Н.А. Мациевский

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ОЖИРЕНИИ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Москва
2021

Н.А. Мациевский

Современное представление об ожирении

Учебное пособие

Москва
2021

УДК 616.399-008.9(075.8)
ББК 54.152.14я73-1
М36

Мациевский Н. А.

Современное представление об ожирении: учебное пособие / Н.А. Мациевский. – М.: Прима Принт, 2020. – 92 с.: ил. – ISBN 978-5-6044392-2-7.

В пособии представлена краткая историческая справка, освещены вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, дана клиническая картина заболевания и его осложнений и самое важное – даны современные классификации ожирения, методы диагностики и лечения.

Автор:

Мациевский Николай Александрович – к.м.н., доцент Кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, член Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO).

Контактные данные: www.instagram.com/nickomech

УДК 616.399-008.9(075.8)

ББК 54.152.14я73-1

ISBN 978-5-6044392-2-7

© Мациевский Н.А., 2021 г.

Сдано в набор 01.12.2020

Подписано в печать 13.12.2020

Бумага мелованная, 115 г

Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная

Тираж 5000 экз. Заказ ДФ358

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

Содержание

Список сокращений 4

Введение 4

Краткая историческая справка 5

Распространенность 6

Физиология и функция жировой ткани 9

Энергетический гомеостаз
и регуляция пищевого поведения 14

Этиопатогенез ожирения 19

Классификация ожирения 33

Клиническая картина 37

Диагностика 41

Лечение ожирения 44

Заключение 84

Основная литература 84

Дополнительная литература 85

Список сокращений

αМСГ – α-меланоцитстимулирующий гормон
AgРП – agouti-родственный (подобный) пептид
PPY – панкреатический полипептид
АПА – атеросклероз периферических артерий
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
КАРТ – кокаин-амфетамино-регулирующий транскрипт
КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НПY – нейропептид Y
ПОМК – проопиомеланокортин
р ГПП-1 – рецепторы к глюкагоноподобному пептиду
р ССКb – рецепторы холецистокинина типа В
ОТ – окружность талии
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СД – сахарный диабет
СПКЯ – синдром поликистозных яичников
ФНО – факторы некроза опухолей
ЭР – эндокринные разрушители

Введение

Ожирение (от латинского adipositas – ожирение и латинского obesitas – полнота, тучность, откормленность) – это хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее обменное заболевание, сопровождающееся увеличением массы тела преимущественно за счет накопления жировой ткани.

В последнее десятилетие быстро растет осознание того, что ожирение является значимой проблемой здравоохранения. Ожирение способствует развитию многих серьезных расстройств здоровья, таких как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), синдром сонного апноэ, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), заболевания опорно-двигательного аппарата, онкологические заболевания и других. Ожирение также является серьезной психологической проблемой и во многом связано с неблагоприятными социальными последствиями, которые приводят к ухудшению качества жизни, снижению производительности труда и дополнительным затратам системы здравоохранения.

Несмотря на растущее осознание серьезности и масштаба эпидемии ожирения, в настоящее время имеет место ограниченное число доступных экспертных образовательных ресурсов и материалов по данной проблеме. В связи с этим было подготовлено данное учебное пособие. В пособии представлена краткая историческая справка, освещены вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, дана клиническая картина заболевания и его осложнений и самое важное – даны современные классификации ожирения, методы диагностики и лечения. Информация основывается на современных научных достижениях и клинических наработках.

Ожирение – это заболевание, с которым необходимо срочно бороться, и автор надеется, что это учебное пособие – один маленький шаг в этом направлении.

Краткая историческая справка

По данным археологических раскопок, еще 50 тысяч лет назад встречались люди с избыточной массой тела. Такие люди вызывали удивление у своих соплеменников, и нередко они внушали особое уважение.

Проблема ожирения была хорошо известна в Месопотамии, в Древнем Египте, Древней Греции, Персии и других древних цивилизациях, однако людей, страдающих избыточным весом, было не так много, особенно если сравнивать с современными

развитыми странами. Интересно, что в Древнем Риме людей с избыточной массой тела было предостаточно, ученые считают, это связано с тем, что в Древнем Риме приветствовался культ еды. Уже тогда было ясно, что полнота – следствие переедания.

Авиценна (980–1037) в известном трактате «Канон врачебной науки» также описывает многие из особенностей ожирения и его осложнений, таких как одышка, внезапная смерть, инсульт, бесплодие и снижение либидо.

Чарльз Диккенс (1812–1870) в «Посмертных записках Пиквикского клуба» (Лондон, 1836) описывает Fat Boy Джо, пухлого подростка, который постоянно голоден, лицо очень красное и всегда засыпает. Уильям Ослер в 1918 году выделил на основании данного описания синдром Пиквика, охватывающий ожирение и сонливость.

Активное изучение ожирения началось в XIX веке. Именно в XIX веке были выдвинуты предположения о наличии центров «голода» и «насыщения», описаны варианты пищевого поведения, подробно описаны некоторые коморбидные состояния, ассоциированные с ожирением и пр. С конца XX века изучение ожирения приняло интенсивный характер. Ни в какую другую эпоху перед обществом не стоял вопрос борьбы с избыточной массой тела, как сейчас.

Распространенность

Ожирение является основной проблемой питания во всем мире. В 1997 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала ожирение неинфекционной пандемией. Согласно оценкам экспертов ВОЗ, более 1 млрд человек в мире страдает избыточным весом, из них более 400 миллионов – ожирением. По прогнозам специалистов, уже в скором времени проблема избыточной массы тела и ожирения выйдет на первое место в мире как наиболее частая причина плохого состояния здоровья у людей, опередив недостаточное питание и инфекционные заболевания. Ожирение можно рассматривать как «болезнь тысячелетия», и эпидемия будет расти, если не будут приняты соответствую-

щие меры, для того чтобы переломить текущие тенденции. Основной вклад в распространение данного заболевания вносят употребление высококалорийной пищи, малоподвижный образ жизни, а также технологический прогресс и рост урбанизации.

Ежегодно растет количество детей с избыточной массой тела и ожирением. Детское ожирение уже является эпидемией в некоторых регионах мира. По оценкам специалистов, более 25 миллионов детей младше 5 лет имеют избыточный вес.

В развитых странах ожирение составляет 2,6% от общих расходов на здравоохранение, по некоторым оценкам эта цифра достигает 7%. При этом истинные затраты, несомненно, намного выше, так как не все связанные с ожирением условия включены в расчеты.

В настоящее время можно с уверенностью говорить, что избыточная масса тела и ожирение оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни, а также значительно ухудшают прогноз по продолжительности жизни из-за развивающихся осложнений (табл. 1). Ожирение сопровождается множеством заболеваний, основным из которых является сахарный диабет (СД) 2-го типа. При этом во всем мире СД 2-го типа рассматривают как эндокринное и метаболическое заболевание номер один. Ожирение и СД 2-го типа ухудшают качество жизни и способствуют значительному экономическому бремени из-за возросших расходов на здравоохранение. При этом снижение веса уменьшает частоту развития артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии и других заболеваний, ассоциированных с ожирением.

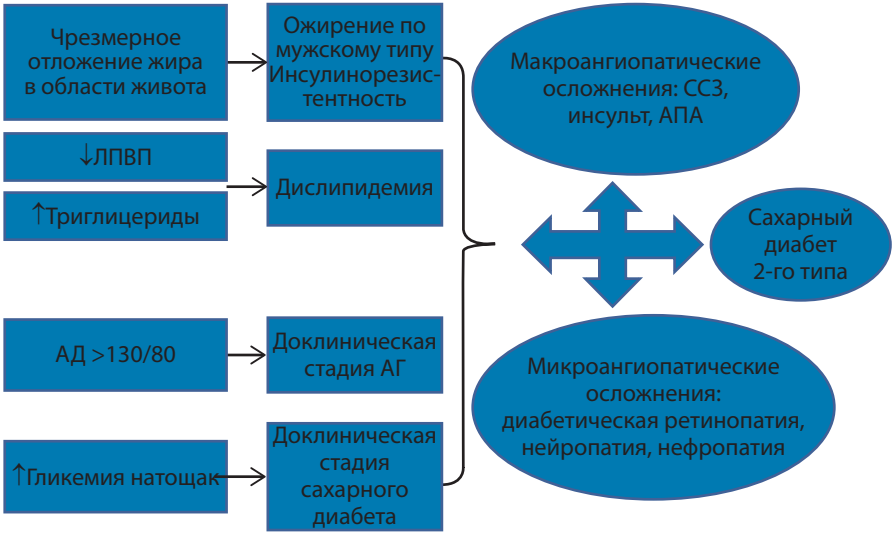
Ожирение – один из главных факторов риска развития метаболического синдрома. Термином «метаболический синдром» обозначают совокупность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемия и др. (рис. 1).

Таблица 1. Возможные осложнения ожирения. AGA technical review on obesity. Gastroenterology (Klein S., Wadder T., Sugerman H.J., 2002) с дополнениями Мациевского Н.А.

Со стороны ЖКТ	Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), желчнокаменная болезнь, панкреатит, грыжи брюшной стенки, гастроэзофагально-рефлюксная болезнь (ГЭРБ)
Эндокринные и метаболические	Метаболический синдром, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, дислипопротеидемия, синдром поликистозный яичников
Сердечно-сосудистые	Артериальная гипертензия, ИБС, сердечная недостаточность, аритмия, легочная гипертензия, ишемический инсульт, венозный застой
Со стороны дыхательной системы	Нарушение функции внешнего дыхания, синдром апноэ во сне, синдром Пиквика
Со стороны опорно-двигательного аппарата	Деформирующий остеоартроз, подагра, остеохондроз позвоночника
Гинекологические	Нарушение менструального цикла, женское бесплодие
Андрологические	Дефицит тестостерона, мужское бесплодие
Со стороны мочеполовой системы	Недержание мочи
Офтальмологические	Катаракта
Неврологические	Идиопатическая внутричерепная гипертензия
Злокачественные опухоли	Злокачественные опухоли пищевода, толстой кишки, желчного пузыря, предстательной железы, молочной железы, тела и шейки матки, почек
Послеоперационные	ТЭЛА, ателектазы, пневмония, тромбоз глубоких вен

* Перечисленные заболевания встречаются при ожирении в 3 раза чаще, чем без ожирения.

Рисунок 1. Последствия ожирения и метаболического синдрома. АПА – атеросклероз периферических артерий; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания. Therapeutic Strategies, Metabolic Syndrome Hardcover – August 30, 2008. Адаптировано Мациевским Н.А.



Физиология и функция жировой ткани

Жировая ткань широко распространена в организме человека. В норме доля жировой ткани составляет около 15-20% от общей массы тела у мужчин и 20-25% – у женщин.

Жировая ткань является важной составляющей нашего тела и выполняет метаболическую и эндокринную функцию.

Жировая ткань бывает двух видов – белой и бурой.

Белая жировая ткань

Белая жировая ткань является преобладающим видом жировой ткани у человека. Она часто имеет желтоватый оттенок из-за высокого содержания каротиноидов, растворенных в жировой капле адипоцитов. Белая жировая ткань выполняет следующие функции:

– Является хранилищем (депо) энергетических запасов
– Выполняет важную роль в регуляции температуры тела
– Защищает внутренние органы от травм
– Жировая ткань накапливает жирорастворимые витамины (A, D, E, K) и служит крупным депо стероидных гормонов (особенно эстрогенов – женских половых гормонов)
– Участвует в синтезе некоторых гормонов (эстрогены, лептин и др.)

Накопление энергии

В жировой ткани могут накапливаться десятки килограммов триглицеридов, энергии которых хватило бы на обеспечение основного обмена в течение нескольких месяцев. По сравнению с углеводами, белками для целей накопления энергии жиры имеют ряд преимуществ – они могут накапливаться в большом количестве в чистом виде, и в расчете на единицу веса в них содержится в два раза больше энергии, чем в углеводах. Один грамм жирных кислот при сгорании освобождает 9 ккал, при этом 1 килограмм жира человека содержит энергию примерно 8750 ккал.

Термоизоляция

У некоторых животных запасы триглицеридов под кожей выполняют сразу две функции: они служат в качестве энергетического депо и образуют теплоизоляционный слой, защищающий организм от действия очень низких температур. Тюлени, моржи, пингвины и другие теплокровные животные Арктики и Антарктики снабжены мощными прослойками из триглицеридов.

Механическая защита

Жировая ткань не только создает механическую защиту вокруг органов, но и создает для них ложе. Так, например, «жировая подушка» почки удерживает ее на месте. Известно, что опущение почки часто бывает у очень худых людей.

Эндокринная функция

За последнее время получено очень много интересных данных о том, что жировая ткань клетки является не просто хранилищем запасенной энергии, а является активным эндокринным органом, то есть органом, вырабатывающим гормоны. Наиболее изу-

чено в настоящее время выделение жировыми клетками гормонов лептина и эстрогенов.

Лептин (leptos – тонкий, худой, *греч.*) – гормон пептидной природы, секретируется адипоцитами белой жировой ткани и выполняет функцию сигнала, информирующего гипоталамус о достаточных запасах энергии в организме. Рецепторы к лептину находятся во многих органах и тканях: в головном мозге, почках, печени, сердце, легких, кишечнике и др. Выделяют 2 формы рецепторов лептина: рецептор Rb и рецептор Ra. Рецепторы Rb лептина локализуются в центре насыщения – вентромедиальном ядре гипоталамуса, а также в аркуатном, дорсомедиальном и паравентрикулярном ядрах. Лептин, проникая в гипоталамус и связываясь с рецептором, участвует в регуляции пищевого поведения, способствуя снижению потребления пищи и предотвращая развитие ожирения. Рецепторы Ra локализуются в остальных органах и тканях.

Впервые лептин был выделен в 1994 году. Он привлек к себе всеобщее внимание как потенциальное лекарство от ожирения. Однако дальнейшие исследования показали, что использование лептина в качестве лекарства для похудения не имеет смысла, так как его уровень в крови у полных людей и так повышен (гиперлептинемия). Открытие лептина подтвердило ранее существовавшую «липостатическую» теорию Кеннеди, согласно которой между запасами жира в организме и центральной нервной системой существует прямая взаимосвязь – количество жиров, используемых в течение суток, пропорционально запасам жировой ткани в организме.

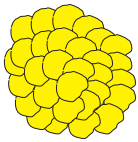
Эстрогены. Жировая ткань обладает ароматазной активностью. В ней содержится фермент ароматаза P450, которая преобразует тестостерон, то есть мужской половой гормон, в женские половые гормоны эстрогены. Скорость преобразования увеличивается с возрастом, а также с ростом жировых накоплений. Жировые клетки захватывают тестостерон из крови и выделяют в нее эстрогены. Особенной ароматазной активностью отличается абдоминальный жир (накапливаемый в животе). Жировая ткань служит главным источником эстрогенов у мужчин и пожилых женщин.

Жировая ткань является источником синтеза ряда биологически активных субстанций, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действием, что позволяет считать ее эндокринным органом. Согласно новым данным жировая ткань способна вырабатывать около 600 различных активных веществ. Кроме того, жировая ткань экспрессирует множество рецепторов, что позволяет ей реагировать на сигналы от различных гормонов (рис. 2).

Рисунок 2. Вещества, вырабатываемые липоцитами, и экпрессируемые этими клетками рецепторы. ИЛ – интерлейкин; СТГ – соматотропный гормон; ТТГ – тиреотропный гормон; рецепторы ССКb – рецепторы холецистокинина типа B; ФНО – факторы некроза опухолей. Therapeutic Strategies, Metabolic Syndrome Hardcover – August 30, 2008. Адаптировано Мациевским Н.А.

