаще обычного 1 – сейчас я плачу чаще, чем обычно 2 – я все время плачу 3 – я не могу заплакать, даже когда я хочу

11	<p>0 – я не более раздражен, чем обычно</p> <p>1 – я раздражаюсь легче, чем обычно</p> <p>2 – я все время раздражен</p> <p>3 – меня уже не задевают те вещи, которые раньше раздражали</p>
12	<p>0 – люди интересны мне по-прежнему</p> <p>1 – другие люди интересуют меня меньше прежнего</p> <p>2 – я почти утратил интерес и чувства к другим людям</p> <p>3 – я полностью утратил интерес к людям и не обращаю на них внимания</p>
13	<p>0 – я способен принимать решения, как и прежде</p> <p>1 – я стараюсь избегать принятия решений</p> <p>2 – мне очень трудно принимать решения</p> <p>3 – я больше вообще не могу принимать решения</p>
14	<p>0 – по-моему, мой внешний вид не изменился</p> <p>1 – я обеспокоен тем, что выгляжу постаревшим и непривлекательным</p> <p>2 – по-моему, мой внешний вид полностью изменился и я не выгляжу больше привлекательным</p> <p>3 – я чувствую себя страшным и отталкивающим</p>
15	<p>0 – моя работоспособность сохранилась на прежнем уровне</p> <p>1 – начало работы требует от меня дополнительных усилий</p> <p>2 – чтобы что-то сделать вовремя, мне нужно буквально заставлять себя</p> <p>3 – я совсем не могу работать</p>
16	<p>0 – я сплю так же хорошо, как обычно</p> <p>1 – по утрам я чувствую себя более усталым, чем раньше</p> <p>2 – я просыпаюсь на 2-3 часа раньше обычного и больше не могу уснуть</p> <p>3 – я просыпаюсь раньше обычного каждое утро и не могу проспать подряд более 5 часов</p>
17	<p>0 – я устаю не больше обычного</p> <p>1 – я устаю быстрее, чем раньше</p> <p>2 – я устаю буквально на пустом месте</p> <p>3 – я настолько устал, что не могу ничего делать</p>
18	<p>0 – мой аппетит такой же, как и прежде</p> <p>1 – мой аппетит слабее, чем прежде</p> <p>2 – мой аппетит сильно ухудшился</p> <p>3 – у меня вообще нет аппетита</p>
19	<p>0 – мой вес в последнее время сохранился на прежнем уровне</p> <p>1 – я похудел больше чем на 3 кг</p> <p>2 – я похудел больше чем на 5 кг</p> <p>3 – я похудел больше чем на 8 кг</p>
20	<p>0 – я думаю о своем здоровье не чаще, чем обычно</p> <p>1 – я все чаще замечаю разные боли и недомогания, расстройства желудка и запоры</p> <p>2 – я настолько внимательно слежу за тем, что чувствую и как я себя чувствую, что не могу думать ни о чем другом</p> <p>3 – я полностью погружен в мысли о своем здоровье и ощущениях</p>
21	<p>0 – мой интерес к половой жизни не изменился</p> <p>1 – мой интерес к половой жизни снизился</p> <p>2 – мой интерес к половой жизни значительно снизился</p> <p>3 – я полностью потерял интерес к половой жизни</p>

Каждому ответу присуждаются баллы от **0 до 3**. Общая сумма должна быть между **0 и 63**. Легкая тяжесть депрессии – **13-18 баллов**. Средняя тяжесть депрессии – **19-29 баллов**. Тяжелая депрессия – **30 баллов и выше**.

Связь лишнего веса и психологических проблем неоднозначно оценивается в различных исследованиях. Например, некоторые исследования показывают положительную связь симптомов депрессии и тревоги и тяжелой степени ожирения, тогда как в других не отмечается никакой связи или даже найдена отрицательная корреляция.

Также имеются противоречивые данные о влиянии фактора пола на возникновение депрессивных и тревожных симптомов при ожирении. Большинство работ выполнены на женской выборке, но в тех исследованиях, где в исследуемую выборку входили мужчины, результаты неоднозначны.

В некоторых исследованиях было показано, что депрессия и тревога имеют положительную корреляцию со степенью ожирения только у женщин, тогда как у мужчин не наблюдается данного эффекта. Результаты другого исследования показали, что у мужчин с ожирением вероятность возникновения депрессии ниже, чем в общей популяции.

Вместе с тем все еще неясным остается механизм влияния ожирения на возникновение психических симптомов. Причинно-следственные связи между депрессией и ожирением носят сложный характер. С одной стороны, ряд исследователей считает, что ожирение вызывает депрессивные симптомы из-за ухудшения физического здоровья, снижения двигательной и социальной активности. Также важными факторами, способствующими возникновению депрессивных симптомов, являются чувство стыда и социальная тревога.

С другой стороны, метаболические нарушения при депрессии могут способствовать повышению веса и возникновению ожирения. Важно отметить, что в ряде проведенных научных работ ожирение рассматривается как физическое проявление нейроэндокринных процессов, связанных с депрессией. В частности, в нескольких проспективных исследованиях показано, что стрессы и депрессивная

симптоматика в детском возрасте могут служить предиктором возникновения ожирения во взрослом возрасте.

Депрессия и ожирение имеют сложную мультифакторную природу, но в любом случае важным общим фактором для депрессии и ожирения являются нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Основные принципы лечения ожирения

Ожирение относится к ряду хронических заболеваний, следовательно, требует длительного комплексного лечения и наблюдения. Основными целями терапии являются достижение оптимальной массы тела, профилактика развития сопутствующих с ожирением заболеваний, поддержание достигнутой массы тела и адекватный контроль ассоциированных с ожирением заболеваний, а также улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности.

По данным ряда клинических исследований отмечено, что снижение массы тела на 5-10% от исходной в течение 4-6 месяцев приводит к клинически значимому улучшению состояния пациентов: на 9% снижается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, на 44% – вероятность развития СД2, на 20% – общая смертность и на 40% – смертность от онкологических заболеваний, ассоциированных с ожирением. При поэтапном, медленном снижении массы тела уменьшение ее на 0,5-1,0 кг в неделю происходит преимущественно за счет жировой ткани.

В настоящее время принята методика поэтапного снижения веса и применяются следующие методы лечения ожирения: немедикаментозное, медикаментозное и хирургическое.

Следует обратить внимание на то, что целесообразность проведения комплексного лечения, безусловно, вполне применима и к лечению ожирения. Следовательно, одним из основных компонентов этого комплексного подхода является диетотерапия. Необходимо отметить, что лечение любого вида ожирения невозможно без диетотерапии.

Поскольку ожирение является результатом дисбаланса между поступлением и расходом энергии, следовательно, основной целью диетотерапии для данного заболевания должно быть снижение поступления энергии с пищей и/или увеличение энергозатрат организма.

Лечение больных ожирением базируется:

- на подборе адекватной диеты;
- на повышении физической активности;
- на модификационном поведении;
- на психологической и социальной поддержке;
- на применении лекарственных препаратов;
- на хирургической коррекции.

Важно отметить, что проблема, которая стоит при выборе методов борьбы с избыточной массой тела, осложняется тем, что в основе возникновения ожирения может быть целый ряд различных факторов, например патологических, физиологических, генетических, социальных, психоэмоциональных, поведенческих. Следовательно, при определении стратегии лечения ожирения предпочтительно использование системного подхода, который учитывает разнообразие причинно-следственных связей этиопатогенеза данного заболевания. Таким образом, для реализации такого подхода можно предложить проведение комплексной оценки состояния пациента с последующим применением комплексного лечения.

Так, успех лечения пациентов может быть существенно увеличен, если данной проблемой совместно будут заниматься специалисты, включая диетолога, психолога, эндокринолога, терапевта или врача общей практики, а при необходимости и других специалистов (например, кардиолога, гастроэнтеролога, сомнолога, окулиста, андролога, гинеколога), в том числе и хирурга.

Для лечения больных ожирением предложено много диет. Основной принцип диетотерапии – резкое ограничение энергетической ценности рациона. Степень сокращения энергетической ценности должна быть пропорциональна степени превышения массы тела. После определения необходимой энергетической ценности (исходя из величины нормальной массы тела) производят ори-

ентировочный расчет рекомендуемой диеты. Обычно при выраженном ожирении энергетическая ценность пищевого рациона должна быть на 40% меньше нормальной потребности. В зависимости от состояния больного и эффективности лечения этот процент может быть снижен до 30 или увеличен до 50. При этом желательно учитывать энергозатраты больного при стандартной физической нагрузке.

ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ

Следует заметить, что физические нагрузки в виде регулярных занятий физкультурой имеют важное значение для коррекции массы тела и хронических заболеваний, связанных с ожирением.

В исследованиях отмечено, что если изменение диеты влияет на массу тела главным образом краткосрочно, то физические нагрузки способны не только увеличить эффективность диеты, но и оказываются одним из наиболее важных прогностических факторов сохранения достигнутого снижения массы тела и в дальнейшем. Выявлено, что увеличение физической активности повышает функциональные резервы сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В ряде проспективных исследований выявлено, что возрастание резервов этих систем снижает общую смертность вне зависимости от динамики массы тела и других факторов.

Следовательно, важный фактор лечения ожирения – увеличение энергозатрат за счет дозированной, строго контролируемой физической нагрузки. Для этого разработана система физических упражнений, предусматривающих постепенное увеличение кратности и сложности выполняемых упражнений. Подобное сочетанное воздействие (диета и физическая нагрузка) дает положительные результаты, которые выражаются не только в потере массы жиров, но и в увеличении активной мышечной массы, о чем свидетельствуют данные денситометрического взвешивания.

Регулярные физические упражнения способствуют:

- увеличению энергозатрат;
- снижению массы жировой ткани;

- увеличению мышечной массы тела;
- сохранению достигнутой массы тела;
- увеличению скорости обменных процессов;
- улучшению показателей углеводного и жирового обмена;
- улучшению работы сердечно-сосудистой системы;
- улучшению самочувствия, физической формы, переносимости стрессов.

Лечебная физкультура относится к группе основных методов лечения ожирения. Комплексное немедикаментозное лечение ожирения, которое включает в себя диетотерапию и занятия лечебной физкультурой, обеспечивает в организме пациентов с ожирением условия для нормализации энергетического, жирового и других видов обмена веществ, способствует снижению избыточной массы тела и устраняет многие функциональные нарушения, ассоциированные с ожирением. Занятия лечебной физкультурой должны быть регулярными, дозированными и длиться на протяжении всей жизни.

Важно отметить, что больному ожирением важно соблюдать персонифицированный активный режим, который бы соответствовал его функциональному состоянию. Регулярные физические упражнения не только стимулируют жизнедеятельность организма, но и повышают тонус нервной системы.