Вещества, вырабатываемые адипоцитами

- Лептин
- ФНОα (фактор некроза опухолей)
- ИЛ-6
- Белок хемотаксиса моноцитов 1
- Антмактиватор плазминогена 1
- Тканевой фактор
- Адипсин (фактор комплемента D)
- Фактор комплемента B
- Белок, стимулируюшуй ацилирование
- Адипонектин
- Липопротеидлипаза
- Белок-переносчик эфиров холестерина
- Апопротеин E
- Свободные жирные кислоты
- Ароматаза
- 17-гидроксистероиддегидрогеназа
- 11-β-гидроксистероиддегидрогеназа
- Ангиотензин
- Резистин



Рецепторы, экспрессируемые жировой тканью

- Рецептор инсулин
- Рецептор глюкагона
- Рецептор соматотропного гормона
- Рецепюр ТТГ
- Рецепторы ССКВ (рецепторы гастрина и холецистокинина)
- Рецептор ГГП-1
- AT_1 и AT_2-рецепторы
- Глюкокортикоидный рецептор
- Рецептор кальцитриола
- Рецепторы тиреоидных гормонов
- Рецепторы андрогенов
- Рецепторы астрогенов
- Рецепторы прогестерона
- Рецептор лептина
- Рецептор ИЛ-6
- Рецептор ФНОα
- β1-, β2-, β3-ацренорецепторы

Бурая жировая ткань

Впервые бурый жир был описан у новорожденных млекопитающих и зимующих животных в XIX веке. В 1902 году Hatai подтвердил, что дорсальный и цервикальный эмбриональный жир новорожденного человека похож на межлопаточный жир холодостойких млекопитающих («гибернационная железа»)

Доля бурой жировой ткани в организме невелика. У взрослого человека его общая масса оценивается в 100 раз меньше, чем у мелких грызунов. Располагается бурая жировая ткань только в определенных участках тела (например, между лопатками) и, как полагают ученые, принимает участие в поддержании температурного баланса организма. Бурой жировой ткани много у животных, которые впадают в зимнюю спячку, а также у младенцев, которым она помогает адаптироваться к новым условиям жизни. В клетках бурой жировой ткани очень много митохондрий, в митохондриях в большом количестве содержится железосодержащий пигмент цитохром, который придает ей такой коричневатый (бурый) цвет. Именно в митохондриях происходят биохимические процессы, приводящие к выработке тепла. Тепло вырабатывается при участии уникального белка, который называется термогенин. Возможно, бурая жировая ткань может выступать в роли регулятора массы тела, противодействуя ожирению. Существует некоторая доказательная база, что такая ткань может быть сверхактивной у недоедающих субъектов, почему это происходит не до конца понятно.

В современной литературе, можно встретить понятие о бежевой жировой ткани (третий тип жировой ткани), это термогенный тип жира, как и бурый жир, считается чем то средним между белым и бурым жиром.

В лаборатории определенные лекарства способны поддерживать или увеличивать деятельность бурой жировой ткани. Преобразование определенных белых клеток-предшественников в новые бурые или бежевые клетки также могут быть вызваны экспериментально. Однако только для такой трансдифференцировки требуются специализированные условия, в условиях реальной клинической практики пока ее невозможно реализовать.

Основной объем жировой ткани занимают жировые клетки – адипоциты (от латинского adeps – жир и cytos – клетка). Между адипоцитами располагаются ретикулярные и эластические волокна, тучные клетки (лаброциты), гистиоциты. В некоторых местах рыхлой неоформленной соединительной ткани липоциты могут располагаться поодиночке среди других клеток и межкле-

точного вещества. 65-85 % веса адипоцита составляет жир. Этот жир представлен в форме триглицеридов (триацилглицеролов), то есть веществ, состоящих из глицерина и трех молекул жирных кислот. Основная функция триглицеридов в организме – быть источником энергии при их расщеплении.

В жировой ткани происходят два ключевых процесса – липогенез (образование жира) и липолиз (его расщепление).

Липогенез (lipogenesis) – это процесс, направленный на синтез нового жира из глюкозы и других веществ, содержащихся в пище, взамен потерянного жира в процессе его расщепления (липолиза).

Липолиз – это процесс, направленный на расщепление жира на его составляющие – жирные кислоты (неэстерифицированные жирные кислоты). Липолиз происходит тогда, когда пища не поступает в организм (натощак, при голодании). Липолиз происходит под влиянием фермента липазы.

Липолиз и липогенез регулируется сложной системой нейрогуморальных и гуморальных механизмов.

Энергетический гомеостаз и регуляция пищевого поведения

Энергетический гомеостаз – это баланс между потреблением и расходом энергии в организме человека. Гомеостатический контроль энергетического гомеостаза основывается на физиологической интеграции биологических сигналов из различных периферических органов координацией их в головном мозге. При этом гипоталамус является основным центром, участвующим в регуляции аппетита, в который поступают периферические сигналы, направленные на прием пищи или отказ от нее.

Количественное изменение энергии, запасенной в жировой ткани, зависит от баланса между поступлением энергии и ее расходованием. Ряд гормональных систем и отделов головного мозга

регулируют как потребление, так и расходование энергии. Тесная взаимосвязь этих систем подтверждается относительным постоянством массы тела, несмотря на широко варьирующееся поступление калорий в организм.

Регуляция пищевого поведения

Аппетит – это психологическая (внешняя) потребность приема пищи, часто не связанная с голодом.

Голод – физиологическая (внутренняя) потребность восполнения дефицита энергии, которая контролируется внутренними сигналами.

Пищевое поведение состоит из «решений» по поводу начала, количества и качества, а также завершения приема пищи; эти решения подвержены влиянию множества внешних и внутренних факторов, в том числе ряда гормонов, нейромедиаторов, а также уровней глюкозы, липидов и аминокислот плазмы крови.

Считается, что регуляция пищевого поведения и поступления пищи зависит от слаженной работы двух типов эффекторных систем в ЦНС и гипоталамусе.

Первая – анаболическая – запускается низким уровнем лептина и высоким уровнем грелина при ограниченном поступлении жира. Основным звеном этой системы является вырабатываемые в аркуатном ядре гипоталамуса нейропептид Y (НПY) и agouti-родственный пептид (AgРП). Конечным результатом активации этой системы является стимулирование аппетита, поступление пищи и отложение жира.

Вторая система – катаболическая – меланокортиновая система гипоталамуса. Высокие концентрации лептина стимулируют продукцию α-меланоцитстимулирующего гормона (МСГ) из проопиомеланокортина (ПОМК) в аркуатном ядре гипоталамуса. ПОМК является также предшественником эндорфина и АКТГ. В свою очередь, МСГ, воздействуя на рецепторы типа МС4 в паравентрикулярных ядрах, вызывает секрецию кортиколиберина. Меланоцитстимулирующий гормон и кортиколиберин снижают аппетит и способствуют уменьшению массы тела. Также к данной системе относится кокаин-амфетамино-регулирующий транскрипт (КАРТ). Результатом активации этой системы

является снижение аппетита, что сокращает поступление пищи и отложение жира.

Вентромедиальные и латеральные отделы гипоталамуса рассматриваются как комплекс интегрирующих систем, регулирующих пищевое поведение и расходование энергии. Ведущая роль гипоталамуса в регуляции пищевого поведения и расходования энергии у людей наглядно проявляется при гипоталамическом ожирении. Травматическое или инфекционное поражение гипоталамуса приводит к синдрому, характеризующемуся гиперфагией, гиперинсулинизмом и повышенной активностью парасимпатической нервной системы.

В регуляции аппетита активное участие принимают вещества, вырабатываемые жировой тканью (лептин, резистин, адипонектин) и желудочно-кишечным трактом (грелин, инсулин, холецистокинин, пептид YY, глюкогоноподобный пептид-1 (ГПП-1)).

Резистин рассматривается как гормон инсулинорезистентности. Резистин является антагонистом инсулина. Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину, способствует сокращению продукции глюкозы печенью, снижает поступление свободных жирных кислот в печень и усиливает их окисление, а также способствует синтезу триглицеридов липопротеидов очень низкой плотности. Грелин секретируется в желудке. Грелин сигнализирует о голодании, тем самым обеспечивает прием пищи. Концентрация инсулина не только увеличивается в связи с прямым влиянием глюкозы на бета-клетки поджелудочной железы, но и под воздействием нейропептида Y, что приводит к повышению аппетита. Взаимодействие грелина и лептина осуществляется на уровне центральной нервной системы. ГПП-1 стимулирует свои рецепторы в областях мозга, которые ответственны за насыщение, что снижает положительное подкрепляющее значение пищи и усиливает чувство сытости. ГПП-1 больше работает как нейротрасмиттер, воздействуя на ЦНС, нежели чем как инкретин, оказывающий периферическое действие на органы и ткани (опорожнение желудка, секреция инсулина и подавление глюкагона). Схема, описывающая механизм регуляции аппетита, представлена на рисунке 3.

Таблица 2. Вещества, участвующие в регуляции пищевого поведения

Центральные	
ЦНС • Нейропептид Y • Агути-подобный белок • а-меланоцитостимулирующий гормон • Кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт • Орексин (гипокретин) А и Б • Серотонин • Меланин-концентрирующий гормон • Тиролиберин	
Периферические	
Жировая ткань • Лептин • Резистин • Адипонектин	**Желудочно-кишечный тракт** • Грелин • Инсулин • Холецистокинин • Пептид YY • Глюкагоноподобный пептид-1

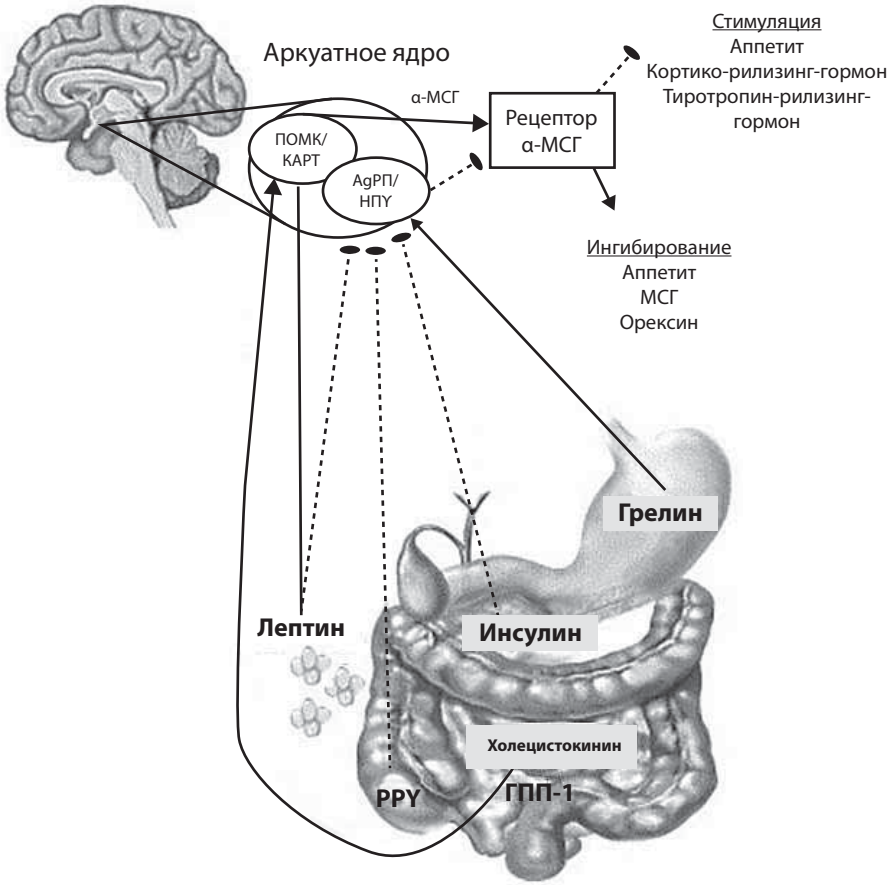
Лептин вызывает насыщение и стимулирует тормозные сигналы, опосредованные глюкагоноподобным пептидом I и адресованные вентромедиальным центрам голода, где под влиянием лептина уменьшается выработка нейропептида, снижая тем самым поступление энергии. Также, лептин посредством стимуляции активности симпатической нервной системы и липолиза в жировой ткани может увеличивать расход энергии.

Грелин сигнализирует о голодании, способствуя повышению аппетита и увеличению приема пищи. Реципрокные взаимоотношения грелина и лептина проявляются на уровне аркуатного ядра гипоталамуса, где имеются специфические рецепторы к этим пептидам. Лептин подавляет активность нейропептид-Y-содержащих нейронов и стимулирует продукцию ПОМК, тогда как грелин оказывает противоположный эффект.

Выработка лептина. Баланс энергии в организме в физиологических условиях регулируется центрами, расположенными в гипоталамусе. Гипоталамус контролирует активность гормональной системы регуляции потребления пищи, основным компонентом

которой является пептидный гормон лептин, взаимодействующий с гипоталамическим нейропептидом Y (NPY).

Рисунок 3. Механизм регуляции аппетита. Рисунок взят из статьи Obesity and Its Therapy: From Genes to Community Action, Skelton, Joseph A., 2006, с изменениями. αМСГ – αмеланоцитстимулирующий гормон; ПОМК – проопиомеланокортин; КАРТ – кокаин-амфетамино-регулирующий транскрипт; AgРП – agouti-родственный пептид; ГПП-1 – глюкогоноподобный пептид -1; НПY – нейропептид Y; PPY – панкреатический полипептид



Этиопатогенез ожирения

Этиопатогенез ожирения представляет собой очень сложный комплекс нейрогуморальных и гуморальных нарушений. В основе ожирения лежит нарушение энергетического баланса между потребляемыми и расходуемыми калориями или нарушение баланса между интенсивностью липогенеза и липолиза с относительным преобладанием процессов липогенеза.

В развитии ожирения принято выделять эндогенные и экзогенные причины.

Эндогенные причины:

– Генетические, наследственные факторы
– Эпигенетические факторы
– Нарушение работы структур ЦНС, участвующих в регуляции аппетита (условных центров голода и насыщения)
– Нарушения синтеза биологически активных субстратов центрального и периферического происхождения, участвующих в регуляции пищевого поведения
– Нарушение адипостата жировой ткани
– Снижение процессов, направленных на обеспечение адаптивного термогенеза
– Возраст
– Микробиота (микрофлора кишечника)

Генетические, наследственные факторы

На сегодняшний момент известно более 600 генов (12-я версия генетической карты ожирения человека – Human Obesity Gene Map), генетических маркеров и хромосомных участков, ассоциирующихся с фенотипами ожирения у человека. Каждая хромосома, за исключением Y-хромосомы, имеет особые локусы в своем составе, связанные с ожирением. Однако определенные гормональные, синдромальные или молекулярно-генетические нарушения могут объяснить пока только менее 1% всех случаев ожирения. Чаще всего ожирение развивается при наличии кластера генов, каждый из которых может определять лишь тенденцию к накоплению жира.

Ожирение, связанное с мутацией одного гена, делится на 2 группы:

– Синдромальное (менделеевское) ожирение
– Моногенное ожирение. Ожирение, связанное с мутациями генов, ответственных за регуляцию аппетита

Установлено 50 форм синдромального ожирения (аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных, Х-сцепленных) и 11 форм моногенного ожирения (данные на 2005 г.)

Синдромальное ожирение может быть компонентом некоторых редких генетических синдромов с характерными фенотипами. В качестве основного или возможного признака ожирение встречается при следующих синдромах: Прадера–Вилли, Лоренса–Муна–Барде–Бидля, Дауна, Коэна, Альстрема, Ангельмана, остеодистрофии Олбрайта и др.

Моногенное ожирение в большинстве случаев сопровождается нарушением на уровне лептин-меланокортиновой системы регуляции. Ожирение является ведущим клиническим проявлением у данной категории больных. Мутации таких генов, как ген лептина, рецептора лептина, рецептора меланокортина MC4R, проопиомеланокортина, прогормона конвертазы 1, транскрипционного фактора SIMI, могут приводить к раннему выраженному ожирению. Однако гомозиготные мутации данных генов являются причинами ожирения в очень редких случаях, поэтому моногенные заболевания являются причиной ожирения в единичных случаях.

Эпигенетические факторы

Для ожирения характерно полигенное наследование, являющееся результатом взаимодействия тех или иных факторов окружающей среды на генетическую экспрессию. Подобный процесс реализуется через эпигенетические механизмы. **Эпигенетика** (от греческого epi-, означает «над», «выше», «поверх») – это довольно молодое направление генетики, исследующее изменения активности генов, при которых структура ДНК остается прежней. То есть происходит преобразование генома без изменения первичной последовательности нуклеотидов в ДНК. Эпигенетика утверждает, что существуют особые механизмы, позволяющие лучше приспосабливаться и изменяться по отношению к повреждающему фактору без затрагивания последовательности ДНК.

Преобразования заключаются в ДНК-метилировании, ковалентной модификации гистонов (белков, способствующих укладке нити ДНК в ядре), модификации укладки хроматина и изменении активности некодирующей РНК. Эпигенетические изменения не влияют на генетически код, однако они могут влиять на экспрессию генов и передаваться на несколько поколений вперед. Ряд эпигенетических факторов подобно «бомбе замедленного действия» могут влиять на фенотип человека и на его метаболизм. Иными словами, особенности жизни (питания, уровень физической активности и пр.) мам и бабушек через эпигенетические механизмы могут оказывать воздействие на состояние здоровья будущих поколений. К важным внешним факторам, влияющим на эпигеном, относят особенности питания, уровень физической активности, вирусные инфекции, вредные привычки (курение, алкоголь, наркотики), хронический стресс, ионизирующее излучение и пр.

Считается, что существуют критические периоды жизни, когда данные факторы могут значительно повлиять на эпигеном, к ним прежде всего относят внутриутробное развитие, особенно 1-й триместр и первые 3 мес. после рождения. Это связано с тем, что во время эмбриогенеза геном удаляет значительное количество эпигенетических модификаций, которые были получены от предыдущих поколений, далее происходит эпигенетическое репрограммирование (новое метилирование). Как повлияют факторы внешней среды в этот период, так и произойдет репрограммирование, в будущем это может привести к развитию определенных хронических заболеваний, в том числе и к ожирению. Внешние факторы ожирения (такие как переедание, недостаточная физическая нагрузка) могут регулировать активность наших генов без повреждения генетического кода. Изменение на эпигенетическом уровне носит индивидуальный характер.

Нарушение работы структур ЦНС (условных центров голода и насыщения), участвующих в регуляции аппетита

Нарушение работы рецепторного аппарата, структур, ответственных за регуляцию энергетического обмена, а также за пищевое поведение (вентролатерального и вентромедиального

ядер гипоталамуса, лимбико-ретикулярного комплекса, различных зон ствола мозга), может приводить к прибавке массы тела.

Нарушения синтеза биологически активных субстратов центрального и периферического происхождения, участвующих в регуляции пищевого поведения

В условиях избыточного отложения жира повышается секреция лептина. Изучение регуляции лептина у больных с ожирением показало, что большинство пациентов имеют гиперлептинемию, что приводит к лептинорезистентности. Нарушение действия лептина при ожирении может быть ведущим фактором в развитии инсулинорезистентности, что способствует еще большему отложению жира в периферических органах и тканях (печени, мышцах, миокарде, поджелудочной железе).

Избыточное отложение жира может способствовать нарушению синтеза и работы биологически активных субстратов периферического происхождения, участвующих в регуляции пищевого поведения. Таких как гормон грелин. У людей с избыточной массой тела уровень грелина снижен по сравнению с людьми с нормальным весом и обратно пропорционален чувствительности к инсулину. При ожирении отмечается повышение уровней секретируемых гипертрофированными адипоцитами биологически активных веществ (ФНО-а, ИЛ-6, ИАП-1, ангиотензин II, белки, участвующие в альтернативном пути активации комплемента – С3, фактор В, фактор D (адипсин) и др.), способствующих также развитию инсулинорезистентности, активации воспалительных реакций в сосудистой стенке, внутриклеточной адгезии моноцитов и каскада оксидативного стресса. Снижается секреция адипонектина, что приводит к утрате его протективных эффектов в отношении развития инсулинорезистености и атеросклероза.

У людей с ожирением требуется более высокая концентрация циркулирующего ГПП-1 по сравнению с людьми с нормальным весом.

Нарушение адипостата жировой ткани

При ожирении адипостат находится на более высоком уровне, что приводит к накоплению большего количества жира в жировой ткани.

Снижение процессов, направленных на обеспечение адаптивного термогенеза

Процесс адаптивного термогенеза необходим для превращения лишних калорий в тепло. В данном процессе в основном участвует бурая жировая ткань, в которой находятся β-3-адренорецепторы; через данные рецепторы работает лептин и реверсивная форма трийодтиронина, что и обеспечивает превращение калорий в тепло. При ожирении количество бурой жировой ткани становится мало или она может отсутствовать, что приводит к снижению процесса адаптивного термогенеза, и избыток калорий превращается в жировую ткань.

Возраст

Вероятность ожирения увеличивается с возрастом. С возрастом снижается объем мышечной массы, которая замещается жировой тканью (особенно у мужчин), значимо уменьшаются метаболические процессы (снижается метаболизм жировой ткани). Изменяется чувствительность рецепторов в структурах, ответственных за регуляцию аппетита. Для подавления чувства голода с возрастом требуется большее количество пищи.

Существуют интересные данные об ассоциации между возрастом матери и весом ребенка. В 1977 году в журнале Lancet британскими учеными было опубликовано исследование, которое показало, что матери детей с избыточной массой тела рожали их позже (в среднем на 3,5 года), чем женщины, имеющие здоровых детей. Позже похожие данные были опубликованы учеными из США. Увеличение возраста деторождения может неблагоприятно влиять на массу тела новорожденных детей, их вес при рождении либо меньше, либо выше нормы, а также сказываться на уровне их физической активности. Возможно это связано с эпигенетическими факторами.

Микробиота (микрофлора кишечника)

Желудочно-кишечный тракт содержит более 100 триллионов бактерий, которые представляют собой в десять раз больше клеток, чем весь организм человека. Тем не менее их общий вес представлен в среднем диапазоне 700-1500 г, а не 70 или 700 кг. Все они содержат генетический материал, который перекрестно

взаимодействует с геномом человека, и потенциально могут оказывать влияние на некоторые органы и системы. Большая часть микробного спектра ЖКТ состоит из грамположительных фирмикутов (лактобациллы и др.) и грамотрицательных бактероидов.

Микробиота является важной составляющей нашего организма и выполняет множество функций: формирование кишечного барьера, участвует в формировании иммунитета, участвует в репаративных процессах эпителия кишечника, продуцирует слизь, участвует в метаболизме микронутриентов (например, витамина К), питательных веществ, некоторых гормонов, участвует в продукции короткоцепочечных жирных кислот – КЦЖК (ацетат, пропионат, бутират и др.), утилизирует токсины, лекарственные препараты и пр.

Согласно последним исследованиям микробиота играет активную роль в энергетическом обмене человека. Длительное время, изучение микрофлоры кишечника ограничивалось выявлением патогенных микроорганизмов, вызывающих различные заболевания (например, острые кишечные заболевания), а также влиянием лекарственных препаратов на состав микробиоты. На сегодняшний момент существует мнение, и не безосновательно, что изменение в составе микрофлоры кишечника может быть одним из факторов, способствующих прибавке массы тела.

Есть несколько гипотез, как микробиота может влиять на массу тела хозяина.

Основная гипотеза касается ферментации (гидролиза) пищевых волокон и производства КЦЖК. Это физиологический процесс, в основном происходящий в толстой кишке, который генерирует дополнительную ежедневную энергию как для людей, так и для многих животных. Также микрофлора кишечника способствует активации фермента липопротеиновой липазы, что усиливает захват жирных кислот, синтез триглицеридов и экстракции дополнительной энергии.

Образуемые КЦЖК могут взаимодействовать с особыми рецепторами, в большей степени с FFAR-рецепторами, которые участвуют в модуляции воспалительных реакций и формировании композиционного состава микрофлоры кишечника. Снижение

нормальной секреции КЦЖК может приводить к прибавке веса.

Регулярное употребление пищи, богатой жирами, и недостаточное употребление пищевых волокон приводит к изменению композиционного состава микрофлоры кишечника с преобладанием грамотрицательных бактерий. Данные микробы могут быть более эффективными, чем другие, в экстракции дополнительной энергии из углеводов пищи в ЖКТ, таким образом производя избыток калорий, который через много лет будет способствовать ожирению. Также в таких условиях снижается секреция КЦЖК, что приводит к еще большему приросту грамотрицательных микробов и повышению уровня липополисахаридов в крови, которые активируют воспалительную реакцию. Воспалительный процесс носит не только локальный (кишечник), но системный характер. Происходит активация обширного клеточного сигнального пути Toll-рецепторов 4 (TLR4). Видимо, активация воспалительного процесса носит защитный характер, для противодействия бактериальной инфекции.

В исследованиях последних лет действительно были продемонстрированы значимые изменения кишечной микробиоты у пациентов с метаболическими нарушениями. Так, пациенты с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа имеют микробиоту, характеризующуюся более высоким уровнем так называемой «метаболической инфекции» (*Desulfovibrio sp., Bacteroides sp.* и *Intestinibacter sp., E. coli*), ассоциированной с эндотоксемией, воспалением и инсулинорезистентностью. При этом микробиом данных пациентов характеризуется низким содержанием бактерий, продуцирующих КЦЖК и в частности бутирата (масляная кислота), таких как *Clostridiales sp., F. prausnitzii, Roseburia intestinalis* и *E. rectale*. (Tahli Singer-Englar и соавт., 2018).

Масляная кислота (син. бутират, бутировая кислота) играет ключевую роль в поддержании кишечного гомеостаза и регуляции секреции инкретинов клетками кишечника. Недавние экспериментальные исследования показали способность масляной кислоты предотвращать развитие ожирения и снижать инсулинорезистентность. У мышей с ожирением, получавших масляную кислоту в течение 5 недель, отмечалось снижение

в среднем 10,2% от исходной массы тела, в основном за счет уменьшения количества жира, при этом снижение жира достигало 10%, снижение уровня глюкозы на 30%, снижение инсулинорезистентности у 50%. Предполагаемыми механизмами действия масляной кислоты в отношении ожирения являются усиление расходования энергии клеткой за счет усиления функции митохондрий, подавление экспрессии 9 ключевых генов, ответственных за биосинтез холестерина в кишечнике, который становится продуцентом около половины всего холестерина на фоне голодания и активация клеток бурой жировой ткани, которая расщепляет белую жировую ткань и препятствует ожирению (Zhuang Li и соавт., 2017). В экспериментальных и клинических исследованиях было также показано, что прием масляной кислоты вызывает ускорение насыщения, снижение массы тела и увеличение эндогенной продукции GLP-1 и/или PYY, белков, участвующих в регуляции аппетита за счет увеличения экспрессии GLP-1 и/или PYY эндокринных L-клеток слизистой оболочки толстой кишки (Canani R.B. и соавт., 2011).

Важным физиологическим эффектом масляной кислоты является регуляция барьерной функции кишечника и восстановление нормальной кишечной проницаемости, которые реализуются на различных уровнях кишечного барьера (рис. 4).

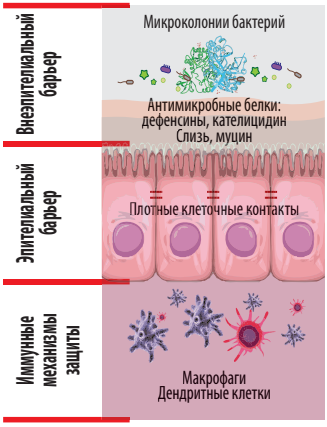
Снижение микробов бутират-продуцентов и бутирата ассоциировано со снижением плотности клеточных контактов, экспрессии муцина, усилением местного воспаления и повышением инсулинорезистентности у мышей с ожирением, что было подтверждено в исследованиях на людях (Wang H.B. и соавт., 2012). Недавние исследования показали: повышение кишечной проницаемости у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением коррелирует с дисгликемией и системным воспалением (Chassaing B. и соавт., 2017).

Также представляют интерес полученные недавно данные о том, что масляная кислота улучшает чувствительность гепатоцитов к глюкагоноподобному пептиду (GLP-1) и, возможно, предотвращает прогрессирование НАЖБП (Zhou D. и соавт., 2017). Еще одним из недавно открытых важных эффектов масляной кисло-

ты является снижение повреждения эндотелия почечных клубочков при диабетической нефропатии. По-видимому, бутират подавляет пироптоз эндотелиальных клеток почечных клубочков, вызванный гипергликемией. Предполагается, что масляная кислота блокирует индукцию каспазы-1, тем самым ингибируя высвобождение IL-1 и образование лизосом, тем самым предотвращая повреждение клетки (Gu J. и соавт., 2019).

Рисунок 4. Эффекты масляной кислоты в регуляции целостности кишечного барьера

Элементы защитного кишечного барьера



Масляная кислота (бутират) регулирует кишечный барьер на всех уровнях защиты

Элемент кишечного барьера	Физиологические эффекты масляной кислоты
Муцин, слой слизи	Стимулирует синтез муцина и секрецию слизи бокаловидными клетками кишечника
Антимикробные пептиды	Стимулирует синтез антимикробных белков, которые блокируют инвазию патогенных микробов
Плотные клеточные контакты	Активирует белки плотных клеточных контактов (клаудин-1, окклюдин-1) и перераспределение окклюдина, усиливая связь между колоноцитами
Репарация поврежденных колоноцитов	Нормализует уровень трансглутаминазы, которая усиливает процесс репарации поврежденных клеток
Колоноциты	Обеспечивает энергией, ускоряет клеточную миграцию и созревание здоровых колоноцитов
Иммунная защита	Подавляет выработку модуляторов воспаления, снижает гиперактивацию клеток иммунной защиты

Поэтому в последнее время применение препаратов на основе готового метаболита кишечной микрофлоры масляной кислоты (например, Закофальк) рассматривается в качестве перспективного направления коррекции как дисбиотических, так, возможно, и ассоциированных с ними метаболических нарушений.

В 2012 году голландская исследовательская группа (Vrieze и соавт.) опубликовала работу, где речь шла о пересадке кала через назогастральный зонд пациентам, страдающим метаболическим синдромом. После процедуры у пациентов, включенных в исследование, были меньшие концентрации триглицеридов в крови и повысилась периферическая и печеночная чувствительность к инсулину, однако это были временные эффекты. Продолжаются исследования о возможности использования данной опции в потенциальном лечении пациентов с ожирением. Идентификация ответственных за прибавку веса фекальных штаммов и раз-

работка пероральных добавок в виде селективных пробиотиков будут не только более практичны, но безопасны.

Хотя эта вышеописанная гипотеза не опровергнута, она не объясняет все экспериментальные и клинические наблюдения и множество других альтернативных гипотез, сосредоточенных вокруг гормонов кишечника, оси кишечника и головного мозга, включая церебральную регуляцию аппетита и чувство сытости, и системное воспаление. Вероятно, это не все факторы, связанные с микробиотой, которые могут способствовать прибавке веса.

Также большим недостатком в понимании влияния микробиоты на вес служит то, что большая часть знаний о болезнях обмена веществ (ожирение, СД 2-го типа и др.), связанных с микробиотой, получены на экспериментальных моделях животных (тучные и худые грызуны и пр.). Такие искусственно выращенные микробы устойчивы к СД 2-го типа и ожирению, тем не менее признаки устойчивости теряются при удалении из стерильной лабораторной среды при колонизации желудочно-кишечного тракта. Не стоит забывать и то, что весь фекальный материал является потенциальным источником опасных вирусов, бактерий, грибов и паразитов.