Перед тем как начинать занятия лечебной физкультурой, пациенту необходимо проконсультироваться с терапевтом и желательно со специалистом по лечебной физкультуре, чтобы определить характер и объем физических нагрузок, которые могут быть рекомендованы больным ожирением или пациентам, склонным к полноте. Рекомендации должны носить персонифицированный характер и должны быть даны с учетом возраста пациента, его состояния здоровья и физической тренированности.

Для пациентов с избыточной массой тела и ожирением могут быть использованы следующие виды лечебной физкультуры:

1. Гимнастика (утренняя зарядка, лечебная гимнастика).
2. Дозированные прогулки по ровной и пересеченной местности.
3. Туризм (ближний и дальний).

4. Спортивные упражнения (плавание, гребля, катание на лыжах, велосипеде, коньках).

5. Подвижные спортивные игры (бадминтон, волейбол, теннис и др.).

Различные гимнастические упражнения широко и активно используют при лечении ожирения у пациентов разного возраста. Гимнастические упражнения могут быть разнообразны и создавать физическую нагрузку разной интенсивности (минимальную, среднюю, большую), что позволяет чередовать тренировку различных групп мышц, усиливать воздействие на отдельные участки тела или щадить их и др.

В домашних условиях можно использовать 3 формы лечебно-профилактической гимнастики:

1. Утренняя гигиеническая гимнастика (зарядка).

2. Лечебная гимнастика.

3. Дробные занятия физическими упражнениями на протяжении дня.

Также в домашних условиях в качестве лечебного метода при ожирении с хорошим эффектом можно применять физический труд (с учетом индивидуальных особенностей и склонности пациента к тому или иному занятию).

Одним из наиболее доступных практически всем и эффективным видом физической активности для пациентов являются пешеходные прогулки.

ДИЕТОТЕРАПИЯ

При построении диеты важно соблюдать принцип сбалансированности питания путем введения продуктов, содержащих достаточное количество незаменимых аминокислот, витаминов и полиненасыщенных жирных кислот. Важно вводить достаточное количество белков, поскольку длительное пребывание на малобелковых диетах вызывает нарушения со стороны печени, ССС и других органов. Рекомендуемая суточная потребность в белках составляет 1,5 г на килограмм массы тела. При сбалансированном питании за счет белков пищи должно обеспечиваться 15% энергетических потребностей организма. В качестве источников животного белка рекоменду-

ются нежирные сорта мяса, птицы, рыбы, морепродукты. Источники растительного белка – бобовые, соя, грибы. Так, суточную потребность в белках могут полностью обеспечить 400 г нежирного творога, рыбы, мяса.

Важно отметить, что белковые продукты животного происхождения часто содержат жиры, поэтому их энергетическая ценность выше белковых продуктов растительного происхождения, в то время как растительные белковые продукты содержат клетчатку. Следовательно, можно рекомендовать примерно 30% животных белков заменить на растительные и тем самым уменьшить калорийность пищи.

В то же время пациентам с избыточной массой тела и ожирением из рациона питания необходимо исключить легкорастворимые и быстро всасывающиеся сахара и ввести полисахариды.

Необходимо сказать и о роли жиров в диетотерапии. Известно, что жиры высококалорийны (в 1 г жира содержится 9 ккал) и метаболизируются иначе, чем углеводы. Организм использует большинство углеводов быстро и может накапливать приблизительно однодневный запас гликогена в печени и мышцах. При нормальном количестве пищи углеводы не превращаются в жир. Конечно, жиры улучшают вкусовые качества блюд. Но в то же время, в отличие от углеводов, во время еды жиры дают слабое ощущение насыщения. Следовательно, при избыточном употреблении жира человек набирает массу тела. Именно поэтому наиболее разумным является ограничение жиров до 25-30% суточной энергетической ценности. Вместе с тем существенное ограничение в пищевом рационе жиров, особенно на длительный промежуток времени, может привести, например, к дефициту жирорастворимых витаминов, остеопорозу, холестазу и др. Рекомендуется общее количество жиров уменьшить за счет животных. В свое время под руководством М.И. Певзнера были разработаны диетические рекомендации для различных категорий больных, включая пациентов с ожирением. Основные принципы лечебного питания (диеты) по Певзнеру представлены ниже.

Необходимо отметить, что при ожирении рекомендуются специальные редуцированные диеты с энергетической ценностью от 700

до 1800 ккал и систему надбавок (регулирование количества хлеба и масла).

В таблице 6 представлена сравнительная характеристика редуцированных по энергетической ценности диет.

Таблица 6. Редуцированные по энергетической ценности диеты для больных ожирением

Варианты диеты № 8	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал
8o (максимальная редукция)	40-50	30-40	50-70	630-840
8a (умеренная редукция)	70-80	60-70	70-80	1100-1270
8 (основная диета)	40-50	30-40	50-70	630-840

Пациентам желательно начинать лечение с назначения редуцированного пищевого рациона без чрезмерного ограничения его энергетической ценности. Необходимо отметить, что основная диета № 8 отвечает данными требованиям и ее особенно часто рекомендуют для применения в условиях санаторно-курортного и амбулаторного лечения.

Диета № 8

Диета № 8 предусматривает хорошие вкусовые качества блюд, достаточный общий объем пищи и ее высокую биологическую ценность. В диету включают морские продукты, которые содержат в большом количестве органический йод и незаменимые аминокислоты. Низкое содержание в этих продуктах углеводов позволяет активно назначать их для питания больных ожирением, когда необходимо значительное ограничение углеводов.

Представляем примерное однодневное меню диеты № 8 (табл. 7).

Также примерно 1 раз в неделю пациентам можно рекомендовать устраивать разгрузочные дни. Однако разгрузочные дни рекомендуется устраивать только в те дни, когда у пациентов предполагается лишь небольшая физическая работа.

Важно отметить, что большинство специалистов отдает предпочтение диетам с умеренно пониженной энергетической ценностью. Так,

при данном виде лечения потеря массы тела происходит медленно, но у пациентов меняется стереотип питания, а также меняется пищевое поведение. В перспективе это может помочь пациенту сохранить достигнутые результаты, связанные со снижением массы тела.

Наиболее популярными и безопасными считаются разгрузочные дни 1-2 раза в неделю. Пациентам рекомендуют яблочные (1,5 кг яблок), арбузные (1,5-2 кг мякоти арбуза), простоквашные или кефирные (1,5 л), молочные (5-6 стаканов) разгрузочные дни. Пища распределяется равномерно в течение дня на 5 приемов.

Таблица 7. Примерное однодневное меню диеты № 8 для больных ожирением (1635 ккал)

Наименование блюда	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
Первый завтрак:				
творог кальцинированный	100	13,8	11,1	8,8
морковь тушеная	200	4,2	11,9	16,4
кофе с молоком без сахара	200	1,4	1,7	2,2
Второй завтрак:				
салат из свежей капусты без соли со сметаной	170	2,6	5,6	8,4
Обед:				
щи вегетарианские (полпорции)	200	1,8	6,8	9,5
мясо отварное	90	13,6	8,9	–
горошек зеленый без масла	50	1,3	0,1	3,4
яблоки свежие	100	0,3	–	11,5
Полдник:				
творог кальцинированный	100	13,8	11,1	8,8
отвар шиповника	180			
Ужин:				
рыба отварная (судак)	100	16,0	4,6	0,1
рагу из овощей (полпорции)	125	2,6	6,8	12,5
На ночь: кефир	180	5,0	6,3	8,1
На весь день: хлеб ржаной	150	8,4	1,7	69,9
Всего		84,0	76,5	159,6

Важно отметить, что полное голодание в течение 1-2 недели с употреблением лишь щелочных минеральных вод нельзя признать эффективным методом лечения ожирения. Однако в последнее время

принципы лечебного питания по Певзнеру широко не используются. Основные рекомендации по использованию низкожировой высокоуглеводной диеты, поддерживаемой российской ассоциацией эндокринологов у пациентов с ожирением, представлены ниже.

Широкое распространение получила рекомендуемая ВОЗ система питания со сниженной калорийностью (–500 ккал/сут от физиологической нормы) и ограничением жира до 25-30% от общей калорийности рациона. Важно отметить, что расчет калорийности для каждого пациента необходимо проводить индивидуально по специальным формулам с учетом пола, возраста и уровня физической активности. Физиологическая суточная потребность энергии (в ккал) для женщин/мужчин может быть рассчитана с помощью следующих формул:

18-30 лет:

$(0,0621 \times \text{масса тела в кг} + 2,0357) \times 240 / (0,0630 \text{ масса тела в кг} + 2,8957) \times 240;$

31-60 лет:

$(0,0342 \times \text{масса тела в кг} + 3,5377) \times 240 / (0,0484 \text{ масса тела в кг} + 3,6534) \times 240;$

> 60 лет:

$(0,0377 \times \text{масса тела в кг} + 2,7545) \times 240 / (0,0491 \text{ масса тела в кг} + 2,4587) \times 240.$

Необходимо отметить, что при низком уровне физической активности полученный результат умножают на коэффициент 1, умеренном – на 1,3, высоком – 1,5.

Для снижения массы тела полученную величину рекомендуют уменьшить на 20%. В случае исходного потребления больным 3000 ккал и более в сутки проводят постепенное уменьшение калорийности суточного рациона на 300-500 ккал в неделю до достижения рассчитанной индивидуальной нормы калорий.

В то же время не рекомендуется сокращение калорийности суточного рациона у женщин ниже 1200 ккал, а у мужчин – ниже 1500 ккал в сутки. При этом питание должно быть дробным (4-5 раз в день) и сбалансированным по макронутриентам: белкам (15%), жирам (25-30%) и углеводам (55-60%).

Поскольку рекомендуется 55-60% суточной энергетической ценности покрывать за счет углеводов, важно более подробно сказать об их роли в диетотерапии у пациентов с ожирением.

Известно, что углеводы являются одним из основных источников энергии, следовательно, резкое ограничение углеводов нецелесообразно, т.к. в этом случае происходит замещение их доли в суточном рационе продуктами, содержащими жиры. Предпочтение рекомендуется отдавать сложным углеводам, содержащим пищевые волокна. Применять пищевые волокна рекомендовано по 25-30 г/сут в виде хлеба из муки грубого помола, блюд из злаков и бобовых, овощей и фруктов.

В то же время, как уже было отмечено ранее, ограничивать в первую очередь рекомендуют простые легкоусвояемые углеводы (моно- и дисахариды). Так, в ответ на быстрое всасывание моносахаридов отмечается увеличение содержания в плазме инсулина, который способствует отложению жира в адипоцитах. Следовательно, необходимо из рациона исключить сахар, варенье, мед, кондитерские изделия, конфеты, а вместо них желательнее использовать некалорийные сахарозаменители (аспартам, сахарин).

Важно, что при употреблении углеводов большое значение придается так называемому гликемическому индексу, т.е. способности повышать уровень сахара в крови по сравнению с глюкозой (гликемический индекс глюкозы принят за 100). При приеме пищи нежелательно сочетание в одном и том же продукте простых углеводов и жиров. Так, например, от пирожных набирают массу тела потому, что в них сахар сочетается с жирами. Это можно объяснить тем, что простые углеводы стимулируют выработку инсулина, который способствует депонированию поступающих вместе с ними жиров.