Таким образом, на сегодняшний момент до сих пор не понятно, является ли нарушение микробиоты сопутствующим состоянием при ожирении или это этиологический фактор прибавки веса. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования в понимании роли микробиоты в прибавке веса и развитии ожирения.

Экзогенные причины:

– Переедание
– Низкая физическая активность (гиподинамия)
– Эндокринные разрушители
– Лекарственные препараты
– Вирусы

Переедание

Хорошо известно, что ожирение развивается вследствие переедания. При этом стоит отметить, что переедание, это не обязательно употребление большого количества пищи, а прежде всего изменение качества пищи и пищевого поведения.

За последние 30 лет изменилась культура питания, объем съедаемой пищи и в целом пищевое поведение. Люди стали чаще есть, порции стали больше, увеличилась скорость приема пищи, прием пищи все больше сдвигается к вечеру или даже к ночи, изменились побудительные причины употребления пищи (люди нередко употребляют пищу, не имея чувство голода, изменилось субъективное чувство к принятию пищи).

Немалую роль в переедании играет повсеместное распространение так называемого «западного» типа питания. Изменение рациона питания за счет потребления высококалорийных продуктов с повышенным содержанием жиров и сахаров, низким содержанием витаминов, минералов и других микроэлементов.

При переедании участки головного мозга, ответственные за насыщение (центр насыщения), постепенно адаптируются с более высокими концентрациям инсулина, лептина. Поэтому незаметно для себя многие люди начинают есть больше и переедать.

При ожирении формируются определенные пищевые стереотипы, способствующие набору и поддержанию массы тела.

Все больше уделяется внимание нарушению пищевого поведения. Принято выделять три типа нарушения пищевого поведения (Stunkard A.J., 1959; Van Sirein T., 1986; Вознесенская Т.Г., 2004):

– Экстернальное пищевое поведение – прием пищи провоцируется не внутренними причинами (чувством голода), а преимущественно внешними раздражителями – внешний вид пищи, реклама продуктов, запах пищи и пр. Такие люди часто едят «за компанию», перекусывают на улице и пр.
– Эмоциогенное пищевое поведение характеризуется увеличением приема пищи на фоне эмоционального напряжения, волнения, тревожности. Герберт Шелтон предложил специальный термин для такого типа нарушения пищевого поведения – «пищевое пьянство»
– Ограничительное пищевое поведение характеризуют избыточные пищевые самоограничения и бессистемные строгие диеты. Периоды ограничения в пище сменяются периодами переедания и обратным набором веса

Низкая физическая активность (гиподинамия)

В последнее 30 лет отмечается планомерное снижение уровня физической активности населения во всем мире. Малоподвижный образ жизни во многом связан с изменением условий современной жизни. Появились приспособления, которые облегчают наш быт – автомобили, стиральные машины, пылесосы и пр. Современный человек проводит много времени за телевизором или компьютером. За последние десятилетия изменился характер труда – преобладает офисная работа, изменились рабочие режимы. Как результат, количество калорий, которое мы потребляем с пищей, не тратится, что способствует превращению избыточных калорий в жир.

Лекарственные факторы

Существует ряд препаратов, которые в разной степени могут влиять на прибавку веса, в частности глюкокортикостероиды, антиконвульстанты, некоторые антидепрессанты, сахароснижающие препараты (препараты сульфанилмочевины, инсулин) могут способствовать прибавке веса. Ряд работ показали возможность прибавки веса на фоне длительного приема антигистаминных препаратов, β-блокаторов. По последним данным прием оральных контрацептивов в подавляющем большинстве случаев не приводит к прибавке веса, однако в специализированной литературе, освещающей проблему ожирения, данные препараты часто фигурируют как возможная причина прибавки веса.

Эндокринные разрушители

Эндокринные разрушители (ЭР) – это группа веществ, которые могут влиять на различные процессы обмена гормонов (синтез, транспорт, секрецию и пр.), регулирующих гомеостаз, репродукцию и развитие организма.

Определение ВОЗ звучит следующим образом: ЭР – это экзогенное химическое вещество (смесь), которое нарушает функцию эндокринной системы и тем самым вызывает неблагоприятные эффекты в организме человека, или его потомства, или (суб)популяции.

Термин эндокринные разрушители (endocrine-disrupting chemicals) был введен в 1993 году группой биологов из США

(Ана Сото и соавт.). В русскоязычной научной литературе, кроме термина «эндокринные разрушители», также встречаются и другие, обозначающие данный класс химических веществ: *гормоноподобные ксенобиотики (ГПК) и химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы (ХВНРЭС)*.

ЭР могут влиять как на ядерные рецепторы клетки, так и на неядерные. В частности, ЭР могут влиять на ядерные рецепторы половых гормонов (эстрогенов, андрогенов, гестагенов), тиреоидных гормонов, PPAR-γ и неядерные рецепторы половых гормонов, нейротрасмиттеров (дофамина, серотонина, норадреналина), инсулина и др. ЭР также могут взаимодействовать с ферментами, участвующими в синтезе и метаболизме гормонов. Иными словами, ЭР при попадании в организм человека имитируют или блокируют действие определенных гормонов. Важно отметить, что наиболее часто мишенью эндокринных разрушителей становится репродуктивная система.

На сегодняшний момент выявлено достаточно большое количество ЭР. Они включают в себя химические вещества, используемые в промышленности (растворители, смазочные материалы, отвердители, ряд красителей, пластификаторы, тяжелые металлы и др.), фармацевтические препараты (диэтилстильбэстрол), пестициды, фунгициды. ЭР в значительном количестве присутствуют в пластиковых упаковках (например, бисфенол А), в строительных и отделочных материалах, в моющих средствах. Есть данные, что ЭР встречаются в косметике. Большое количество ЭР имеется в выбросах промышленных предприятий и в выхлопных газах автотранспорта. К природным ЭР можно отнести фитоэстрогены.

Вероятно, основными мишенями для ЭР, способствующими увеличению массы тела, являются рецепторы PPAR-γ, рецепторы половых стероидов и тиреоидных гормонов (влияние на адипогенез), а также структуры головного мозга, регулирующие энергообмен.

Эндокринные заболевания

Гипотиреоз, синдром Кушинга, акромегалия, классический гипогонадизм и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – все это редкие причины увеличения веса. Данные заболевания обычно выявляются, прежде чем вызвать значительное увеличение веса.

Однако эти заболевания являются важной частью комплексной диагностики пациента с ожирением. Правда стоит отметить, что на фоне ожирения могут развиваться ряд коморбидных эндокринных состояний, например дефицит тестостерона у мужчин, которые могут способствовать прибавке веса (формирование порочного круга).

Опухоли в области гипоталамуса, особенно краниофарингиомы и макроаденомы гипофиза с надселлярным ростом, могут повредить вентромедиальной области гипоталамуса, которая регулирует потребление (зоны регуляции аппетита) и расход энергии. Это также может быть вызвано травмой, хирургией и радиацией. Такие пациенты могут иметь выраженную гиперфагию, вегетативный дисбаланс (преобладание парасимпатической вагусной активности), гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, которые могут усугубить увеличение веса и содействовать отложению жира. Ассоциированный гипофизарный гормональный дисбаланс и сонливость, приводящие к снижению физической активности, усиливают прибавку веса. Данное состояние описывается как гипоталамическое ожирение и, как правило, в клинической практике встречается редко.

Вирусная причина

Некоторые инфекционные агенты, такие как аденовирус, участвуют в этиологии ожирения в исследованиях на животных. В одном исследовании на людях присутствие аденовируса (AD-36) было связано с более высоким индексом массы тела.

Другие возможные причины, способствующие развитию ожирения

– Стресс
– Нарушение сна и циркадианных ритмов
– Менопауза
– Брачная ассортативность
– Влияние социальных связей
– Глобальное потепление климата и др.

Классификация ожирения

В России принята этиопатогенетическая классификация ожирения (Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., 2004):

1. Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, алиментарно-конституциональное):
   1.1. Гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип);
   1.2. Андроидное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип).
2. Симптоматическое (вторичное) ожирение:
   2.1. С установленным генетическим дефектом (в т. ч. в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением);
   2.2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского–Пехкранца–Фрелиха):
      2.2.1. Опухоли головного мозга;
      2.2.2. Диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания;
      2.2.3. На фоне психических заболеваний.
   2.3. Эндокринное:
      2.3.1. Гипотиреоидное;
      2.3.2. Гипоовариальное;
      2.3.3. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы;
      2.3.4. Заболевания надпочечников.
   2.4. Ятрогенное (обусловленное приемом ряда лекарственных средств).

По характеру течения ожирение может быть стабильным, прогрессирующим и резидуальным (остаточные явления после стойкого снижения массы тела).

В реальной клинической практике чаще всего пользуются классификацией по индексу массы тела (ИМТ), предложенной Всемирной организацией здравоохранения (табл. 3, ВОЗ, 1997 г.). Индекс рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м^2). В рамках данной классификации рекомендовано оценивать индекс массы тела и дополнительно измерять объем талии (ОТ).

Таблица 3. Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

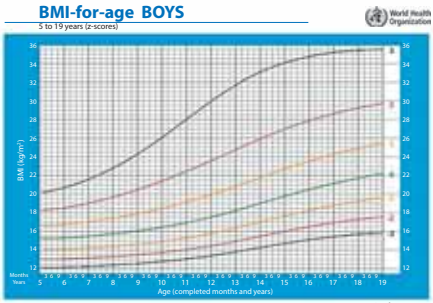
Степень ожирения	ИМТ кг/м²	Риск сопутствующих заболеваний
Избыточная масса тела	25-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени (морбидное)	≥40	Крайне высокий

Расчет индекса массы тела был предложен еще в 1869 году социологом Адольфом Кетле, который долгое время занимался теорией среднестатистического человека. Есть версия, что Кетле придумал данный показатель для страховых компаний, чтобы те смогли рассчитать приблизительную продолжительность жизни клиентов. В 1997 году Всемирная организация здравоохранения предложила использовать данный индекс для распределения пациентов и с избыточной массой тела. Индекс рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м^2).

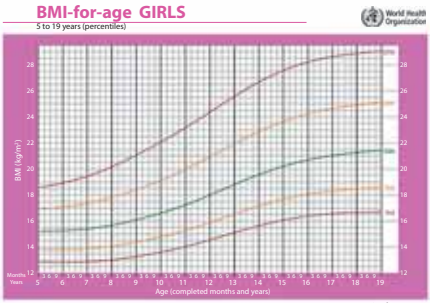
Хотя ИМТ полезен для классификации ожирения и есть несомненные данные о том, что повышенный ИМТ коррелирует с увеличением смертности, он имеет несколько ограничений. ИМТ не позволяет точно оценить содержание жира и мышечной ткани в теле, а также дать информацию о распределении жира. ИМТ имеет серьезные погрешности для некоторых категорий пациентов (беременные, дети, спортсмены, люди старческого возраста, люди с пониженной тощей массой тела, прежде всего за счет мышц), он также зависит от этнической принадлежности. Диапазоны (точки отсечения) ИМТ, используемые для классификации ожирения, включая нормальный диапазон, являются произвольными и были предложены по принципу непрерывного увеличения риска с увеличением ИМТ. Эти ассоциации основаны на эпидемиологических данных в основном европейской популяции людей. Однако в некоторых этнических группах, таких как население Азиатско-Тихоокеанского региона, риск сопутствующих заболеваний и смертность выше при гораздо более низких уровнях ИМТ. Например, в Японии ожирение начинается с 25.

Интерпретация показателей ИМТ, рекомендованная ВОЗ, также не учитывает пол и возраст человека. Статистика многих стран показывает, что ИМТ у мужчин выше, чем у женщин. Кроме того, ИМТ выше у людей среднего возраста, чем у молодых и пожилых людей. Правда, у США действует модифицируемая таблица ИМТ, учитывающая возраст и пол человека, а для детей ВОЗ рекомендует использовать специальные перцентильные таблицы или таблицы со стандартным отклонением (SDS) в зависимости от пола и возраста ребенка или подростка (рис. 5). Но если применять показатели ИМТ, рекомендованные ВОЗ, то получится, что больше половины женщин и мужчин старше 30 лет в России страдают избытком веса и около трети – ожирением, что, видимо, не совсем соответствует действительности, так как надо учитывать многие параметры для постановки диагноза.

Рисунок 5. (А) Пример таблицы стандартных отклонений (SDS) мальчиков 5-19 лет. (В) Пример перцентильной таблицы для девочек 5-19 лет. *Весь перечень таблиц можно найти на сайте Всемирной организации здравоохранения*
http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html
http://who.int/childgrowth/standards/ru/



(A)



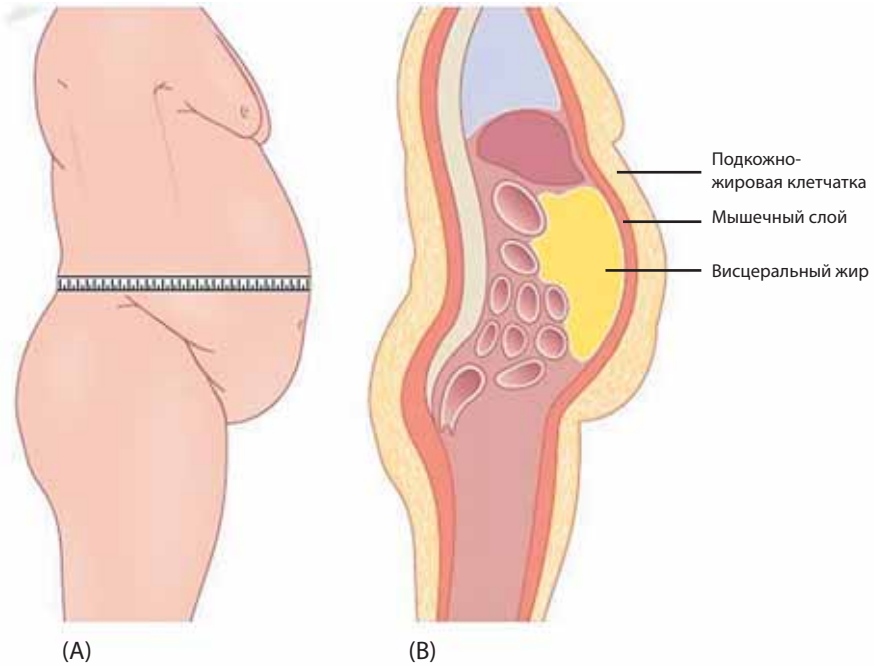
(B)

В связи с этим специалисты рекомендуют в клинической практике как минимум дополнять оценку ИМТ простыми антропометрическими измерениями, такими как измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ). ОТ является простым средством оценки общего ожирения, а также лучше коррелирует с интраабдоминальным содержанием жира (рис. 6), чем один только ИМТ. Измерение окружности талии производится на середине рассто-

яния между подреберьем и тазовой костью по срединно-подмышечной линии, желательно натощак, в конце нормального выдоха. В норме ОТ у женщин не более 80 см, у мужчин – 94 см. Окружность бедер измеряется ниже больших бедренных бугров. Ожирение расценивается как абдоминальное при соотношении ОТ/ОБ свыше 0,85 у женщин и свыше 1,0 у мужчин.

В качестве дополнения к вышеописанным методикам, особенно при пограничных значениях ИМТ, нередко клиницисты используют методы, направленные на оценку состава тела (см. раздел «Диагностика»).

Рисунок 6. (А) Измерение окружности талии и (В) распределение жира внутри брюшной полости. *Рисунок взят из An Atlas of Investigation and Management Obesity BS Aditya, JPH Wilding, clinical publishing OXFORD, 2011. Адаптирован Мациевским Н.А.*



Высокая окружность талии связана с повышенным риском СД 2-го типа и ССЗ, независимо от ИМТ, возраста и этнической принадлежности.

В российских и международных рекомендациях, ICSI (США, 2013), NICE (Великобритания, 2014), NHMRC (Австралия, 2013), AHA/ACC/TOS (США, 2014), VA/DoD (США, 2014) и других отмечается, что для правильной оценки веса тела и степени ожирения целесообразно использовать комбинацию оценки веса на основании ИМТ и ОТ или индекса ОТ/окружность бедра.

На основании изменения ИМТ и ОТ можно определить риск для здоровья, связанный с избыточным весом и ожирением (табл. 4).

Таблица 4. Риск для здоровья, связанный с избыточным весом и ожирением у взрослых на сновании ИМТ и окружности талии (NICE clinical guideline – Obesity C.G. 43, 2006)

ИМТ	Окружность талии		
	Низкий	Высокий	Очень высокий
25-29,9	Низкий риск	Повышенный риск	Высокий риск
30-34,9	Повышенный риск	Высокий риск	Очень высокий
Для мужчин окружность талии <94 см низкая, 94-102 см высокая и >102 см очень высокая. Для женщин окружность талии <80 см низкая, 80-88 см высокая и >88 см очень высокая.			

Морфологическая классификация

– Гипертрофическое – увеличение массы каждого адипоцита. Характерен для ожирения в зрелом возрасте
– Гиперпластическое – увеличение числа адипоцитов. Характерен для ожирения с детства

В некоторых странах используются классификации, основанные на комплексной оценке состояния здоровья (Edmonton Obesity Staging System, (Канада, 2009), классификация AACE/ACE (США, 2014)). В литературе также можно встретить классификации веса, где учитывается метаболизм человека.

Клиническая картина

Главным симптомом и жалобой при ожирении служит избыточная масса тела. Однако немало пациентов на стадии избыточной массы тела, ожирения I ст., могут вовсе не предъявлять жалобы. При алиментарном ожирении накопление жировой ткани, как правило, происходит равномерно. Существует несколько вариантов накопления жировой ткани: жир откладывается преиму-

щественно на ягодицах, внизу живота и на бедрах (гиноидное ожирение – ожирение по типу «груши»); большее количество жира откладывается на плечах, грудной клетке и на животе (андроидное ожирение – ожирение по типу «яблоко»). При некоторых эндокринных заболеваниях (с. Кушинга, гипогонадизм и др.) может быть избирательное избыточное отложение жира.

При ожирении отмечаются изменения со стороны всех органов и систем, соответственно клиническая картина у больных с ожирением может быть весьма разнообразная.

Кожа и придатки кожи

При легких формах ожирения и избыточной массе тела кожа и ее придатки, как правило, не имеют специфических изменений. При тяжелых формах ожирения у больных могут быть следующие проявления: гипергидроз в области кожных складок, нередко в данных появляется мацерация и могут развиваться вторичные воспалительные процессы (дерматиты, опрелости, экзема, пиодермия, фурункулы) и вторичные микотические инфекции (чаще всего кандидоз). Нередко у пациентов имеется себорея волосистой части головы из-за повышенной функции потовых и сальных желез. На коже можно встретить телеангиэктазии, полосы растяжения (стрии) – розовые, яркие, затем бледнеют, цвет их может быть мраморно-цианотичный (особенно на бедрах и ягодицах).

Распределение подкожно-жирового слоя чаще равномерное, но может преобладать на животе, груди, лобке, ягодицах, на задней поверхности шеи (формируется так называемый «бычий горб»). Иногда может встречаться перераспределение жировой клетчатки по типу синдрома Кушинга (центрипетальное ожирение). У юношей может быть ожирение по женскому типу (феминное) с преимущественным отложением жировых масс на груди (ложная гинекомастия – псевдогинекомастия). У таких юношей оволосение на лице скудное, кожа нежная. Бывают признаки некоторой задержки полового развития, которая в дальнейшем восстанавливается без лечения.

Сердечно-сосудистая система

Одним из наиболее частых проявлений ожирения является патология сердечно-сосудистой системы. Это вполне оправдано

в связи с тем, что, несомненно, доказана прямая связь между ожирением и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. У больных с ожирением часто имеет место АГ, ИБС, дислипидемия, чаще встречается нарушение сердечного ритма и др.

Дыхательная система

При ожирении ухудшаются показатели внешнего дыхания, что связано с постепенным ограничением движений – чрезмерное отложение жира в передней брюшной стенке формирует высокое стояние диафрагмы, ограничивая ее подвижность, как результат – уменьшаются дыхательные экскурсии грудной клетки и дыхание становится поверхностным. Поверхностное дыхание вызывает у больных гипоксемию, повышение давления в области легочной артерии, способствует развитию различных воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. При этом ярким проявлением нарушения работы дыхательной системы служит частое развитие у больных с ожирением **синдрома сонного апноэ**, а также **синдрома Пиквика** (нарушение сна и выраженная сонливость, ожирение и нарушение ритма дыхания). Во время сна у таких пациентов происходит кратковременная остановка дыхания, которая может повторяться. Синдром сонного апноэ является самостоятельным фактором риска внезапной смерти пациента.

Желудочно-кишечный тракт

При ожирении ЖКТ функционирует в условиях повышенного внутрибрюшного давления (чрезмерное отложение жира в животе). Больные с ожирением в подавляющем большинстве случаев имеют жировой гепатоз и развитие НАЖБП, страдают гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), больные предрасположены к хроническому и острому панкреатитам, желчнокаменной болезни, холециститу, колиту, геморрою и др. Из-за нарушения изменения моторики кишечника в условиях избыточной массы тела пациенты не редко страдают запорами и метеоризмом.

Важно отметить, что стеатоз печени является сильным предиктором инсулинорезистентности (прежде всего печеночной) и многими авторами рассматривается как проявление «метаболически нездорового ожирения».

Неалкогольная жировая болезнь печени сегодня является наиболее частой причиной хронических заболеваний печени и уступает только вирусному гепатиту как причина трансплантации печени во всем мире. Она включает состояния от простого стеатоза печени, который, как считается, связан с медленным прогрессированием заболевания, до более тяжелой и прогрессирующей формы, известной как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). НАСГ характеризуется гепатоцеллюлярным повреждением в виде так называемого раздувания (ballooning) гепатоцитов (некроза) и преимущественно лобулярного воспаления. Степень выраженности фиброза печени определяется поэтапно. Она варьируется от стадии F0 (отсутствие фиброза) до легкой (стадия F1), средней (стадия F2, с синусоидальным фиброзом зоны 3 плюс перипортальный фиброз) или выраженного фиброза с мостиковым фиброзом (стадия F3) или циррозом (стадия F4). НАСГ может приводить к циррозу и развитию гепатоцеллюлярной карциномы, но даже фиброз средней и тяжелой степени (F2-F3) связан с более высокой кардиоваскулярной смертностью. Выраженный фиброз и цирроз печени чаще встречаются у пациентов с ожирением в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Врачи всех специальностей должны знать, что пациенты с НАЖБП имеют в два-три раза выше риск прогрессирования от предиабета к диабету и развития сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний момент времени существует консенсус в отношении того, что пациенты с СД 2-го типа и НАСГ подвержены гораздо более высокому риску печеночных и внепеченочных заболеваний и преждевременной смерти, чем при отсутствии заболевания печени.

Нервная система

На фоне обменных процессов у пациентов развиваются функциональные расстройства нервной системы: головные боли, головокружения, нарушение сна, возможны изменения настроения с преобладанием психопатологических расстройств (страх, тревога, нарушение сна, депрессия, астения). Поражается и периферическая нервная система, у таких больных чаще встречаются невралгии, радикулиты, невриты и пр.

Опорно-двигательная система

Чаще поражаются крупные суставы нижних конечностей (тазобедренные и коленные) и позвоночник, это связано с высокой нагрузкой на суставы и связочный аппарат.

Эндокринная система

Абдоминальное ожирение приводит к развитию инсулинорезистентности и дисфункции бета-клеток поджелудочной железы, которые являются главными факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа. В подавляющем большинстве случаев СД 2-го типа развивается на фоне ожирения. При этом стоит всегда помнить, что до манифестации СД 2-го типа у пациентов с ожирением долгое время могут быть нарушения углеводного обмена по типу нарушения толерантности к углеводам и/или гипергликемии натощак (предиабет).

При ожирении гораздо чаще встречаются нарушения репродуктивной функции как у мужчин, так и у женщин. У мужчин часто развивается нормогонадотропный гипогонадизм. У женщин с нарастанием объема жировой ткани увеличивается риск бесплодия, нарушения менструального цикла, развития синдрома поликистозных яичников.

У пациентов с ожирением значительно увеличивается риск ряда онкологических заболеваний (рак толстой кишки, рак эндометрия, рак молочных желез, рак печени и др.).

Диагностика

Детальная и тщательная диагностика пациента является важным первым шагом в успешном управлении ожирением. Нередко самый сложный компонент диагностики – это оценка мотивации пациента и его готовность к потере веса, а также выявление потенциальных барьеров в снижении веса.

Диагностика включает в себя:

– Оценку образа жизни, анамнеза, пищевого поведения
– Физикальный осмотр
– Лабораторную диагностику
– Функциональную диагностику

Оценка образа жизни и анамнеза

История обращения к врачу:

– Причины и желание похудеть (оценить, зачем пациенту надо снизить вес?)
– Понимание причин и рисков ожирения
– Мотивация и готовность к переменам
– Восприятие, убеждения и потенциальные барьеры на пути изменения
– Ожидания и цели

Выявление факторов, предрасполагающих к ожирению:

– Семейная история ожирения и сопутствующих заболеваний
– Анамнез, свидетельствующий об эндокринных расстройствах (например, гипотиреоз, синдром Кушинга, СПКЯ, акромегалия и пр.) и нейроэндокринных причинах, таких как повреждение центральной нервной системы
– Диетический режим (например, время и частота приема пищи, зависимость от высококалорийных продуктов, размеры порций, комфортное питание, ночная еда, перекусы и расстройства пищевого поведения)
– Физическая активность и распорядок дня
– Оценка психического статуса (настроения), психосоциальных влияний, благополучия и качества жизни, оценка изменения образа жизни одновременно с увеличением веса (например, брак, развод, трудоустройство, роды)

Оценка заболеваний и вредных факторов

– Оценка текущего состояния здоровья, факторов риска, наличия вредных привычек (история курения, употребление алкоголя и рекреационных веществ)
– История возможных сопутствующих заболеваний и осложнений ожирения (например, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, апноэ во сне)
– Репродуктивный анамнез (нарушение менструального цикла, фертильность и пр.)

Анализ медикаментозного лечения

– Выявление лекарственных препаратов, способствующих увеличению веса (например, стероиды, бета-блокаторы, антиде-

прессанты, антипсихотики, противосудорожные препараты, препараты для лечения сахарного диабета, гормональные препараты)
– Предыдущее использование препаратов и средств для похудения (прописанные, продаваемые без рецепта и нелицензированные продукты)

Прошлые попытки похудения и результаты
– Начало набора веса и его прогрессирование
– Детали предыдущих попыток снижения веса (успехи и рецидивы)
– Проблемы с поддержанием веса
– Влияние на уверенность и мотивацию

Факторы, нуждающиеся в специализированной помощи
– Возможные генетические нарушения или вторичные причины (эндокринные, желудочно-кишечные и неврологические)
– История расстройств пищевого поведения
– Неконтролируемые серьезные психические заболевания и поведенческие проблемы
– Наличие болезней зависимости
– Беременность и кормление грудью
– Наличие серьезных заболеваний, где ограничение энергии не рекомендуется

Физикальный осмотр

Оценка веса, роста, ОТ, ОБ было описано ранее. Также физикальное обследование включает детальное обследование органов и систем с высоким уровнем подозрения на сопутствующие заболевания и осложнения, ассоциированные с ожирением.

Лабораторные исследования

– АЛТ, АСТ, ГГТ, общ. билирубин, креатинин, мочевина, мочевая к-та, кальций общ., ионизированный кальций
– Липидограмма (холестерин общ., ЛПНП, ЛПВП, триглицериды)
– Гликированный гемоглобин
– ОГТТ (пероральный тест с глюкозой) у лиц без установленного диагноза СД 2-го типа
– ТТГ, оценка суточной экскреции кортизола с мочой, или ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, или оценка уровня кортизола в слюне

– Витамин 25(OH)D, паратгормон
– Клинический анализ крови

У мужчин стоит задуматься об оценке андрогенного статуса с целью исключения дефицита тестостерона (общий тестостерон и ГСПГ с расчетом свободной фракции тестостерона), у женщин в ряде случаев провести обследование на предмет исключения заболеваний, которые могут быть ассоциированы с набором веса, например СПКЯ.

Также стоит помнить, что оценка инсулинорезистентности у пациентов с ожирением проводится по показаниям и не рекомендована в рутинной клинической практике.

Функциональная диагностика

– УЗИ брюшной полости (+ по показаниям щитовидной железы)
– Комплексное кардиологическое обследование (ЭКГ, суточный мониторинг АД, ЭХОКГ и пр.)
– Ночная пульсоксиметрия
– Дуплексное сканирование вен нижних конечностей
– Оценка состава тела

С целью оценки состава тела существуют несколько методов, таких как подводное взвешивание (UWW), плетизмография – вытеснение воздуха с использованием BOD POD®, биоэлектрический импеданс и метод двойной энергии. Рентгеновская денситометрия (DEXA) также используется в диагностике для измерения общего содержания жира в организме, тогда как визуализация с использованием компьютерной томографии (КТ) и магнитной резонансной томографии (МРТ) используется для изучения распределения жира. Однако большинство из вышеперечисленных методов являются дорогими и непрактичными для рутинного клинического использования. Чаще всего для динамического контроля за составом тела используется биоимпендансометрия.

Лечение ожирения

На сегодняшний момент ожирение рассматривается как хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее заболевание, и его

полное излечение практически невозможно. Несмотря на простой принцип лечения ожирения «нужно снизить количество потребляемой пищи либо увеличить расход энергии», лечение ожирения крайне сложная задача. Пациент с ожирением требует пожизненного врачебного контроля. Однако в большей степени пациент должен сам следить за своим образом жизни (проводить самоконтроль за потреблением пищи, регулярно выполнять физическую активность и пр.). Пациенты должны понимать это, поскольку ожирение – это хроническое заболевание, контроль веса необходимо будет продолжать на протяжении всей жизни.

Ведение и лечение ожирения преследуют более широкие цели, чем снижение веса. Не стоит «гнаться за килограммами», успешным можно считать такое лечение, которое приводит к улучшению здоровья пациента в целом. Значительные клинические преимущества могут достигаться даже за счет умеренной потери веса (т. е. 5-10% от начальной массы тела) и изменения образа жизни (улучшение питательной ценности рациона и умеренное увеличение физической активности). Управление ожирением не может быть сосредоточено только на уменьшении веса (и ИМТ). Больше внимания следует уделять ОТ и улучшению композиционного состава тела с улучшением или поддержанием тощей массы тела и уменьшением жировой массы.

Лечение сопутствующих заболеваний, улучшение качества жизни и самочувствия пациентов с ожирением также входят в лечебные цели. Необходимо проводить надлежащее лечение осложнений ожирения, таких как дислипидемия, нарушение углеводного обмена (СД 2-го типа), НАЖБП, артериальной гипертензии, синдрома сонного апноэ, дефицит тестостерона у мужчин и пр.