В рационе пациентов с ожирением сложные углеводы должны быть представлены в основном продуктами с низким гликемическим индексом (капуста, салат, огурцы, помидоры, грибы, бобовые, свежие фрукты, овсяная и гречневая каши и др.). Рекомендовано ограничить картофель, бананы, виноград, хурму, белый хлеб, предпочтительно использовать хлеб с отрубями. Пациентам с ожирением желательнее в достаточном количестве ежедневно употреблять

овощи и фрукты, т.к. они богаты пищевыми волокнами, минеральными веществами и витаминами.

Также при составлении рациона питания особое внимание необходимо обратить на то, что у пациента возможно уже имеются метаболические нарушения.

Например, больным с дислипидемией рекомендуется гиполипидемическая диета, которая ограничивает поступление холестерина с продуктами питания до 250-300 мг в сутки. Так, пациентам с артериальной гипертензией следует ограничить потребление соли до 2 г в сутки. Следует исключить из рациона овощные консервы, соленую рыбу, копчености, бульонные кубики и супы быстрого приготовления. Как было уже отмечено, пациентам, имеющим нарушения углеводного обмена, требуется исключение из рациона легкоусвояемых углеводов (конфет, сахара, соков и других сладостей). Все изменения в питании вводятся постепенно и четко должны быть согласованы с пациентом. Желательно, чтобы рекомендации по питанию были конкретны, немногочисленны, просты и доступны в выполнении, не содержали строгих запретов и ограничений, тогда возрастает вероятность их выполнения.

Безусловно, диетические рекомендации должны быть направлены на уменьшение калорийности пищи. Однако в практической деятельности мы не редко сталкиваемся с такой проблемой, как низкая приверженность к надлежащим и долгосрочным диетическим рекомендациям, которые способствуют снижению массы тела. Поэтому в последнее время уделяется значительное внимание вопросу повышения переносимости диет, поскольку диетотерапия эффективна только тогда, когда пациент может соблюдать диету длительно, а в идеале следовать диете постоянно.

Важно отметить, что рекомендуется ежедневно в пищевом рационе употреблять продукты, содержащие клетчатку. Так, прием пищевых волокон может способствовать достижению чувства насыщения у пациентов при меньшем употреблении общей суточной калорийности пищи. Исследования подтвердили, что при использовании в рационе пищевых волокон отмечено повышение комплаентности при соблюдении ограничительных диет.

Надо отметить, что существуют разные классы пищевых волокон, которые значимо отличаются друг от друга по своим физико-химическим и физиологическим свойствам. И если стоит задача не только восполнить дефицит пищевых волокон в рационе пациента, но и с помощью включения пищевого волокна в состав диеты улучшить ее переносимость и повысить приверженность пациента к диете, то нужно выбирать пищевое волокно с выраженной водосвязывающей способностью, что обеспечивает создание чувства насыщения, и частично ферментируемое бактериями толстой кишки для уменьшения выраженности метеоризма. В настоящее время в программах по снижению массы тела успешно применяется псиллиум, существует доказательная база по его применению для снижения массы тела, а также для улучшения липидного и углеводного обменов.

Псиллиум – производное шелухи оболочек семян подорожника овального (*Plantago ovate*), однолетнего травянистого лекарственного растения, широко культивируемого в тропических регионах мира, относящееся к категории водорастворимых, высоковязких гель-образующих и частично ферментируемых пищевых волокон. Так, псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду: 1 г псиллиума связывает 40 мл воды (рис. 1).

Частичная ферментируемость псиллиума вызывает меньше проблем с ЖКТ, таких как абдоминальная боль, вздутие и распирание, его прием лучше переносится, чем других пищевых волокон. Важно отметить, что в Российской Федерации псиллиум также представлен в виде лекарственного препарата Мукофальк («Доктор Фальк Фарма», Германия).

Есть данные, что псиллиум при ожирении действует комплексно: пищевые волокна, входящие в состав препарата, способствуют замедлению прохождения пищи по пищеварительному тракту, удлиняют состояние насыщения, улучшают чувствительность тканей к инсулину. Пищевые волокна, входящие в состав препарата, также стимулируют продукцию анорексигенных пептидов (например, ГПП-1 и пептид YY) в энтероцитах, что способствует уменьшению приема пищи.

Рисунок 1. При разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых пищевых волокон, образуется мягкая гелеобразная масса, оказывающая в том числе обволакивающее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника



Из физиологии пищеварительной системы хорошо известно, что чувство насыщения во многом зависит от степени растяжения и скорости опорожнения желудка. Установлено, что человек более ориентирован на потребление постоянного весового и объемного количества пищи, чем склонен придерживаться определенного суточного потребления калорий. Таким образом, построение диеты на достаточных по объему и, соответственно, удовлетворяющих пациента порциях пищи, но с меньшим содержанием калорий, способно повысить длительную переносимость такой диеты. Известно, что в 1 г жира содержится 9 ккал, в 1 г белков и углеводов – по 4 ккал, в 1 г пищевых волокон – 1,5-2,5 ккал, вода не содержит калорий. Упоминание воды не является случайным, поскольку в пище с высоким содержанием воды энергетическая емкость значительно снижена, и в ряде последних клинических исследований как раз оценивалась эффективность и переносимость диет, содержащих продукты с высоким содержанием воды (в первую очередь овощи и фрукты), при ожирении. Еще раз отметим, что один из механизмов действия

Мукофалька как раз и состоит в связывании воды с помощью гидроколлоидов в гели и вязкие растворы (рис. 1), а его калорийность значительно ниже калорийности овощей и фруктов.

Большое клиническое исследование под названием PREMIER, в котором приняло участие 658 человек, оценивало влияние энергетической емкости диеты на массу тела. Исследование проводилось в течение 6 месяцев. Пациенты с предрасположенностью к гипертензии и пациенты с АГ и избыточной массой тела были случайным образом рандомизированы в одну из трех групп: первая группа получала стандартные рекомендации для пациентов с АГ (снижение массы тела, уменьшение потребления натрия, увеличение физической активности) и участвовала в 18 консультационных сессиях, вторая группа – стандартные рекомендации для пациентов с АГ и специальную диету при гипертензии (DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension), также участники этой группы участвовали в 18 консультационных сессиях; третья группа получила только одну консультацию по применению стандартных рекомендаций для пациентов с АГ. Каждый пациент вел пищевой дневник.

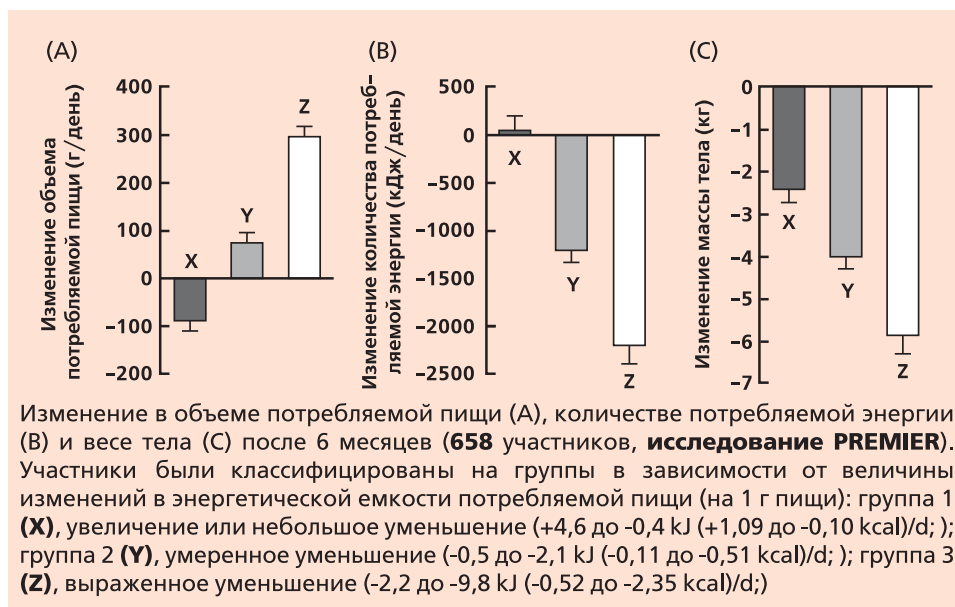
Каждая группа продемонстрировала значительное уменьшение потребления энергии, энергетической емкости пищи и снижение веса. Наиболее выраженное снижение потребления энергии и веса тела было отмечено в первой и второй группах. Вторая группа (стандартные рекомендации и DASH) показала самое значительное снижение энергетической емкости пищи с одновременным увеличением объема потребляемой пищи.

Дополнительный анализ путем объединения всех групп с целью выявить взаимосвязь между энергетической емкостью пищи и снижением массы тела показал, что пациенты с наибольшим снижением энергетической емкости пищи (верхний тертиль – Z) достигли большего снижения массы тела (5,9 кг), чем пациенты в среднем (4,0 кг) и нижнем (2,4 кг) тертилях (рис. 2).

Пациенты в верхнем (Z) и среднем (Y) тертилях увеличили объем потребляемой пищи на 300 и 80 г/день соответственно, но уменьшили потребление энергии на 500 и 250 ккал в день соответственно.

Наоборот, в нижнем тертиле (X) наблюдалось уменьшение объема потребляемой пищи на 100 г в день с незначительным изменением в суточном потреблении энергии. Таким образом, участники, потреблявшие пищу с наименьшей энергетической емкостью, продемонстрировали наибольшее снижение потребления энергии и массы тела. Одновременно в этой группе наблюдалось увеличение объема потребляемой пищи, что повышало приверженность к данному типу диеты, поскольку достигался лучший контроль чувства голода. Кроме того, диета с наименьшей энергетической емкостью отличалась лучшим качеством: увеличилось потребление ПВ, минералов и витаминов (в первую очередь за счет потребления овощей и фруктов).

Рисунок 2. Влияние энергетической емкости пищи на объем потребляемой пищи (A), количество потребляемой энергии (B) и вес тела (C) (по J.H. Ledikwe et al., 2007)



Основные стратегии уменьшения энергетической емкости пищи с целью снижения массы тела можно суммировать следующим образом:

– увеличение в рационе количества пищи с высоким содержанием воды оказывает наибольшее влияние, при этом прием воды

отдельно от пищи не оказывает эффекта, важна вода именно в составе пищи;

- вторым по значимости является уменьшение количества потребляемого жира;
- уменьшение количества простых сахаров и замена их на сложные углеводы является третьей линией в коррекции диеты.

Особенности жиров, которые заставляют ограничить их потребление при лечении ожирения, хорошо известны: наибольшая энергетическая плотность – 9 ккал/г; на депонирование жиров требуется меньше энергии, чем на накопление углеводов; пища, богатая жирами, вызывает менее активный посталиментарный термогенез; еда с высоким содержанием жиров вкуснее обезжиренной (вкус во многом обусловлен жирорастворимыми ароматическими молекулами); в отличие от богатой клетчаткой пищи, продукты, насыщенные жирами, не требуют долгого пережевывания, что также приводит к перееданию.

Что касается пищи с высоким содержанием воды, то в первую очередь предполагается увеличение потребления овощей и фруктов, молочных продуктов. Однако наряду с пищевыми продуктами могут широко применяться и пищевые модификаторы, использование которых позволяет существенно улучшить переносимость диеты и/или оптимизировать порядок ее назначения. Пищевой модификатор помогает достичь чувства насыщения при меньшем потреблении калорий, т.е. аналогичен по действию пище с высоким содержанием воды. Не всегда пациент в силу ряда причин способен изменить свой рацион в нужной степени только за счет овощей и фруктов. Поэтому наряду с изменениями рациона в качестве дополнительных средств применяются пищевые модификаторы. При выборе пищевого модификатора необходимо руководствоваться правилом: меньшее содержание калорий при большем объеме. Однако, безусловно, важны и органолептические свойства пищевого модификатора и удобство приема.

Мукофальк в данном случае является оптимальным ПВ для использования в качестве пищевого модификатора в программах снижения веса в первую очередь за счет высокой водосвязывающей спо-

способности (одна доза Мукофалька (1 пакетик-саше) связывает 150 мл воды).

Также представляют интерес данные о влиянии псиллиума на висцеральную жировую ткань.

Для рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования с параллельным дизайном пациенты с избыточной массой тела и ожирением были распределены на 4 группы. Так, в 1-ю группу вошли пациенты с обычным питанием, которые получали плацебо; 2-ю группу составили пациенты со здоровым питанием, которые также получали плацебо; 3-я группа состояла из исследуемых с режимом обычного питания и приемом пищевого волокна (псиллиума); а в 4-ю были включены те участники исследования, кому было назначено здоровое питание с приемом пищевого волокна (псиллиума). Согласно рекомендациям исследования, псиллиум (12 г) или плацебо пациенты смешивали с 250 мл воды, принимали 3 раза в день за 5-10 мин до завтрака, обеда и ужина. Продолжительность исследования составила 12 недель. По результатам исследования, наибольшее снижение массы тела, доли жира в массе тела, ИМТ и ОТ было достигнуто в группе пациентов, которые получали комбинацию здорового питания и пищевого волокна. При сравнении групп обычного питания совместно с приемом пищевого волокна (псиллиума) и здорового питания с плацебо были выявлены статистически значимые преимущества в снижении ОТ (на 6-й и 12-й неделях исследования) и доли жира в массе (на 12-й неделе) у первых в сравнении со вторыми.

Также ряд проведенных рандомизированных клинических исследований показал эффективность гипополипидемического действия псиллиума. Основным механизмом данного эффекта считают связывание холестерина/желчных кислот, снижение уровня абсорбции холестерина и реабсорбции желчных кислот в ЖКТ с интенсификацией их выведения с калом.

Схема применения препарата Мукофальк в составе диеты для снижения массы тела состоит в приеме 2-3 саше в день (6-10 г псиллиума в день). Псиллиум можно принимать длительно. Препарат рекомендуется принимать за 15-30 минут до приема пищи или во время

еды, предпочтительно в виде геля (настоять раствор до образования желе), поскольку эффективность определяется комплексом воды, связанной с пищевым волокном, и самим пищевым волокном (рис. 3).

Рисунок 3. Способы применения препарата Мукофальк

Возможны два способа применения Мукофалька:

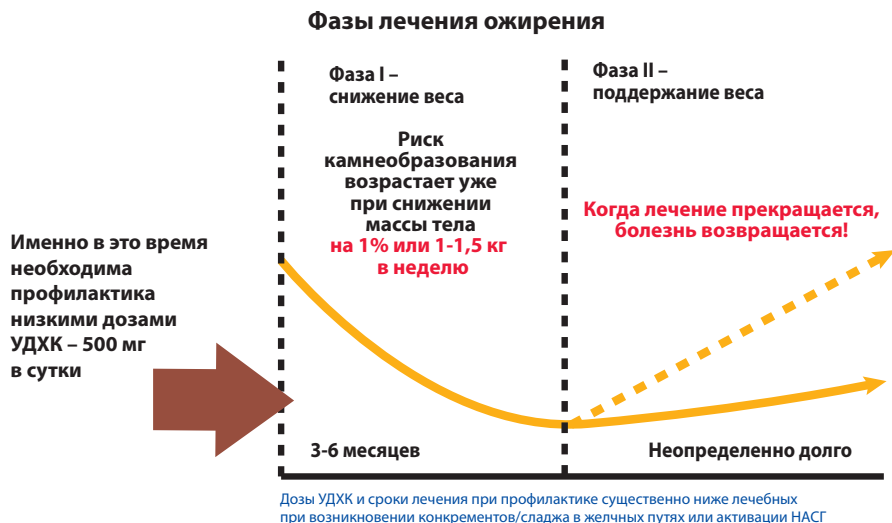


Необходимо также отметить, что при применении низкожировой диеты существенно возрастает риск образования желчных камней. Для профилактики желчнокаменной болезни возможно применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Так, в 2007 году Обществом по изучению расстройств пищеварения и нарушений метаболизма (Германия) и Обществом хирургии пищеварительного тракта (Германия) были приняты рекомендации по диагностике и лечению ЖКБ, в которых указано, что УДХК в дозе ≥ 500 мг в день в течение 3-6 месяцев достоверно снижает риск развития ЖКБ, связанной с быстрым снижением массы тела (более 1,5 кг в неделю), и должна назначаться до тех пор, пока вес пациента полностью не стабилизируется. Но даже при целевом снижении веса в 1,0-1,5 кг в неделю риск образования камней увеличен (рис. 4).

Эффективность профилактики формирования конкрементов в ЖП с помощью назначения УДХК у этой категории больных проанализирована в метаанализе C.S. Stokes et al. (2014). В метаанализ были включены 13 рандомизированных исследований, в которых уча-

Рисунок 4. На этапе снижения массы тела существенно возрастает риск поражения печени и желчных путей



ствовало 1836 пациентов. В 8 исследованиях снижение массы тела больных достигалось путем соблюдения низкокалорийной диеты, в 5 исследованиях пациентам выполняли бариатрические оперативные вмешательства. Снижение веса было более выраженным у пациентов после бариатрической хирургии (медиана – 41 кг; диапазон – 25-51 кг) по сравнению с пациентами на низкокалорийной диете (медиана – 10 кг; диапазон – 6-25 кг). Однако профилактическое действие УДХК было более выраженным у пациентов на низкокалорийной диете. Так, назначение УДХК способствовало снижению частоты формирования конкрементов в ЖП в группе диетических рекомендаций с 19% до 3%, а в группе бариатрической хирургии – с 28% до 9% (рис. 5, 6.)

Важно, что УДХК после бариатрической хирургии не только предотвращает образование камней в ЖП, но и снижает частоту манифестации имеющейся ЖКБ, ставя под сомнение концепцию профилактической ХЭ у пациентов с бессимптомными камнями. 97% пациентов с желчными конкрементами, получавших терапию УДХК в течение 6 месяцев после бариатрической хирургии, оставались бессимптомными. Обычно у 20% пациентов с ЖКБ заболевание манифестирует сразу же после бариатрической хирургии, требуя лечения, в том

числе хирургического (Magouliotis D.E. et al. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2017 Nov; 27(11):3021-3030; Della Penna A. et al. Ursodeoxycholic Acid for 6 Months After Bariatric Surgery Is Impacting Gallstone Associated Morbidity in Patients with Preoperative Asymptomatic Gallstones. *Obes Surg.* 2019).

Рисунок 5. Включенные в метаанализ клинические исследования по применению УДХК для профилактики камнеобразования. Длительность диеты – от 3 до 6 мес., LCD – низкокалорийная диета (900-1679 ккал/день), VLCD – очень низкокалорийная диета (<800 ккал/день) (C.S. Stokes et al. (2014)

Trial	Country	Patients (n)	Intervention (dose/day)	Intervention duration (wk)	Follow-up (wk)	Baseline weight (kg)	Mean weight lost (kg)	Percentage weight lost	Dropouts (excluding withdrawals)	Main inclusion criteria
Broom field ²³	USA	23	VLCD β 1200 mg UDCA,	16	19	106	21	20	5	Obese
		22	VLCD β 1300 mg aspirin,			98	25	26	8	
De Filippo ⁴³	Italy	23	VLCD β placebo	16	16	106	21	20	4	Obese
		20	LCD β 600 mg UDCA,			105	10	10	0	
Festi ⁴⁸	Italy	20	LCD β placebo	12	12 ^a	101	8	8	0	Obese
		16	VLCD β high-fat,			115	20	17	5	
Gebhard ³⁵	USA	16	VLCD β low-fat	12	12 ^a	110	19	17	5	Obese
		7	LCD β high-fat,			114	25	22	0	
Marks ²⁵	USA	6	VLCD β low-fat	12	12	105	23	22	0	Obese
		16	VLCD β 1200 mg UDCA,			100	10	10	20 ^c	
Mendez-Sanchez ³⁶	Mexico	15	VLCD β 1600 mg ibuprofen,	12	12	110	11 ^b	10	4 ^e	Obese
		16	VLCD β placebo			114	10	10		
Miller ⁴⁷	Austria	14	LCD β 1200 mg UDCA,	6	6	80	6	8	4 ^e	Obese
		14	LCD β 11.3 g omega-3 fatty acids,			84	7	8		
Moran ^{44,45}	Mexico	14	LCD β placebo	24	96	82	6	7	12	Obese (after bariatric surgery)
		76	500 mg UDCA,			136	51	38		
Shiffman ²⁵	USA	18	Placebo	8	8	90	6	7	0	Obese
		18	LCD β 750 mg UDCA,			86	6	7		
Sugerman ²⁴	USA	742	VLCD β 300/600/1200 mg UDCA,	16	16	128	25	20	255 ^c	Obese
		255	VLCD β placebo			129	24	19		
Williams ⁴⁶	Canada	231	300/600/1200 mg UDCA,	24	24 ^d	137	40	29	72 ^c	Obese (after bariatric surgery)
		74	Placebo			144	38	26		
Worobetz ⁴⁹	Canada	44	10 mg/kg UDCA,	Up to 72	Up to 72	—	—	—	6	Obese (after bariatric surgery)
		42	Placebo			43	40	0		
Wudel ²⁷	USA	13	1000 mg UDCA,	12	12	147	25	17	3	Obese (after bariatric surgery)
		16	Placebo			143	29	20		
		20	600 mg UDCA,	24	48	159	48	28	5	Obese (after bariatric surgery)
		20	600 mg ibuprofen,			—	—	—		
		20	Placebo						9	

^aThe entire study duration was 24 weeks; however, only the first 12 weeks were included in this systematic review because this was the weight loss phase.