Задачей врача является не только разработка мероприятий, направленных на снижение массы тела и лечение осложнений ожирения, но и создание у больного мотивации к лечению, формирование и поддержание рационального образа жизни, развитие навыков самоконтроля, при возможности обеспечение психологической реабилитации пациента, управление

психосоциальными расстройствами, включая аффективные расстройства, расстройства пищевого поведения, заниженную самооценку и нарушение модели тела. Поэтому нередко в мультидисциплинарной команде активным участником лечения выступает психотерапевт или клинический психолог.

У пациентов с избыточной массой тела (ИМТ 25,0-29,9 кг/м^2) без явных сопутствующих заболеваний профилактика дальнейшего увеличения веса (с помощью рекомендаций по питанию и увеличения физической активности), а не потеря веса сама по себе может быть подходящей целью. Цели похудания должны быть реалистичными, индивидуализированными и нацеленными на долгосрочную перспективу.

Цели лечения ожирения

– Снижение массы тела на 5-15% в течение 6 месяцев (большую (20% и более) потерю веса можно рассмотреть для людей с большой степенью ожирения (ИМТ ≥35-37 кг/м^2));
– Предотвращение обратного набора массы тела («снизить вес легче, чем его удержать»);
– Нормализация или улучшение общего состояния, показателей метаболизма (гликемии, липидного спектра и др.), АД. Целевые значения показателей метаболизма: АД ≤130/85 мм. рт. ст., гликемия натощак ≤5,6 ммоль/л, триглицериды ≤1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП >1,03 ммоль/л у мужчин и >1,29 ммоль/л у женщин, общий холестерин ≤5,2 ммоль/л.

Общие правила снижения веса

– Постепенное умеренное снижение массы тела (не более чем на 0,5-1 кг в неделю) за первые 3-6 месяцев с последующей его стабилизацией в течение 6 месяцев. Постепенное снижение веса позволяет избежать повторного набора массы тела – «эффекта рикошета»
– Рекомендовано разрабатывать индивидуальные комплексные программы, направленные на снижение массы тела
– При подборе программы, направленной на снижение веса, необходимо учитывать ассоциированные с ожирением заболевания, а также наличие сопутствующих заболеваний у пациента

– Разработка индивидуальных целевых значений по весу каждому конкретному пациенту

– Врач должен давать конкретные, немногочисленные и доступные к выполнению рекомендации. Необходимо стараться избегать строгих запретов и ограничений (рекомендательный характер). Такой подход увеличивает приверженность пациента к лечению

Современные принципы лечения ожирения

1. Рациональное питание (диета), физическая активность, поведенческая терапия
2. Фармакотерапия
3. Бариатрическая хирургия
4. Дополнительные методы лечения (лечение коморбидных и сопутствующих состояний)

Рациональное питание (диета), физическая активность, поведенческая терапия

Рациональное питание

Ни в каком другом направлении медицины нет столько мифов и предубеждений, как диетологии. В настоящее время без рационально подобранного питания (диета) успешно лечить ожирение невозможно. Существует множество различных диет, направленных на снижение массы тела, общий принцип которых сводится к ограничению общей калорийности суточного рациона (либо за счет ограничения жиров, либо углеводов, либо за счет ограничения жиров и углеводов). По сути можно снижать вес на любом соотношении белков, жиров и углеводов (БЖУ), главное создавать дефицит калорий. Однако для обеспечения качественного изменения состава тела, учитывая сопутствующие заболевания и возможные риски побочных эффектов в выборе диеты, стоит подходить индивидуально. Необходимо учитывать индивидуальные предпочтения в еде, поскольку эти диеты обычно соблюдаются в течение длительных периодов времени для достижения клинически значимой потери веса.

Оптимально пациенту разработать рациональное питание со сниженной калорийностью (в среднем минус 500-600 ккал/сут

от рассчитанного каллоража при обращении). Расчет калорийности каждому пациенту проводят индивидуально по специальным формулам с учетом пола, возраста и уровня физической активности. В то же время не рекомендуется сокращение калорийности суточного рациона у женщин ниже 1300-1400 ккал, а у мужчин – ниже 1500-1600 ккал в сутки. При этом питание должно быть сбалансированным по макронутриентам (белкам, жирам и углеводам) и микронутриентам. Низкокалорийные диеты должны содержать большое количество клетчатки (овощи и фрукты) и по возможности иметь низкий гликемический индекс. Гликемический индекс – понятие, введенное Д.Дж. Дженкинсоном (D.J. Jenkins) для классификации пищевых продуктов, содержащих углеводы. Представляет собой степень повышения уровня глюкозы в крови (увеличивающаяся площадь под кривой) на порцию пищи, содержащую 50 г доступных углеводов, по сравнению с ответом на эквивалентное количество глюкозы или белого хлеба. Рацион с высоким содержанием клетчатки и низким гликемическим индексом связан с повышенным насыщением, более низким постпрандиальным (постпищевым) гликемическим ответом и более низким уровнем инсулина в крови. Есть немало данных, что постпрандиальная гипергликемия увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа.

При составлении рациона питания учитывают у пациента сопутствующие заболевания и метаболические нарушения. Пациентам с артериальной гипертензией следует ограничить потребление соли до 3-5 г в сутки. Больным с нарушением липидного спектра крови рекомендуется гиполипидемическая диета, которая ограничивает поступление холестерина с продуктами питания не более 250 мг в сутки. Больным, имеющим нарушения углеводного обмена, требуется исключение из рациона легкоусвояемых углеводов (сладкие фрукты, ягоды, кондитерские изделия, конфеты, сахар, шоколад, соки и др.). Изменения в питании рекомендовано вводить постепенно, предварительно согласовывая их с пациентом.

По данным Национального института здоровья (США), низкокалорийные диеты могут снизить общую массу тела в среднем

примерно на 8% в течение 3-12 месяцев (категория доказательств А). При этом данные диеты также снижают количество абдоминального жира, о чем свидетельствует уменьшение окружности талии на 1,5-9,5 см (категория доказательств А). Однако эти же данные показали, что низкокалорийные диеты сами по себе не улучшают кардиореспираторную физическую форму, измеряемую максимальной скоростью потребления кислорода, что подчеркивает важность сочетания диеты и программ по физической активности. Кроме того, поведенческая терапия в сочетании с диетическими вмешательствами приводит к дополнительной потере веса в краткосрочной перспективе (в течение 1 года), но не в долгосрочной перспективе (в течение 3-5 лет).

Стоит рассмотреть все основные типы низкокалорийных диет, применяемых для снижения веса.

Диеты с низким содержанием жиров

Диеты с низким содержанием жиров рекомендуются в качестве безопасных и эффективных стратегий похудания на протяжении многих десятилетий на основании нескольких наблюдений:

– Энергия из жира менее насыщает, чем энергия из углеводов, а высокое соотношение жира/углеводов в диете может способствовать пассивному чрезмерному потреблению, положительному энергетическому балансу и увеличению веса, у восприимчивых людей жир легче всасывается из кишечника, чем углеводы, и потеря каловой энергии намного ниже при высоком соотношении жиров и углеводов в рационе
– Углеводы более термогенны, чем жир, и расход энергии ниже при диете с высоким соотношением жир/углеводы, чем при диете с низким соотношением жир/углеводы
– Диета с высоким содержанием жиров может нарушить кишечный барьер, нарушить композиционный состав микробиоты кишечника и вызвать его дисбиоз, что может отрицательно сказаться на массе тела и метаболических показателях

Еще одна причина снижения доли калорий, потребляемых из жира, заключается в том, что один грамм жира содержит более чем в два раза больше калорий, чем грамм углеводов или белка (9 ккал/грамм против 4 ккал/грамм).

Таким образом, уменьшение общего потребления жиров теоретически может значительно повлиять на общее количество потребляемых калорий.

Несмотря на приведенные выше теоретические соображения, рандомизированные испытания не смогли последовательно продемонстрировать, что снижение потребления жиров может превосходить другие диетические вмешательства с точки зрения долгосрочной потери веса (Tobias D.K. и соавт., 2015).

Низкоуглеводные диеты

Низкоуглеводные диеты возникли из старой кетогенной диеты Аткинса, которая основывалась на строгом ограничении потребления углеводов (<30 г/день). В современных версиях низкоуглеводных диет ограничения по углеводам менее суровы по сравнению с диетой Аткинса, но все же довольно существенны, а также наблюдается повышенное потребление клетчатки. Правда стоит заметить, что за последние несколько лет отмечается настоящий ренессанс кетодиеты и ее переосмысление.

Нужно помнить, что долгосрочное соблюдение низкоуглеводной диеты одновременно сложно и потенциально опасно, поскольку значительное снижение потребления углеводов в сочетании с высоким потреблением жиров может привести к повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и, видимо, к повышенному риску смерти. Метаанализ показал, что кетогенные диеты с очень низким содержанием углеводов более эффективны в краткосрочной перспективе, чем другие диетические стратегии, с точки зрения потери веса и улучшения метаболических показателей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (Bueno N.B. и соавт., 2013). Что касается низкоуглеводных диет в целом, метаанализ рандомизированных клинических испытаний дает противоречивые доказательства. Некоторые метаанализы предполагают, что низкоуглеводные диеты обеспечивают лучшие результаты похудания, чем диеты с низким содержанием жиров, но преимущества потери веса следует сравнивать с потенциальными рисками, связанными с повышением уровня холестерина ЛПНП (Mansoor N. и соавт., 2016). С другой стороны, другие метаанализы показали, что низкоуглеводные диеты дают

такую же краткосрочную потерю веса, как изоэнергетически сбалансированные (Naude C.E. и соавт., 2014) или низкожировые диеты (Hu T. и соавт., 2012). Некоторые другие метаанализы показали, что низкоуглеводные диеты без ограничения энергии так же эффективны, как и низкожировые диеты с низким содержанием жиров в плане похудания, подчеркивая потенциально благоприятное влияние на уровень триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности (Nordmann A.J. и соавт., 2006). Следует отметить, что информация о долгосрочной (более одного года) безопасности и эффективности этих диет в настоящее время ограничена, поэтому данных, подтверждающих их долгосрочное использование, недостаточно.

Программа низкоуглеводной диеты была относительно недавно внедрена и успешно применяется в Греции. Это вмешательство называется «Евродиета» и основано на постепенном сокращении и повторном введении углеводов в четыре последовательных этапа (Vlachos D. и соавт., 2011). На последнем этапе пациенты применяют здоровую сбалансированную диету с характеристиками средиземноморской диеты и умеренным ограничением потребления углеводов. Данная программа дополнительно сопровождается частым мониторингом психологических параметров и интенсивной модификацией поведения, что позволяет добиться еще большего эффекта по снижению веса.

Высокопротеиновые диеты

В рационе данного типа диеты белок составляет 20-30% от общего суточного потребления энергии. Было высказано предположение, что такие диеты могут обеспечить большую потерю веса, чем диеты с низким содержанием белка (15-20%) из-за их действия, способствующего сытости и сохранения мышечной массы, в дополнение к относительно усиленному термогенезу, индуцированному диетой. Клинические интервенционные исследования показали, что диета с высоким содержанием белка у людей с избыточным весом может привести к потере веса на 3,8 кг за шестимесячную программу похудания за счет повышения насыщения, в отличие от диеты с высоким содержанием углеводов (Skov A.R. и соавт., 1999). Также было продемонстриро-

вано, что низкокалорийная диета с высоким содержанием белка может обеспечить равную или даже большую потерю веса и метаболические преимущества по сравнению с высокоуглеводной диетой у тучных женщин (Noakes M. и соавт., 2005). Кроме того, исследования похудания у женщин с избыточным весом показали, что диеты с высоким соотношением белков и углеводов могут оказывать благотворное влияние на состав тела, липидный профиль крови и гомеостаз глюкозы. Эти преимущества могут быть частично опосредованы влиянием на чувство сытости и более низкой гликемической нагрузкой из-за более низкого потребления углеводов. Повышенное потребление белка во время похудания может также предотвратить некоторую часть неизбежной потери мышечной массы и, таким образом, может повысить чувствительность к инсулину, хотя этого не наблюдалось при очень низком потреблении энергии. В нескольких исследованиях было показано, что у мужчин и женщин с избыточным весом, либо с инсулинорезистентностью, либо с сахарным диабетом 2-го типа диета с высоким содержанием белка (28-30% белка из смешанных источников) увеличивает потерю жира на 1-2 кг за 12 недель, особенно у женщин, по сравнению с изокалорийной высокоуглеводной диетой (Parker B. и соавт., 2002; Farnsworth E. и соавт., 2003). Анализ показал, что взятые вместе, диеты с высоким содержанием белка могут способствовать снижению веса по сравнению с диетами с низким содержанием белка в краткосрочной перспективе (до 6 месяцев), но долгосрочные данные ограничены и противоречивы (Halton T.L. и соавт., 2004). Оптимальное количество и источники диетического белка также остаются спорными. Белки животного происхождения могут быть положительно связаны с ожирением и увеличением веса, как показано в продольных проспективных исследованиях, в то время как белки растительного происхождения могут защищать от развития ожирения (Bujnowski D. и соавт., 2011; Halkjær J. и соавт., 2011). Кроме того, диета с высоким содержанием белка может различаться по насыщенным жирам и питательному составу, и были высказаны опасения относительно влияния диеты с высоким содержанием белка на липиды сыворотки и последующий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, диета с вы-

соким содержанием белка и особенно белков животного происхождения может представлять повышенный риск нефролитиаза, сахарного диабета и атеросклероза, а также прогрессирующего поражения почек у восприимчивых людей (Skov A.R. и соавт., 1999).

FORMULA диеты™

Данные диеты представляют собой дополнительное научно-обоснованное вмешательство в управлении весом. Они обеспечивают больший энергетический дефицит, чем обычные гипокалорийные диеты, и их также называют очень низкокалорийными диетами (VLCD – very-low-calorie diets, <800 ккал/день) или низкокалорийными диетами (LCD – low-calorie diets, 800-1200 ккал/день). Они представляют собой готовые к употреблению заменители еды в виде обогащенных питательными веществами батончиков, супов и напитков с низким содержанием углеводов и жиров и богатыми витаминами, минералами и белками с высокой биологической ценностью. В результате резкого ограничения энергии предлагаемые смеси способствуют значительной потере веса на 10-20 кг в течение 8-12 недель. После начальной фазы быстрой потери веса было предложено несколько стратегий для поддержания его потери и предотвращения его восстановления, включая высокобелковые диеты, лекарства для лечения ожирения, частичное использование заменителей пищи и, что наиболее важно, высокие уровни физической активности. Было показано, что, если следовать вышеуказанным стратегиям, поддержание потери веса возможно после VLCD. После того, как желаемая потеря веса достигнута, еду постепенно возвращают, и пациенты переходят к умеренно калорийному здоровому и сбалансированному рациону питания. С патофизиологической точки зрения, пониженная калорийность и, в частности, пониженное содержание углеводов в диетических смесях увеличивает количество циркулирующих кетонов в крови и, таким образом, может снизить гиперинсулинемию у пациентов с ожирением, что приводит к устойчивому подавлению голода и, следовательно, к лучшему соблюдению режима. Подобный подход также используется и в кетодиете. Значительная первоначальная потеря

веса, наблюдаемая у пациентов с тяжелым ожирением, может дополнительно мотивировать их и, таким образом, способствовать соблюдению диеты.

Важно отметить, что данные диеты предназначены для краткосрочного использования, максимум 12 недель, и их следует всегда применять у тщательно отобранных пациентов под постоянным медицинским наблюдением и в сопровождении достаточной психологической поддержки. Если вышеупомянутые требования соблюдены, диетические смеси могут обеспечить значительную потерю и поддержание веса с сопутствующими преимуществами для здоровья с точки зрения метаболического профиля и улучшения симптомов у нескольких подгрупп пациентов, таких как пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (Snel M. и соавт., 2012), остеоартритом (Christensen P. и соавт., 2014), с синдромом сонного апноэ (Johansson K. и соавт., 2009), псориазом (Geiker N.R.W. и соавт., 2014) и, чаще, в предоперационном периоде у пациентов с морбидным ожирением, которым запланировано бариатрическое хирургическое вмешательство, поскольку уменьшение размера печени, достигаемое с помощью VLCD, может облегчить хирургические манипуляции (Colles S.L., и соавт., 2006).