^bWeight loss reported only for the 6-week time point.

^cReported no significant difference between groups.

^d54 patients were followed up for 48 weeks, but only data from the 24-week time point are included.

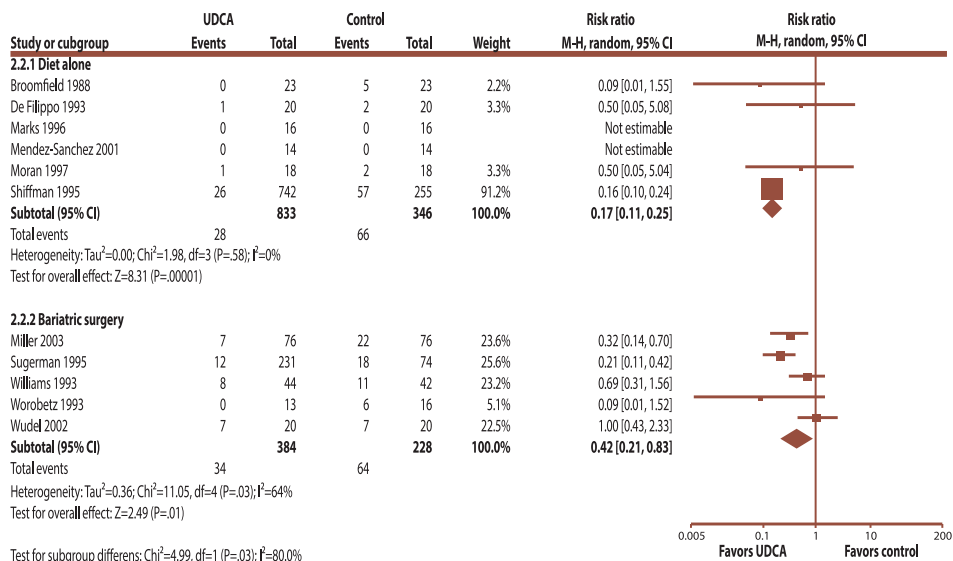
Референтным препаратом УДХК в странах Европы (EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs, June 2009), а также в России является препарат Урсофальк.

Для профилактики образования желчных конкрементов Урсофальк назначают в дозе 8-10 мг/кг массы тела в сутки (вся доза однократно на ночь) в течение 1-3 месяцев.

Таким образом, для достижения успеха в лечении у пациентов с ожирением необходимо участие команды специалистов, а лечебные

мероприятия должны дополнять друг друга и способствовать усилению конечного положительного результата.

Рисунок 6. Применение УДХК оказывает профилактический эффект на образование камней у пациентов на низкокалорийной диете и после бариатрической хирургии (C.S. Stokes et al., 2014)



Однако только за счет диеты и физических упражнений снизить массу тела и сохранять достигнутый результат не всегда удается. Так, по статистическим данным, установлено, что 30-60% пациентов, которым удалось снизить вес с помощью диеты и физической нагрузки, через год возвращаются к исходной массе тела, а через 5 лет практически все больные восстанавливают или даже превышают исходные параметры.

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев при ожирении, как и при других хронических заболеваниях, медикаментозная терапия необходима. В то же время фармакотерапия должна быть направлена на усиление эффективности немедикаментозных методов лечения ожирения, а также способствовать предотвращению рецидивов набора сброшенной массы тела и улучшению метаболических показателей.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

В настоящее время трудно переоценить важность эффективного лечения ожирения, приоритетом которого является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и их осложнений.

Стратегии лечения построены на комплексном подходе, включающем немедикаментозные методы и фармакотерапию. Возможности использования фармакотерапии ограничены, история использования ряда лекарственных препаратов драматична.

Хотелось бы обратить внимание на те из них, которые применяют с целью снижения и стабилизации веса, такие как метформин и орлистат, сибутрамин, а также рассмотреть возможности использования аналогов ГПП-1 в лечении ожирения.

Традиционно метформин не принадлежит к перечню препаратов для снижения массы тела. Однако свойство метформина уменьшать вес у пациентов с избыточной массой тела приводит к мнению о его достаточной эффективности в отношении влияния на вес. Необходимо обратить внимание на уникальное свойство метформина оказывать антигипергликемическое, а не гипогликемизирующее действие, т.е. при монотерапии он не снижает уровень гликемии ниже нормального, что позволяет использовать метформин у лиц без явного диабета уже на стадии ранних нарушений углеводного обмена. Метформин замедляет процесс всасывания углеводов в ЖКТ, а также обладает анорексигенным действием.

Важным эффектом метформина является уменьшение или стабилизация массы тела, а также снижение отложения висцерального жира.

Согласно результатам экспериментальных исследований на животных моделях, анорексигенный эффект метформина, по-видимому, связан с центральным действием препарата на уровне гипоталамических нейронов. Модулируя экспрессию орексигенного нейропептида Y, препарат способствует снижению массы тела. В различных исследованиях установлено, что в зависимости от длительности

приема метформина снижение массы тела у больных с метаболическим синдромом составило от 0,5 до 4,5 кг. Метформин обладает и рядом других метаболических эффектов, включая влияние на жировой обмен. В то же время метформин оказывает лишь минимальное действие на массу тела.

Реального повышения эффективности терапии ожирения и приверженности больных к лечению можно добиться с помощью фармакопрепаратов, которые могут быть назначены больным с ИМТ ≥ 30 , а при наличии факторов риска и/или ассоциированных с ожирением заболеваний – при ИМТ ≥ 27 . Важно отметить, что фармакотерапия эффективна лишь в комплексе с мероприятиями по модификации образа жизни.

Орлистат (Ксеникал) является полусинтетическим селективным ингибитором желудочной и панкреатической липаз, которые обеспечивают всасывание жиров, потребляемых с пищей. Абсорбция препарата минимальна. Он не обладает системным действием и не ингибирует печеночную и тканевую липопротеинлипазы, метаболизируется главным образом в стенке ЖКТ с образованием фармакологически неактивных продуктов. Через кишечник выводится 97% препарата (в неизмененном виде – 83%).

Эффективность лечения прогнозируют по результатам применения орлистата (Ксеникала) в первые три месяца. Снижение массы тела больного не менее 5% от первоначальной за этот период свидетельствует в пользу продолжения медикаментозной терапии. Лечение считается адекватным при уменьшении массы тела на 10% от исходной в течение года. При продолжении приема препарата на втором году и соблюдении умеренно гипокалорийной диеты снижение массы составляет не менее 11%. При расширении питания до эукалорийного масса тела пациента стабилизируется. При абдоминальном ожирении орлистат способствует более эффективному, чем плацебо, уменьшению объема талии.

В одном из исследований было отмечено, что механизм независимого влияния орлистата 120 мг на контроль гликемии у пациентов с диабетом и ожирением 2-го типа может включать стимуляцию секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) L-клетками в ниж-

них отделах тонкой кишки. Глюкагоноподобный пептид-1, как было показано, эффективно улучшал контроль глюкозы у пациентов с диабетом 2-го типа в 6-недельном исследовании с использованием непрерывной подкожной инфузии. Орлистат 120 мг, благодаря ингибирующему действию на липазы ЖКТ, снижает скорость гидролиза пищевых триглицеридов до всасываемых жирных кислот и моноглицеридов. Это приводит к расширению области переваривания жира от проксимальной до нижней части тонкой кишки и, наконец, оставляет примерно 30% пищевого жира непереваренным и, следовательно, невсасываемым. Инфузия липидов в подвздошную кишку добровольцев, как было показано, вызывает дозозависимое повышение уровня ГПП-1 в плазме, соответствующее данным о том, что большинство секретирующих ГПП-1 L-клеток расположено в нижних частях тонкой кишки. Следовательно, это согласуется с тем, что при лечении орлистомом 120 мг повышение концентрации жирных кислот в просвете дистальной части тонкой кишки стимулирует секрецию ГПП-1.

Представляют интерес результаты поискового исследования, где было выявлено, что орлистат 120 мг повышает постпрандиальную концентрацию ГПП-1 плазмы. Так, в условиях, когда пациенты с диабетом 2-го типа голодали в течение ночи, а затем получали капсулы орлистата 120 мг либо плацебо с последующим тестовым приемом пищи (600 ккал), содержащей 38% жира и 50% углеводов, наблюдалось значимое повышение уровней ГПП-1 и С-пептида, а также значимое снижение постпрандиального уровня глюкозы.

Следовательно, в дополнение к благоприятному влиянию на массу тела у пациентов с диабетом 2-го типа орлистат 120 мг, как представляется, улучшает контроль гликемии в большей степени, чем можно предсказать только на основании снижения массы тела. Предполагаемые механизмы не зависящего от изменения массы тела влияния орлистата 120 мг на контроль гликемии включают снижение постпрандиальных неэстерифицированных жирных кислот плазмы, редукцию висцеральной жировой ткани и/или повышение постпрандиального уровня ГПП-1.

Ряд проведенных исследований показал клиническую эффективность и переносимость орлистата (Ксеникала) у пациентов с метаболическим синдромом. В клиническом исследовании Pinkston M. и соавторы (2006 г.) оценивали эффекты Ксеникала и модификации образа жизни (в сравнении только с модификацией образа жизни) у 107 женщин с метаболическим синдромом (возраст 21 год – 65 лет). Через год наблюдения в группе больных с метаболическим синдромом, получавших Ксеникал, наблюдалось существенное улучшение антропометрических показателей: снижение массы тела и ИМТ составило соответственно $9,3 \pm 7,5$ кг и $3,1 \pm 3,9$ кг/м², в то время как в другой группе лишь $0,2 \pm 3,1$ кг и $0,1 \pm 1,2$ кг/м².

Представляют интерес и результаты другого проведенного исследования (2006 г.), где изучали эффекты терапии Ксеникалом, оценивая 10-летний риск ССЗ по Фрамингемской шкале у 181 пациента с метаболическим синдромом. К концу 36-й недели терапии Ксеникалом ИМТ снизился с $35,0 \pm 4,2$ до $32,6 \pm 4,5$ кг/м², окружность талии – с $108,1 \pm 10,1$ до $100,5 \pm 11,1$ см. Снижение массы тела >5% было достигнуто у 64,6% больных. Среди пациентов с НТГ у 38 из 53 (71,7%) наблюдалось улучшение толерантности к глюкозе. К концу исследования половина пациентов переместилась в более низкую категорию риска ССЗ Фрамингемской шкалы.

Необходимо отметить, что оригинальным препаратом, содержащим орлистат, является Ксеникал.

В настоящее время на фармацевтическом рынке существуют препараты-дженерики, одним из которых является препарат Листата. В состав Листаты входит гуммиарабик, который способен нивелировать явления, связанные с приемом орлистата. Гуммиарабик – смола акации, произрастающей в Восточной и Западной Африке. Гуммиарабик позволяет получать устойчивые эмульсии с большинством масел в широком диапазоне рН в присутствии электролитов без необходимости вторичной стабилизации другими ингредиентами. Он абсорбируется на гидрофобных поверхностях и стабилизирует масляную эмульсию. Входящий в состав Листаты гуммиарабик способствует предотвращению слияния капелек жира и, следовательно, уменьшает возможность побочных эффектов, связанных с избытком

жира в толстой кишке (например, маслянистые выделения). Рекомендованная доза препарата Листата – 120 мг с каждым основным приемом пищи (во время еды или не позднее чем через 1 ч после еды).

Также для лечения ожирения применяются препараты центрального действия (анорексигенные средства, снижающие потребление пищи), к числу которых относится сибутрамин. Известно, что фармакологическое действие препарата состоит в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели. Результатом накопления серотонина в межнейрональной щели является усиление и пролонгирование чувства насыщения, что способствует уменьшению объема потребляемой пищи. В то же время, активируя β -3 и β -2 адренорецепторы жировой ткани, препарат стимулирует процессы термогенеза, увеличивает расход энергии организма и тем самым инициирует липолиз, что способствует снижению массы тела пациентов. Важно отметить, что сибутрамин отличается по механизму действия от других препаратов центрального действия тем, что не оказывает влияния на допаминергическую систему и вследствие этого не вызывает лекарственной зависимости.

Клиническая эффективность и безопасность сибутрамина были продемонстрированы в ряде многоцентровых рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований. Показано, что применение сибутрамина помогает пациентам с избыточной массой тела и ожирением не только сформировать правильное ПП, но и модифицировать образ жизни.

Основные нежелательные эффекты – сухость во рту, нарушение сна, головная боль, запоры, отсутствие аппетита, повышение АД, учащенное сердцебиение. Данные побочные эффекты, как правило, слабо выражены и носят проходящий характер.

Сибутрамин рекомендуют назначать в дозе 10 мг однократно утром независимо от приема пищи. При отсутствии эффекта в течение 4 недель рекомендовано увеличить дозу препарата до 15 мг/сутки.

Таким образом, эффект снижения массы тела на фоне приема сибутрамина основан на снижении потребления пищи в результате

быстрого развития чувства насыщения и увеличения расхода энергии. Препарат разрешен для длительного применения.

В то же время следует обратить внимание на то, что в мае 2010 года в России был зарегистрирован первый препарат из группы аналогов человеческого ГПП-1.

Молекула лираглутида на 97% гомологична по аминокислотному составу нативному ГПП-1 человека (инкретиномиметик эксенатид имеет гомологичность человеческому ГПП-1 только на 53%). При создании лираглутида произведены две замены в структуре нативного ГПП-1: в позиции 26 жирнокислотная цепь ацилирована к лизину и лизин в позиции 34 заменен на аргинин. Длительность действия лираглутида составляет 24 часа при однократном подкожном введении.

Согласно данным рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого 20-недельного исследования с применением одной из четырех доз лираглутида (1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг или 3,0 мг, N=90-95) или плацебо (n=98), которое вводили один раз в день подкожно, или орлистата (прием осуществлялся по 120 мг три раза в день перорально, N=95) у пациентов с ожирением, не страдающих сахарным диабетом 2-го типа, было показано, что на фоне применения лираглутида отмечено значительно большее снижение массы тела, чем у пациентов в других группах. Всего в данное исследование было включено 564 пациента из 19 стран (в возрасте 18-65 лет, с ИМТ 30-40 кг/м²), которые были случайным образом распределены в вышеуказанные группы. Продемонстрировано, что средняя потеря веса на фоне лираглутида 1,2-3,0 мг составляла 4,8 кг, 5,5 кг, 6,3 кг и 7,2 кг. В группе плацебо – 2,8 кг и 4,1 кг в группе пациентов, которые принимали орлистат. У 76% пациентов (n=70), получавших 3,0 мг лираглутида, вес снизился более чем на 5% от исходного. Данная динамика снижения веса в группе плацебо (n=29) отмечена у 30% исследуемых и у 44% (n=42), получавших орлистат. Также отмечено снижение артериального давления при использовании всех доз лираглутида, особенно 1,8-3,0 мг в сутки. Таким образом, лечение лираглутидом в течение 20 недель хорошо переносится, вызывает снижение массы тела и тем самым снижает факторы риска, связанные с ожирением, в частности риск развития сахарного диабета 2-го типа.

Способность лираглутида в дозе 3 мг поддерживать достигнутое с помощью диеты снижение массы тела изучалась в течение 56 недель в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы с участием больных ожирением без СД2. Исследование включало вводную фазу продолжительностью от 4 до 12 недель, в течение которой они соблюдали низкокалорийную диету (1200-1400 ккал/сут) и получали консультирование по питанию и физической нагрузке. После снижения массы тела более чем на 5% участники (n = 422) проходили рандомизацию на терапию лираглутидом 3 мг или плацебо, которую получали в течение 56 нед., продолжая соблюдать рекомендации по изменению образа жизни. За время вводного периода среднее снижение массы тела у рандомизированных участников составило 6,3 кг (6%), а в дальнейшем – 6,1 против 0,05% в группах лираглутида и плацебо соответственно ($p < 0,0001$). В группе лираглутида число пациентов, сохранивших достигнутое за вводный период снижение массы тела, было больше, чем в группе плацебо (81% против 49% соответственно), а также было больше пациентов, у которых дополнительное снижение массы тела составило 5% и более (51% против 22%).

Лираглутид в дозе 3 мг в целом хорошо переносился, частота отмены лечения в группах была сходной (27,8% против 32,9% в группах лираглутида и плацебо соответственно). Тошнота в группе лираглутида отмечалась чаще, чем в группе плацебо (48% против 17%), особенно в период повышения дозы, но в большинстве случаев (64%) была легкой и проходила через 4-6 недель. Установлено, что помимо снижения массы тела АР ГПП-1 позволяют улучшить профиль АД и оказывают положительное действие в отношении нарушений, характерных для предиабета и метаболического синдрома, что делает их привлекательным вариантом терапии наряду с изменением образа жизни при лечении разнообразных связанных с ожирением факторов риска для здоровья. Подкожный путь введения АР ГПП-1 может быть препятствием для некоторых пациентов; однако систематический обзор доступных отзывов больных о лечении, участвовавших в клинических исследованиях АР ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4, показывает, что клинические преимущества АР ГПП-1 перевешивают любые субъективные недостатки инъекционного вве-

дения. Данные клинических исследований также свидетельствуют о том, что среднее снижение массы тела при применении АР ГПП-1 умеренное (до 7,8 кг); однако это больше, чем при применении одобренного для похудения орлистата. Также доказано, что существует группа пациентов с «суперответом» на АР ГПП-1: через 1 год лечения лираглутидом в дозе 3 мг масса тела у 37% пациентов уменьшилась на 10% и более. В то же время даже при умеренном снижении массы тела дополнительные благоприятные эффекты АР ГПП-1 в отношении уменьшения других сердечно-сосудистых факторов риска могут существенно изменить затраты на лечение осложнений ожирения. Например, исследования по профилактике диабета показали, что умеренное кратковременное уменьшение массы тела снижает заболеваемость диабетом в будущем.

Столь высокая эффективность лираглутида в отношении снижения массы тела предполагает использовать данный препарат для лечения ожирения.

Так, 23 декабря 2015 года Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США FDA одобрило препарат Саксенда в форме раствора для подкожного введения с целью снижения веса у пациентов с ожирением или избыточной массой тела в качестве дополнения к диетам и физическим упражнениям. Безопасность и эффективность препарата оценивалась в ходе трех клинических испытаний, в которых в общей сложности приняли участие около 4800 пациентов с сопутствующими избыточной массой тела или ожирению заболеваниями и без них.

Эффективность и безопасность применения препарата Саксенда для длительной коррекции массы тела в сочетании с низкокалорийной диетой и усилением физической активности была изучена в 4 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (3 исследования продолжительностью 56 нед. и 1 исследование продолжительностью 32 нед.). В России лираглутид 3,0 мг (Саксенда) был зарегистрирован для лечения ожирения в 2016 году.

Лечение ожирения – довольно сложная задача, поскольку это хроническое, склонное к частым рецидивам заболевание, которое требует

систематического пожизненного лечения. На практике длительное соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни трудно-осуществимо, т.к. требует устойчивой мотивации и значительных усилий со стороны пациентов. Статистика свидетельствует, что не более 10% больных ожирением на фоне традиционной (немедикаментозной) терапии могут достичь желаемых результатов лечения.

Важно обратить внимание на то, что в настоящее время отмечен рост числа детей с ожирением и избыточной массой тела. Следовательно, на современном этапе особый интерес представляют подходы к лечению ожирения пациентов с манифестацией заболевания в детском и подростковом возрасте. В то же время данная проблема обусловлена ограничением показаний к назначению медикаментозной терапии в этих возрастных группах.

Согласно консенсусу по предотвращению и лечению ожирения Американской ассоциации эндокринологов терапия ожирения у детей до 12 лет включает в себя поведенческую терапию, обучение правильному питанию, назначение конкретных физических нагрузок. В случае ее неэффективности и наличия заболеваний, ассоциированных с ожирением в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по СД2 или сердечно-сосудистым заболеванием, у детей старше 12 лет и подростков возможно использование фармакотерапии.

Таким образом, назначение фармакотерапии детям и подросткам с ожирением должно рассматриваться только в комбинации с изменением образа жизни и только в тех случаях, когда модификация образа жизни сама по себе позволяет ограничить набор массы тела или облегчить течение сопутствующих заболеваний. Выбор препаратов в терапии ожирения у детей и подростков в возрасте 12-18 лет ограничен: сибутрамин запрещен в США и в странах Европы, метформин одобрен FDA только в терапии СД2 у детей старше 10 лет, но не разрешен для лечения ожирения. На сегодняшний день единственным безопасным и эффективным средством для лечения ожирения является орлистат. Доза препарата подбирается индивидуально. Оптимальная суточная доза составляет 360 мг (по 120 мг 3 раза в день во время еды или не позже 1 часа после еды). Если во время еды жиры не употребляются, прием орлистата (ксеникала) можно пропустить.

Применение Орлистата с 12 лет в США одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, USA; Food and drug administration) в декабре 2003 года, а Европейским медицинским сообществом (EMA, European Community) – в мае 2005 года.

В настоящее время проведены рандомизированные исследования, доказавшие эффективность использования орлистата для коррекции массы тела в педиатрической практике.

Следует обратить внимание на то, что потеря массы тела на 5-15% от исходных показателей сопровождается клинически значимым улучшением метаболических показателей и, как следствие, снижением риска ассоциированных с ожирением осложнений (табл. 7).