Периодическое (интервальное) голодание

Прерывистое ограничение энергии основано на периодическом ограничении приема пищи со сдвигами между периодами пониженного потребления энергии и периодами неограниченного употребления пищи.

Существует несколько вариаций данной диеты:

– Альтернативный день голодания (alternate-day fasting – ADF) – 24 часа голодание далее 24 часа питание
– Полный день голодания (whole-day fasting – WDF) – 1-2 полных дня голодания в неделю
– Голодание, ограниченное временем (time-restricted feeding – TRF) – 16-20 часов голода и 4-8 часов питания в день

Обзоры в области прерывистой диеты показывают отсутствие доказательств высокого качества, подтверждающих превосходную или равную долгосрочную безопасность и эффективность

прерывистых диет по сравнению с традиционными диетами с постоянным ограничением энергии (Harvie M. и соавт., 2017). Немногочисленные доступные рандомизированные исследования, сравнивающие прерывистую и непрерывную гипокалорийную диету у пациентов с избыточным весом и ожирением, сообщают о равной эффективности с точки зрения потери веса в течение периода до 6 месяцев (Catenacci V.A., 2016; Varady K.A., 2013; Harvie M.N., 2011). На сегодняшний день нет исследований, подтверждающих, что прерывистые диеты могут предотвратить увеличение веса у людей с нормальным весом. Кроме того, данные о влиянии периодических диет на эктопические жировые отложения, размер адипоцитов и функцию жировой ткани, безжировую массу, инсулинорезистентность и метаболическую гибкость у людей скудны и разнородны (Varady K.A. и соавт., 2009). Следует отметить, что некоторые исследования на животных моделях и людях с нормальным весом показали пагубное влияние прерывистого питания на метаболический гомеостаз, что вызывает опасения по поводу безопасности и необходимости дальнейших исследований (Varady K.A., 2013; Cerqueira F.M., 2011). Как правило, предпочтительнее полный день голодания из-за его большей приверженности, более низкой реакции на стресс и более умеренных метаболических колебаний (концентрация свободных жирных кислот и кетонов).

В настоящее время оптимальная схема и степень ограничения энергии остаются спорными. Также остается неясным, какой состав макроэлементов будет оптимальным для таких периодических диет. Несмотря на многочисленные пробелы в знаниях и нерешенные вопросы в области прерывистой диеты, растущая популярность этих диет подчеркивает жизненную необходимость в тщательных будущих исследованиях с должным образом спланированными долгосрочными рандомизированными исследованиями в нескольких подгруппах пациентов. В любом случае необходима индивидуальная критическая оценка врачом этого типа питания, чтобы понимать, какие пациенты могут получить пользу от прерывистой диеты в течение короткого периода времени, а какие нет.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, разумной рекомендацией в диетической практике врача будет частичная замена рафинированных углеводов источниками белка, низкое содержание насыщенных жиров, оптимальное количество клетчатки и индивидуально подобранная калорийность рациона.

Весьма сбалансированными в лечении ожирения представляются средиземноморская диета и комплекс диет DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension – Диетологический подход к лечению артериальной гипертонии). Эти диеты богаты фруктами, овощами, содержат мало насыщенных жиров и включают много мононенасыщенных жиров, которые и должны составлять большую часть из общего жира в рационе. Также в литературе можно встретить эффективное снижение веса при использовании окинавской модели питания.

Врач должен помнить, что, хотя диеты с ограничением энергии эффективны для кратковременного похудания, индивидуальная реакция на гипокалорийные диеты неоднородна, и долгосрочное соблюдение этих диет затруднено. Поэтому многие специалисты рекомендуют не строить стратегию снижения веса только на принципах низкокалорийного рационального питания, а подключать в лечение все возможные опции.

Использование клетчатки в профилактике и лечении ожирения и коморбидных состояний

Важно отметить, что в реальной клинической практике не всегда возможно обеспечить рацион достаточным количеством клетчатки (среднесуточным), это может быть связано со многими причинами: отсутствие у пациента пищевой привычки употреблять продукты, содержащие клетчатку, плохая переносимость клетчатки и прочее. Есть несколько исследований, подтверждающих вышеописанный факт. С другой стороны, есть очевидные и многочисленные преимущества от включения пищевых добавок и пищевых волокон в пищу, натуральных продуктов в комплексном лечении ожирения и метаболического синдрома. В связи с этим в практике возможно использовать препараты на основе пищевых волокон. Желудочно-кишечный тракт является решающим посредником в достижении этих преимуществ за

счет модуляции клетчаткой моторики желудка и тонкого кишечника, кишечной абсорбции, гормональной среды, микробиоты толстой кишки и ферментации. Эти взаимосвязанные влияния также вызывают различные гепато-панкреатические и периферические изменения (например, утилизацию и поглощение глюкозы), что дополнительно способствует метаболическому синдрому.

Пищевые волокна – это термин, относящийся к разнородной группе натуральных источников пищи, обработанного зерна и коммерческих добавок. Несколько форм пищевых волокон успешно используются в качестве дополнительных или альтернативных агентов в комплексном лечении ожирения и метаболического синдрома. Существуют растворимые (например, псилиум, на российском рынке представленный в виде препарата **Мукофальк (компания Доктор Фальк Фарма, Германия)** и нерастворимые пищевые волокна (пищевая клетчатка, зерновые продукты и пр.). Неудивительно, что биологическая эффективность пищевых волокон при метаболическом синдроме и контроле массы тела сильно различается в зависимости от формы.

В научной литературе документально подтверждено несколько благоприятных эффектов пищевых волокон на углеводный, липидный обмены, состав микробиоты кишечника, а также потребление калорий. При этом желудочно-кишечный тракт играет важную роль в этих функциях. Желудок сигнализирует о насыщении в ответ на прием пищи и влияет на скорость доставки макроэлементов в тонкий кишечник, который является местом поглощения большей части питательных веществ и энергии. Функции желудка и тонкого кишечника интегрированы с механизмами регуляции глюкозы, происходящими, как нам известно, в поджелудочной железе (например, синтез инсулина) и тонкой кишке (в частности, секреция инкретинов).

Стоит рассмотреть эффекты растворимого пищевого волокна у пациентов с ожирением.

Во многих исследованиях растворимые пищевые волокна вызывали большее чувство сытости по сравнению с усвояемыми полисахаридами и простыми углеводами. Более высокая

сытость может быть результатом нескольких факторов: внутренних физических свойств пищевых волокон (набухание, гелеобразование и изменение вязкости содержимого желудка, рис. 7), модуляции двигательной функции желудочного содержимого и притупление постпрандиальных (постпищевых) реакций глюкозы и инсулина. Имеются данные влияния пищевых волокон на синтез пептидных гормонов кишечника, участвующих в передаче сигналов насыщения (таких как грелин, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), холецистокинин, пептид YY (PYY) или глюкозозависимый инсулинотропный пептид (ГИП). Пищевые волокна также могут увеличивать продолжительность приема пищи возможным центральным и периферическим влиянием на сытость.

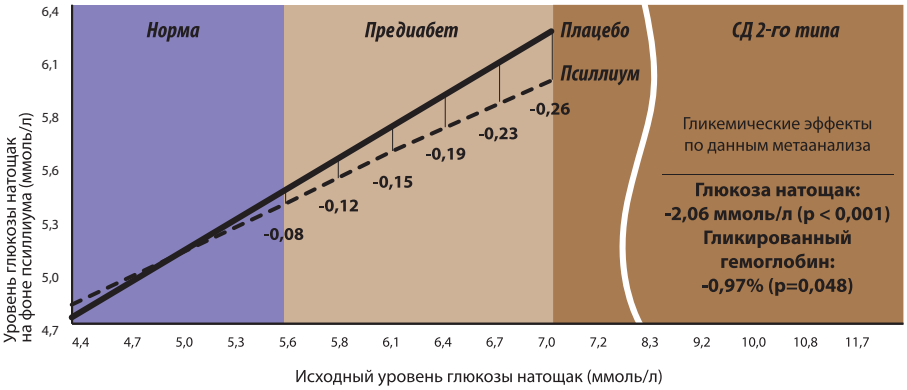
Рисунок 7. Псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду: 1 г псиллиума связывает 40 мл воды и при разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых пищевых волокон, образуется мягкая гельобразная масса, оказывающая в том числе обволакивающее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника

Гельобразующая фракция:
формирование гидроколлоидного матрикса

Растворимые пищевые волокна связаны с более низким уровнем глюкозы после приема пищи и повышенной чувствительностью к инсулину у пациентов с метаболическим синдромом, данные эффекты обычно приписываются вязким и/или желирующим свойствам растворимой клетчатки.

В недавно опубликованном метаанализе было продемонстрировано, что длительный прием псиллиума оказывает существенное положительное влияние на показатели уровня глюкозы натощак в среднем на 2,06 ммоль/л (–37,0 мг/дл; p<0,001) и гликированного гемоглобина почти на 1% (–0,97% (–10,6 ммоль/моль); p=0,048) у пациентов с СД 2-го типа (Gibb R.D. и соавт., 2015, рис. 8).

Рисунок 8. Влияние псиллиума на уровень глюкозы у лиц с эугликемией, предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа по данным метаанализа 35 исследований (Gibb R.D. и соавт., 2015)



Растворимые пищевые волокна оказывают физиологическое действие на желудок и тонкий кишечник, модулируя гликемические реакции после приема пищи:

1. Задержка опорожнения желудка: составляет примерно 35% дисперсии пиковых концентраций глюкозы после перорального приема глюкозы
2. Изменение миоэлектрической активности желудочно-кишечного тракта и задержка транзита пищи по тонкому кишечнику
3. Уменьшение диффузии глюкозы через слой воды без перемешивания
4. Снижение доступности α-амилазы для ее субстратов (углеводов) из-за повышенной вязкости содержимого кишечника

Кроме того, всасывание углеводов в кишечнике может быть продлено за счет изменения уровней инкретинов (например, повышения уровня ГПП-1). В экспериментальных исследованиях растворимое волокно также влияет на периферические ме-

ханизмы захвата глюкозы, включая повышенную экспрессию в скелетных мышцах инсулино-чувствительного переносчика глюкозы типа 4 (GLUT-4), который усиливает захват глюкозы скелетными мышцами и увеличивает чувствительность рецепторов к инсулину.

Недавние клинические исследования и метаанализы подтверждают способность растворимой пищевой клетчатки снижать уровень холестерина. Во всех этих исследованиях было отмечено снижение уровня ЛПНП на 6-15%, но не было зафиксировано изменение уровней ЛПВП и/или триглицеридов. Только в одном исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2-го типа сообщалось о снижении уровня триглицеридов в сыворотке на 10% после 6 недель диеты с высоким содержанием растворимой клетчатки. Гиполипидемический эффект растворимой клетчатки связан с потерей желчных кислот с калом. Это приводит к снижению пула холестерина в печени, модификации активности ферментов, регулирующих гомеостаз холестерина, как результат – повышается активность рецепторов ЛПНП, расположенных в печени, и повышается удаление ЛПНП из плазмы крови. Снижение пищевого гликемического индекса, вызванное клетчаткой, также может усиливать положительное воздействие на дислипидемию.

Также не стоит забывать, что пищевые волокна являются естественным пребиотиком, что благоприятно влияет на композиционный состав микробиоты кишечника.

На сегодняшний день исследования подтверждают мнение о том, что потребление растворимой клетчатки (псиллиума – Мукофальк) может принести ощутимую пользу при комплексном лечении ожирения и метаболического синдрома. Добавка псиллиума улучшает уровень глюкозы и инсулиновый ответ, а также липидный профиль как у животных, так и у людей, тем самым снижая факторы метаболического риска. Увеличение потребления псиллиума может также способствовать снижению артериального давления и улучшению функции сосудов, вероятно данный феномен может зависеть от дозы и продолжительности лечения, а также от исходного уровня артериального давления людей. На

фоне приема псилиума отмечается умеренное снижение аппетита, что может повлиять на массу тела пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. В ряде исследований показано влияние псиллиума (Мукофалька) на снижение массы тела, однако изучение влияние псиллиума в программах снижения веса тела пока продолжается.

Физическая активность

Обязательным условием программы по снижению веса является включение физических упражнений как для снижения веса, так и для его поддержания.

В нескольких исследованиях сообщается о дополнительных преимуществах комбинирования физических упражнений с ограничением калорийности рациона для снижения массы тела, жировых отложений и сохранения тощей массы тела в сравнении с одной низкокалорийной диетой. При этом аэробная тренировка является оптимальным режимом упражнений для уменьшения жировой массы и массы тела в целом, так как на сегодня только аэробные упражнения имеют достоверные доказательства в литературе, подтверждающие их эффективность. Однако и существует достаточно доказательств того, что аэробные упражнения в комбинации с упражнениями с отягощениями полезны для пациентов с ожирением и связанными с ним заболеваниями. По этой причине все научные руководства рекомендуют не менее 150 минут в неделю выполнять умеренные аэробные упражнения (например, быстрая ходьба), сочетать с двумя-тремя еженедельными сеансами упражнений с отягощениями для увеличения мышечной силы.

Всем больным рекомендуется быстрая ходьба не менее 40 минут в день, или езда на велосипеде по ровной поверхности, или свободно плаванье и пр., пульс во время нагрузки должен быть 100-120 ударов в минуту. Данные упражнения приносят значительную пользу и сопряжены с минимальными рисками. Прежде чем рекомендовать пациенту более интенсивные физические нагрузки, его нужно всегда обследовать на предмет возможных нарушений и сопутствующих заболеваний, которые могут ограничить интенсификацию упражнений.

Польза физических нагрузок:
– Снижают вес тела
– Уменьшают объем висцерального жира и увеличивают тощую массу тела (мышцы и кость), то есть изменяют состав тела
– Уменьшают риск сахарного диабета
– Уменьшают риск сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта
– Снижают уровень глюкозы в крови, повышают чувствительность к инсулину
– Улучшают липидный профиль
– Снижают АД
– Укрепляют опорно-двигательный аппарат
– Развивают силу и ловкость мышц
– Улучшают психологическое состояние (улучшают общее самочувствие и самооценку, снижают тревогу и депрессию)
– Положительно влияют на долгосрочное поддержание веса

В дальнейшем цели должны заключаться в уменьшении малоподвижного образа жизни и увеличении повседневной активности (например, ходьба или езда на велосипеде вместо использования автомобиля, подъем по лестнице вместо использования лифта). Более подробно об этом написано в разделе «Поведенческая терапия».

Пациентам следует посоветовать и помочь в проведении (или повышении) физической активности. Рекомендации по упражнениям должны быть адаптированы к способностям пациента с учетом состояния его здоровья и сосредоточиться на постепенном повышении тренировочного процесса до безопасного уровня. Для такого индивидуального подбора физической активности оптимально участие в процессе лечения больного квалифицированного фитнес-инструктора или врача лечебной физкультуры.

Поведенческая (модификационная, бихевиоральная) терапия

В настоящий момент модификационную терапию можно рассматривать как одну из основных базовых методик в лечении пациентов с ожирением, а специалиста по поведенческой терапии – ключевым звеном в мультидисциплинаторной команде по лечению данного заболевания. Она необходима для распознава-

ния и изменения пищевых и иных привычек и паттернов, которые способствовали развитию ожирения. Модификация поведения вытекает из классического принципа кондиционирования – процесса закрепления определенных шаблонов поведения в ответ на определенные внешние стимулы. Связь между предшествующим событием (например, просмотр телевизора) и последующим поведением (например, еда) усиливается повторением: чем чаще оба объединяются, тем крепче становится связь между ними.