Таблица 7. Влияние массы тела на осложнения ожирения

Заболевания, ассоциированные с ожирением	Снижение массы тела, необходимое для достижения клинически значимого эффекта (%)	Комментарии
СД II типа (профилактика)	3-10	Максимальный эффект при динамике $\geq 10\%$
Гипертензия	5-15	Артериальное давление продолжает снижаться при динамике $> 15\%$
Дислипидемия	3-15	Уровень триглицеридов продолжает снижаться при динамике $> 15\%$
Гипергликемия (повышенный HbA1c)	3-15	HbA1c продолжают снижаться при динамике $> 15\%$
Неалкогольная жировая болезнь печени	10	Уменьшение выраженности стеатоза, воспаления, фиброза
Синдром ночного апноэ	10	Некоторое улучшение при динамике $> 5\%$
Остеоартриты	5-10	Уменьшение симптоматики
Депрессии, стресс	5-10	Уменьшение симптоматики
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	5-10	Уменьшение симптоматики
Синдром поликистозных яичников	5-15	Оптимум при динамике $\geq 10\%$. Снижение уровня андрогенов, достижение овуляции, снижение инсулинорезистентности

В настоящее время в Российской Федерации для фармакотерапии ожирения применяются 3 препарата: орлистат, сибутрамин, лираглутид 3 мг (табл. 8).

Таблица 8. Препараты, назначаемые при лечении ожирения

Препарат	Механизм действия	Доза	Основные побочные эффекты и предостережения
Фентермин*	Дериват амфетамина-норадренергический, дофаминергический симпатомиметик	15, 30, 37,5 мг/сут	Повышение АД, ЧСС, эйфория, привыкание
Орлистат	Ингибитор желудочно-кишечных липаз	120 мг х 3 р/д 60 мг х 3 р/д	Снижение абсорбции жирорастворимых витаминов, учащение дефекации, стеаторея
Сибутрамин	Ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина и в меньшей степени допамина в синапсах центральной нервной системы	10, 15 мг	Сухость во рту, нарушение сна, головная боль, запоры, отсутствие аппетита, повышение АД, ЧСС
Лоркасерин*	Агонист серотонинергических рецепторов 5-HT ₂ -С	10 мг х 2 р/д	Головная боль, головокружение, слабость, тошнота, запоры
Налтрексон/бупропион*	Блокада опиоидных рецепторов / блокада обратного захвата норадреналина, дофамина	8/90 мг 2 табл. х 2 р/д	Головная боль, головокружение, рвота, бессонница, запоры
Фентермин/топирамат*	Модуляция ГАМК-рецепторов / усиление продукции норадреналина	Стартовая: 3,75/23 мг 1 р/д Максимальная: 15/92 мг 1 р/д	Парестезии, головокружение, бессонница, запоры
Лираглутид 3 мг	Агонист рецепторов ГПП-1	Стартовая: 0,6 мг Максимальная: 3,0 мг	Тошнота, рвота, головная боль, панкреатиты

Примечание: * Не зарегистрированы в Российской Федерации для лечения ожирения.

Необходимо отметить, что на фоне традиционной терапии не более 10% больных ожирением могут достичь желаемого результата лечения. Результаты длительного наблюдения за большими группами пациентов показывают, что, несмотря на применение различных программ для снижения веса, включающих модификацию образа

жизни (диетотерапия, физические нагрузки) и фармакотерапию, в течение 10 лет не только не происходит снижения массы тела, но отмечается ее увеличение в среднем по группе на 1,6-2%.

По данным ряда клинических исследований установлено, что на фоне снижения массы тела отмечается улучшение ряда метаболических и биохимических показателей, являющихся факторами риска заболеваний, ассоциированных с ожирением. Однако результаты обсервационных исследований не подтверждают, что целенаправленное снижение массы тела, в том числе у лиц, страдающих ожирением, сопровождается снижением смертности от ССЗ и общей смертности.

Вместе с тем клиническое исследование (Sjostrom L., Nardro K. Et al., 2007) показало, что при сравнении с консервативным способом ведения бариатрическая хирургия также была ассоциирована с долгосрочным снижением смертности от всех причин. В то же время оперативное лечение никогда не может быть проведено более чем у малой части таких пациентов с ожирением и несет риски, хотя и минимальные, хирургических вмешательств и повторного набора массы тела.

Следовательно, современное стандартное ведение пациентов с ожирением предполагает присоединение фармакотерапии ожирения только после коррекции питания, физической активности, поведенческих аспектов жизни пациента и, соответственно, оценки достигнутого эффекта.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

Целью хирургических методов лечения ожирения является как улучшение качества жизни пациентов, так и воздействие на прогрессирование связанных с ожирением заболеваний.

Хирургическое лечение может проводиться при морбидном ожирении и неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий у лиц в возрасте 18-60 лет.

При морбидном ожирении и неэффективности консервативной терапии в последние годы все чаще используются следующие виды хирургических вмешательств:

- Бариатрические операции – хирургические вмешательства, выполняемые на органах пищеварительного тракта с целью снижения массы тела.
- Рестриктивные (гастроограничительные) операции направлены на уменьшение размеров желудка.
- Мальабсорбтивные (шунтирующие) и комбинированные операции направлены на шунтирование различных отделов тонкой кишки, уменьшающее абсорбцию пищи.

В настоящее время бариатрическая хирургия применяется у пациентов с морбидным ожирением с ИМТ >40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) или у пациентов с ИМТ >35 кг/м² при наличии тяжелых заболеваний, на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела.

Противопоказаниями к хирургическому лечению ожирения являются обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, беременность, онкологические заболевания, психические расстройства, злоупотребление психоактивными веществами, некоторые виды расстройств личности (психопатий), нервная булимия, а также необратимые изменения со стороны жизненно важных органов.

Необходимо отметить, что решение о выполнении бариатрической операции должно приниматься совместно пациентом и профессиональной командой врачей (эндокринолога, хирурга, терапевта/кардиолога, диетолога, психиатра) с тщательной оценкой соотношения возможной пользы и риска у конкретного больного.

Специфические противопоказания к бариатрической хирургии могут быть также обусловлены:

- отсутствием видимых попыток консервативного лечения ожирения до операции;
- отсутствием дисциплины и возможности участия в длительном послеоперационном наблюдении;
- отсутствием у пациента возможности себя обслуживать, отсутствием помощи со стороны семьи или социальной поддержки.

Бариатрические операции

Бариатрические операции могут выполняться как с традиционным хирургическим доступом, так и с применением лапароскопической техники.

Известно, что в настоящее время к наиболее часто выполняемым бариатрическим операциям относятся:

- лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка;
- продольная резекция желудка;
- гастрощунтирование;
- билиопанкреатическое шунтирование с исключением двенадцатиперстной кишки.

К современным технологиям, которые в течение последних 5 лет получили широкое распространение, относятся:

- гастропликация;
- минигастрощунтирование;
- билиопанкреатическое шунтирование (отведение) с единственным дуоденоилеоанастомозом;
- установка шунтирующих систем в просвет 12-перстной кишки.

Согласно современным данным, не рекомендуется применение корригирующих операций (абдоминопластики и липосакции) для лечения морбидного ожирения. Данные хирургические вмешательства могут являться последующим этапом хирургического лечения по мере снижения и стабилизации массы тела.

Эффективность хирургического лечения определяется:

- показателями, характеризующими снижение массы тела;
- воздействием на течение связанных с ожирением заболеваний;
- изменением качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, поскольку известно, что избыточный вес и ожирение способствуют развитию и проявлению таких хронических заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистая патология, заболевания опорно-двигательной системы, пищевари-

тельного тракта, нарушения репродуктивной функции, некоторые виды злокачественных опухолей и многих других, что значительно ухудшает не только прогноз, но и качество жизни пациентов, Всемирная организация здравоохранения рассматривает ожирение как глобальную эпидемию, которая продолжает расти стремительными темпами.

В то же время снижение массы тела на 5-10% от исходных значений позволяет клинически значимо уменьшить проявления, а также улучшить контроль и повысить эффективность лечения коморбидных к ожирению заболеваний.

Следовательно, лечение ожирения должно носить комплексный характер и включать в себя сочетание изменений образа жизни с лекарственной терапией, а при необходимости присоединение и хирургических методов. Вместе с тем медикаментозная терапия и модификация образа жизни должны рассматриваться как взаимодополняющие факторы для эффективного лечения ожирения.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барановский А.Ю., Ворохобина Е.П. Ожирение (клинические очерки). СПб.: «Издательство «Диалект», 2007. – 240 с.
2. Баранов В.Г. Ожирение (причины проявлений заболевания, осложнения, предупреждение и лечение). – М., 1972.
3. Бурова С.А., Плохая А.А. Лечение ожирения: современные аспекты. // РМЖ, – 2001. № 9. С. 1140-1146.
4. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция // Международный эндокринологический журнал – 2007. – Т.3 (9).
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-типа. Практическое руководство для врачей. – М., 2010. С. 7-9.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. – М.: 2016. С. 691.
7. Козлова Л.В. Метаболический синдром у детей и подростков. М., 2008, С.23.
8. Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Савельева Л.В., Зубкова Н.А. // Оценка эффективности применения Ксеникала в комплексной терапии ожирения у подростков с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. – 2011 – №4 (16). – С. 35-41.
9. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Ожирение и нарушение липидного обмена / Под ред. И.И. Дедова.; ГЭОТАР-Медия, 2010.
10. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2004. – 449 с.

11. Онучина Е.С. Новый взгляд на пищевые волокна при метаболическом синдроме // Терапевтический архив. – 2018. – 4 – С. 72-77.
12. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., испр. и доп.; ГЭОТАР-Медия, 2013.
13. Ahren B. GLP-1 and extra-islet effects // *Horm. Metab. Res.* Vol. 36. 2004. №11/12. P. 842-845.
14. Allon B. The stigma of overweight in everyday life: obesity in perspective. Ed. G.A.Gray. Washington: Fogarta Internat. Cent. Series Prevent. Med.- 1973; 2 (2): 83–102.
15. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194–206.
16. Aronoff S., Berkowitz K., Shreiner B., Want L. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon // *Diabetes Spectrum*. Vol. 17. 2004. № 3. P. 183-190.
17. Astrup, A., Rössner, S., Van Gaal, L., Rissanen, A., Niskanen, L., Al Hakim, M., Madsen, J., Rasmussen, M., Lean, M. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double blind, placebo-controlled study. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375 – P. 552-533.
18. Bray G.A. Contemporary diagnosis and management of obesity and the metabolic syndrome. Third ed. Newtown, PA: Handbooks in Health Care, 2003.
19. Chanoine J. P., Hampf S., Jensen C. et al. // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293. – P. 2873-2883.
20. Chau-Van C., Gamba M., Salvi R. et al. Metformin Inhibits Adenosine 5–Monophosphate–Activated Kinase Activation and Prevents Increases in Neuropeptide Y Expression in Cultured Hypothalamic Neurons. // *Endocrinology*. – 2007; 148(2): 507-511.
21. D'Alessio D.A., Vahl T.P. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* Vol. 286. 2004. № 6.
22. Di Ciaula A, Wang DQH, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2018; 34(2):71-80.
23. Damci T., Yalin S., Balci H., et al. Orlistat augments postprandial increases in glucagon-like peptide 1 in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 1077-1080.
24. Daniels S.R., Arnett D.K., Eckel R.H., Gidding S.S., Hayman L.L., Kymanika S.P., Robinson T.N., Scott B.J., St. Jeor S., Williams C.L. Overweight children and adolescents: pathophysiology, consequences and treatment. *Circulation* 2005; 111: 1999-2012.
25. Desideri G., De Simone M., Iughetti I. and all. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J. Clin. Endocrinol. Metabolic*. 2005. 90 (6), 3145-3152.
26. Dietz W.H., Robinson T.N. Overweight children and adolescent. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2100-2109.
27. Dixon J.B., Dixon M.E., O'Brien P.E. Depression in association with severe obesity: changes with weight loss // *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2058-2065.
28. Dockray S., Susman E., Dorn L.D. Depression, Cortisol Reactivity and Obesity in Childhood and Adolescence // *J. Adolescence Health* -2009. – Vol. 45(4). – P. 344-350.
29. Egan J.M., Meneilly G.S., Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration of exen- tin-4 in type 2 diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* Vol. 284. 2003. № 6. P. E1072-E1079.
30. Ferranti S.D., Gauvreau K., Ludvig D.S., et al. Prevalence of the metabolic syndrome in american adolescents. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110: 2494-2497.
31. Ferrer M, Ruiz A, Lanza F, et al. Microbiota from the distal guts of lean and obese adolescents exhibit partial functional redundancy besides clear differences in community structure. *Environ. Microbiol.* 2013; 15(1): 211-226.

32. Goodman E., Whitaker R.C. A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity // *Pediatrics* – 2002. – Vol. 110 (3). – P. 497-504.
33. Goran MI: Metabolic precursors and effects of obesity in children: a decade of progress, 1990-1999. *Am. J. Clin. Nutr* 73: 158-71, 2001.
34. Hach I., Ruhl U.E., Klotsche J., Klose M., Jacobi F. Associations between waist circumference and depressive disorders // *J. Affect. Disord.* – 2006. – Vol. 92 (2-3). – P. 305-308.
35. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell & Bioscience*. 2017; 7(1).
36. Heine R.J., Van Gaal L.F., Johns D., Mihm M.J., Widel M.H., Brodows R.G. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimal controlled type 2 diabetes: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* Vol. 143. 2005. № 8. P. 559-569.
37. Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* Vol. 287. 2004. № 2. P. E199-E206.
38. Ho R.C., Niti M., Kua E.H., Ng T.P. Body mass index, waist circumference, waist-hip ratio and depressive symptoms in Chinese elderly: a population-based study // *Int. J. Geriatr. Psychiatry* – 2008. – Vol. 23 (4). – Vol. 401-408.
39. Horowitz M., Feinle-Bisset C., Jones K., Nauck M. Orlistat Augments Postprandial Increases in Glucagon – Like Peptide-1 in Obese Type 2 Diabetic Patients Response to Damci et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11, 2009, 361-371.
40. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22: 33-37.
41. Jorm A.F., Korten A.E., Christensen H., Jacomb P.A., Rodgers B., Parslow R.A. Association of obesity with anxiety, depression and emotional well-being: a community survey // *Aust. N. Z. Journal of Public Health* – 2003. – Vol. 27(4). – P. 434-40.
42. Kalkhoff R.K., Hartz A.H., Rupley D.P, Kissebah A.H., Kelber S.H. Relationship of body fat distribution to blood pressure, carbohydrate tolerance, and plasma lipids in healthy obese women. // *J Lab Clin Med.* – 1983. – Vol. 102. – P. 621-7.
43. Kastorini, C.M.; Panagiotakos, D.B. *Maturitas* Vol. 72 issue 3 July, 2012. P. 220-224.
44. Kavey R.E, Daniels S.R, Lauer R.M, Atkins D.L, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003; 107: 1562-1566.
45. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. –*Lancet.* –2005. –365 (9455): 217-23.
46. Keddie A.M. Associations between Severe Obesity and Depression: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006 // *Prevention of Chronic Diseases* – 2011. – Vol. 8(3). – P. 57-61.
47. Keller J., Holst J.J., Layer P. Inhibition of human pancreatic and biliary output but not intestinal motility by physiological intraileal lipid loads. *Am J Physiol* 2006; 290: G704-G709.
48. Kieffer T.J., Habener J.F. The glucagon-like peptides // *Endocrine Reviews*. Vol. 20.1999. № 6. P. 876-913.
49. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin. An Update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25-33.
50. Kreymann B., Ghatei M.A., Williams G., Bloom S.R. Glucagon-like peptide-1 (7-36): a physiological incretin in man // *Lancet*. Vol. 330. № 8571. 1987. P. 1300-1304.
51. Larsen P.J. Mechanisms behind GLP-1 induced weight loss. *Br J Diabetes Vase Dis.* 2008; 8(2): 34-4.

52. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18 (4): 317-332.
53. Madsbad S. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 16: 9-21, 2014.
54. Maffei C., Moghetti P., Grezzani A., Clementi M., Gaudino R., Tat L. Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jan; 87(1): 71-6.
55. Meeran K., O'Shea D., Edwards C.M., Turton M.D., Heath M.M., Gunn I., Abusnana S., Rossi M., Small C.J., Goldstone A.P., Taylor G.M., Sunter D., Steere J., Choi S.J., Ghatei M.A., Bloom S.R. Repeated intracerebroventricular administration of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide or exendin-(9-39) alters body weight in the rat. *Endocrinology.* 1999; 140: 244-250.
56. Munnich A, Feingold J. *Book Review: The Genetic Basis of Common Diseases (Oxford Monographs on Medical Genetics.)*. Second edition. Edited by King RA, Rotter JI, Motulsky AG. 1076 pp., illustrated. New York, Oxford University. N. Engl. J. Med. 2003; 349(4): 410-410.
57. Nauck M.A., Meier J.J. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the, treatment of diabetes // *Regul. Pept.* Vol. 128. 2005. № 2. P. 135-148.
58. Pal S, Khossousi A, Binns C, et al. The effect of a fibre supplement compared to a healthy diet on body composition, lipids, glucose, insulin and other metabolic syndrome risk factors in overweight and obese individuals *Brit J Nutr.* 2011; 105: 90-100.
59. Pal S, Ho S, Gahler RJ, Wood S. Effect on body weight and composition in overweight/obese Australian adults over 12 months consumption of two different types of fibre supplementation in a randomized trial. *Nutr Metab.* 2016; 13: 82-92.
60. Pinkston MM, Poston WS, Reeves RS et al. Does metabolic syndrome mitigate weight loss in overweight Mexican American women treated for 1-year with orlistat and lifestyle modification? *Eat Weight Disord*, 2006, 11(1): 35-41.
61. Report on modelling adulthood obesity across the WHO European Region, prepared by consultants (led by T. Marsh and colleagues) for the WHO Regional Office for Europe in 2013. http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0015/243321/Russian-Federation-WHO-Country-Profile.
62. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion // *JCEM.* 2008; 93(12): 4576-4599.
63. Power C, Lake JK, Cole TJ. Body mass index and height from childhood to adulthood in the 1958 British bom cohort. // *Am J Clin Nutr.* – 1997. –Vol. 66. –P. 1094-101.
64. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 207-223.
65. Rogovik A.L., Chanoine J.P., Goldman R.D. Pharmacotherapy and weight-loss supplements for treatment of paediatric obesity. *Drugs.* 2010 Feb; 70(3): 335-46.
66. Rosmond R. Obesity and depression: same disease, different names? // *Med. Hypotheses* – 2004. – Vol. 62 (6). – P. 976-979.
67. Scarpello J.H.B. Improving survival with metformin: the evidence base today. *Diabetes Metab* 2003; 29: 6S36-43.
68. Shin-ya Ueda et al. Changes in gut hormone levels and negative energy balance during aerobic exercise in obese young males. *J Endocr.* 2009; 201: 151-159.
69. Styne D.M. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatric Clin North Am* 2001; 48(4): 823-854.
70. Syvanne M., Taskinen M.R. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in noninsulin-dependent diabetes. // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350 (suppl I). – P. 20-23.

71. Tang-Christensen M., Larsen P.J., Goke R. et al. Central administration of GLP-I-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* Vol. 271. 1996. № 4. Pt. 2. P. R848-R856.
72. Therrien F., Drapeau V., Lalonde J., Lupien S.J. Cortisol response to the Trier Social Stress Test in obese and reduced obese individuals // *Biol. Psychology* – 2010. – Vol 84(2). – P. 325-329.
73. Turton M.D., O'Shea D., Gunn I., Beak S.A., Edwards C.M., Meeran K., Choi S.J., Taylor G.M., Heath M.M., Lambert P.D., Wilding J.P., Smith D.M., Ghatei M.A., Herbert J., Bloom S.R. A role for glucagon-like peptide- 1 in the central regulation of feeding. *Nature.* 1996; 379: 69.
74. Van der Wulp MYM, Verkade HJ, Groen AK. Regulation of cholesterol homeostasis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013; 368(1-2): 1-16.
75. Verhagen J.V. The neuroendocrine bases of human multimodal food perception: consciousness. *Brain Res.* 2006; 53: 271-286.
76. Vrang N., Larsen P.J., Jensen P.B. et al. Upregulation of the brainstem preproglucagon system in the obese Zucker rat. *Brain Res.* 2008; 1187: 116124.
77. Wallace, T.M. The assessment of insulin resistance in man / T. M. Wallace, D. R. Matthews // *Diabet. Med.* – 2002. – № 19. – P. 527-534.
78. Walton C., Lees B., Crook D., Worthington M., Godsland I., Stevenson J. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age. // *Am J Med.* – 1995. – Vol. 99. – P. 459-464.
79. Wang Y., Beydoun M.A., Liang L. et al. Will all americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic // *Obesity.* – 2008. – № 16 (10). – P.2323-2330.
80. World Health Organization. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risk (2009). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/_global_health_risks/en/index.html.
81. World Health Organization. On behalf of European Observatory on Health Systems, Observatory Studies Series № 19. Health in the European Union: Trends and Analysis, 2009. http://www.euro.who.int/observatory/Studies/20100201_1.
82. Zaninotto P., Head J., Stamatakis E. Trends in obesity among adults in England from 1993 to 2004 by age and social class and projections of prevalence to 2012 // *J Epidemiol Community Health* – 2009. – №63. – P. 140-146.
83. Zanella MT, Uehara MH, Ribeiro AB. Orlistat and cardiovascular risk profile in hypertensive patients with metabolic syndrome: the ARCOS study. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2006, 50(2): 368-76.
84. www.iaso.org