В прошлом поведенческие подходы применялись как самостоятельные методы лечения, чтобы просто изменить пищевые привычки и снизить потребление калорий. Однако в последнее время эти методы лечения используются в сочетании с низкокалорийными диетами, лечебным питанием, просвещением по вопросам питания, программами физических упражнений, мониторингом, фармакологическими средствами и социальной поддержкой для содействия снижению веса, а также в качестве компонента программ поддерживающего лечения.

Стратегии модификации поведения включают:

– Самоконтроль рациона питания и физической активности
– Контроль за стимулами (избегать факторов, которые способствуют чрезмерному приему пищи и снижению физической активности)
– Обучение пациентов принципам правильного питания
– Навыки решения проблем и борьба со стрессом (развитие систематического анализа проблем и определение возможных путей их решения)
– Когнитивная перестройка (мыслить позитивно)
– Социальная поддержка (сотрудничество членов семьи и друзей в изменении образа жизни)
– Профилактика рецидивов (методы, способствующие выздоровлению от приступов переедания или восстановление веса)

Давайте разберем несколько таких стратегий.

Самоконтроль рациона питания и физической активности и обратная связь

Самоконтроль рациона питания и физической активности, который позволяет человеку развить чувство ответственности,

является одним из краеугольных камней поведенческого лечения. Пациентов просят вести ежедневно дневник питания, в котором они записывают, что и сколько они съели, когда и где была употреблена пища, а также контекст, в котором она была употреблена (например, чем еще они занимались в то время, что они чувствовали и кто еще был там). Кроме того, пациентов могут попросить вести учет своей повседневной физической активности. Самоконтроль за приемом пищи часто связан с относительно немедленным сокращением потребления пищи и, как следствие, потерей веса. Считается, что это сокращение потребления пищи является результатом повышения осведомленности о потреблении пищи и/или беспокойства о том, что врач подумает о пищевом поведении пациента. Информация, полученная из дневников питания, также используется для выявления личных факторов и факторов окружающей среды, которые способствуют перееданию, а также для выбора и реализации подходящих стратегий снижения веса для человека. То же самое можно сказать и о мониторинге физической активности, хотя в этой области проводилось мало исследований. Самоконтроль также дает врачам и пациентам возможность оценить, какие методы работают и как изменения пищевого поведения или активности способствуют снижению веса. Недавние исследования показали, что регулярный самоконтроль массы тела является полезным дополнением к программам модификации поведения.

Некоторые дополнительные методы, внедренные в программы поведенческой терапии, включают употребление только регулярно запланированных приемов пищи; ничего не делать во время еды; есть только в одном месте (обычно в столовой) и вставать из-за стола после еды; покупки только из списка; покупки на полный желудок и многое другое.

Техники подкрепления также являются неотъемлемой частью поведенческого лечения избыточного веса и ожирения. Например, пациенты могут выбрать положительно подкрепляющее событие, такое как участие в особенно приятном занятии или покупка особо важного предмета.

Еще одним важным компонентом программ поведенческого лечения может быть когнитивная реструктуризация ошибочных или дисфункциональных представлений о регулировании веса. Методы, разработанные специалистами по когнитивному поведению, могут использоваться, чтобы помочь человеку определить конкретные триггеры переедания, справиться с негативным отношением к ожирению в обществе и понять, что незначительное нарушение диеты не означает неудачу.

Поведенческие методы лечения ожирения часто оказываются успешными в краткосрочной перспективе. Однако долгосрочная эффективность этих методов лечения более спорна, поскольку научные данные свидетельствуют о том, что многие люди возвращаются к своей исходной массе тела в течение 3-5 лет после окончания лечения. Методы улучшения долгосрочных преимуществ поведенческого лечения включают:

– Разработку критериев, позволяющих сопоставить пациентов с лечением и без него
– Увеличение первоначальной потери веса
– Увеличение продолжительности лечения
– Усиление роли физической активности
– Сочетание поведенческих программ с другими видами лечения, такими как фармакотерапия, хирургия или принципы рационального питания

Недавние исследования людей, добившихся успеха в длительной потере веса и его удержании, могут предложить другие идеи относительно способов улучшения поведенческих стратегий лечения. В своем анализе данных из Национального реестра контроля веса Клем и его коллеги (1997) обнаружили, что потеря веса, достигнутая с помощью упражнений, разумной диеты, снижения потребления жира и индивидуальных изменений в поведении, может сохраняться в течение длительного периода времени. Однако это выборка пациентов была сформирована самими исследователями, поэтому она не отражает опыт среднестатистического больного в популяции. Вероятно, данная когорта обследуемых, зарегистрированная в Реестре, может быть особенно дисциплинированна. В любом случае,

большинство участников реестра сообщают, что они внесли значительные необратимые изменения в свое поведение, включая контроль порций, выбор продуктов с низким содержанием жиров и легкоусвояемых углеводов, выполнения более 60 минут ежедневных упражнений, самоконтроль и хорошо отточенные навыки решения проблем.

Контроль за стимулами (избегать факторов, которые способствуют чрезмерному приему пищи и снижению физической активности)

Значительная часть снижения веса и управления им может включать в себя реструктуризацию среды, которая способствует перееданию и малоподвижности. Окружающая среда включает дом, рабочее место и сообщество (например, места питания, магазины, кинотеатры). К факторам окружающей среды относится наличие таких продуктов, как фрукты, овощи, обезжиренные молочные продукты и другие продукты с низкой энергетической плотностью и высокой пищевой ценностью. Реструктуризация окружающей среды заключается в частом посещении столовых, которые производят продукты с более низкой энергетической плотностью и предоставляют достаточно времени для полноценного обеда, вместо того, чтобы покупать шоколадный батончик, или пакет чипсов, или газировку из торгового автомата. Напряженный образ жизни и напряженный график работы создают пищевые привычки, которые могут способствовать созданию менее желательной среды питания, но простые изменения могут помочь противодействовать этим привычкам.

Привычки в еде, которые могут способствовать избыточному весу:

1. Есть мало или совсем не есть дома
2. Выбор продуктов с высоким содержанием жиров, легкоусвояемых углеводов и калорий
3. Выбор закусок с высоким содержанием жира, легкоусвояемых углеводов в торговых автоматах или магазинах в сочетании с отсутствием времени для приготовления доступных и более здоровых альтернатив
4. Употребление еды в ресторанах с чрезмерными размерами порций или шведского стола «все, что вы можете съесть»

Простые действия, которые могут изменить среду приема пищи пациента:

1. Готовьте еду дома и носите с собой обеды
2. Научитесь оценивать или измерять размеры порций в ресторанах
3. Научитесь распознавать жирность блюд в меню и блюд на фуршетных столах
4. Избавьтесь от курения и сократите потребление алкоголя
5. Измените свой маршрут, чтобы не попасть в любимый продуктовый магазин

Основными препятствиями для тренировок, даже у высокомотивированных людей, являются время, необходимое для выполнения задачи, и недоступность помещений или безопасных мест для тренировок. Меры воздействия на окружающую среду подчеркивают множество способов, которыми физическая активность может быть вписана в напряженный образ жизни пациента, и пациенты должны стремиться использовать любые имеющиеся возможности. Для поощрения участия пациентов в программах упражнений могут потребоваться изменения окружающей среды, например, приспособление их к необходимости большего «времени на восстановление» после тренировки и более «удобные для пациента» условия для выполнения физической активности, такие как подготовленные пешеходные маршруты, альтернативные способы передвижения на работу (езда на велосипеде), на работе перерывы для выполнения нагрузки и прочее.

Обучение пациентов принципам правильного питания

Управление избыточным весом и ожирением требует активного участия пациента. Специалисты по питанию могут предоставить людям базу информации, которая позволит им сделать осознанный выбор продуктов питания.

Просвещение по вопросам питания отличается от консультирования, хотя по содержанию они во многом совпадают. Консультации по вопросам питания и диеты, как правило, больше сосредоточены на мотивационных, эмоциональных и психологических проблемах, связанных с текущей задачей похудания и управле-

ния весом. В обучении рассматривается вопрос о поведенческих изменениях в области питания. С другой стороны, просвещение по вопросам питания предоставляет основную информацию о научных основах питания, которая позволяет людям принимать обоснованные решения о еде, методах приготовления, питании вне дома и оценке размеров порций. Образовательные программы по питанию также могут предоставить информацию о роли питания в укреплении здоровья и профилактике заболеваний, спортивном питании и питании беременных и кормящих женщин. Эффективное образование в области питания дает знания и их использование в здоровом образе жизни. Например, врач объясняет концепцию энергетического баланса при управлении весом доступным и практичным способом, который имеет значение для образа жизни человека.

Письменные материалы могут быть эффективно использованы в работе с пациентами. Однако письменные материалы наиболее эффективны, когда они используются для подкрепления неформальных занятий или на консультационных занятиях и для предоставления конкретной информации, например таблицы калорийности продуктов. Формат образовательных программ значительно варьируется и может включать в себя формальные занятия, неформальные групповые встречи или телеконсультации.

Вовлечение супругов и других членов семьи в образовательную программу увеличивает вероятность того, что другие члены домохозяйства внесут указанные коррективы и что это в свою очередь увеличит вероятность того, что участники программы будут продолжать худеть или поддерживать потерю веса. Особое внимание следует уделять вовлечению тех членов семьи, которые, скорее всего, будут делать покупки и готовить пищу. Если участник программы не живет один, управление питанием редко бывает эффективным без участия членов семьи. Особенно это касается лечения ожирения у детей и подростков.

Формирование новых привычек питания, изменение образа жизни – достаточно сложные процессы. Это сопряжено серьезными трудностями, поскольку требует от пациента строгого со-

блюдения рекомендаций, что часто приводит к «срывам» с последующей еще большей прибавкой веса. Каждая следующая попытка снижения веса дается пациенту все труднее. Формирующаяся неуверенность пациента в своих возможностях нередко приводит его к поиску нетрадиционных подходов в лечении, образованию неверных стереотипов.

Фармакотерапия

Вмешательства, связанные с образом жизни, считаются краеугольным камнем в борьбе с ожирением. Изменение образа жизни, нормализация питания, выполнение физических нагрузок позволяют снизить вес примерно на 5-10 % от первоначального за 16-26 недель. Несмотря на впечатляющие результаты интенсивных вмешательств в изменение образа жизни в исследованиях DPP (The Diabetes Prevention Program), Look Ahead и совсем недавно в клинических иследованиях DIRECT и Counterweight-Plus, в которых использовались интенсивные и структурированные программы управления весом для достижения потери веса и ремиссии СД 2-го типа в реальной клинической практике, изменения в образе жизни позволяют достичь долговременного удержания веса в среднем у 5% пациентов. Поэтому фармакотерапия ожирения может помочь в достижении больших результатов в лечении ожирения. К сожалению, медикаментозная терапия ожирения в настоящее время используется врачами недостаточно часто.

Целью фармакотерапии являются существенное усиление эффективности немедикаментозных методов лечения, предотвращение рецидивов набора сброшенной массы тела, улучшение метаболических показателей и повышение приверженности больных лечению.

Показания к фармакотерапии:

– При наличии ожирения (ИМТ ≥30) и неэффективности немедикаментозных методов лечения: снижении массы тела менее чем на 5% в течение 3 месяцев лечения
– При ИМТ ≥27 в сочетании с другими факторами риска и/или уже резвившимися ассоциированными с ожирением заболеваниями (АГ, СД 2-го типа, дислипидемия, инсулинорезистентность, жировой гепатоз и др.)

Противопоказания к фармакотерапии:
– Детский возраст
– Беременные и женщины в период лактации
– Побочные эффекты от подобных препаратов в анамнезе
– Больным старше 65 лет

Современные средства для лечения ожирения должны:
– Иметь известный механизм действия
– Доказанную клиническую эффективность и безопасность
– Обладать хорошей переносимостью
– Не вызывать зависимости
– Оказывать положительное воздействие на сопутствующие ожирению нарушения метаболизма

В России официально зарегистрировано только три лекарственных средства, используемых для лечения ожирения: орлистат, сибутрамин и лираглутид 3,0 мг. Остальные препараты, направленные на снижение веса, не имеют официальной регистрации на территории Российской Федерации.

По механизму действия препараты, направленные на снижение веса, можно условно разделить на четыре группы:
– Препараты, влияющие на пищеварение, ограничивающие всасывание отдельных компонентов пищи («банкетные» препараты, пищевые модификаторы)
– Препараты, снижающие аппетит (анорексогенные препараты)
– Препараты, повышающие расход энергии и обладающие жиросжигающим эффектом (термогенные жиросжигатели)
– Препараты, комплексно регулирующие объем потребления пищи и обеспечивающие чувство сытости (агонисты ГПП-1)

Препараты, влияющие на пищеварение, ограничивающие всасывание отдельных компонентов пищи («банкетные» препараты)

Орлистат. Орлистат первый препарат периферического действия, используемый в клинической практике для лечения ожирения. Орлистат ингибирует желудочно-кишечные липазы за счет связывания с их сериновыми участками активного центра, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в желудочно-кишечном тракте. В резуль-

тате приема этого препарата инактивированные ферменты теряют способность расщеплять жиры, которые поступили с пищей, и около 30% триглицеридов не всасывается в тонком кишечнике. При этом орлистат не ингибирует другие ферменты желудочно-кишечного тракта (амилазу, химотрипсин, трипсин, фосфолипазы). Препарат не всасывается в кровь и, соответственно, не обладает системным действием на организм. Орлистат снижает поступление энергии (из-за уменьшения всасывания жиров в ЖКТ), что приводит к потере массы тела.

В проведенных клинических исследованиях было показано, что использование орлистата способствовало снижению веса в среднем на 3,8 кг по сравнению с плацебо. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа снижение веса составило около 2,5 кг. Наблюдаемая потеря веса была связана со снижением артериального давления, тем не менее исследования сердечно-сосудистых конечных точек с орлистатом все еще отсутствуют. По данным исследования XENDOS, заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа снижается у пациентов с ожирением и предиабетом при использовании орлистата.

В настоящее время орлистат является единственным продаваемым лекарством от ожирения этой категории (ингибитор липазы) в Европе. Цетилистат (ATL-962), эквивалентный орлистату в отношении экскреции фекального жира, по-видимому, имеет несколько лучший профиль побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Цетилистат получил разрешение на продажу в Японии и ожидается одобрение в США.

Схема приема препарата: по 1 капсуле с основными приемами пищи, не более трех раз в сутки.

Побочные эффекты: жирный стул, учащение дефекации, позывы на дефекацию, метеоризм. Побочные эффекты являются проявлением механизма работы препарата, они обычно слабо выражены и могут возникать на ранних этапах лечения. При соблюдении принципов рационального питания вышеописанные побочные эффекты имеют место достаточно редко.

Важно отметить, что одновременное употребление натуральных волокон (например, псиллиума – препарат Мукофальк) может

помочь уменьшить неблагоприятные желудочно-кишечные эффекты, вызванные орлистатом.

Противопоказания: синдром хронической мальабсорбции, холестаз, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, повышенная чувствительность к препарату.

Препарат одобрен для лечения ожирения в США, станах ЕС и России. На сегодняшний момент орлистат единственный препарат в России, одобренный для лечения ожирения у подростков.

Препараты, снижающие аппетит (анорексогенные препараты)

Сибутрамин. Ингибирует обратный захват норандреналина, серотонина и допамина из синаптической щели в нейронах головного мозга. В результате у человека усиливается и пролонгируется чувство насыщения, что снижает количество потребляемой пищи. Данный препарат также стимулирует термогенез путем косвенной стимуляции β-3-адренорепторов в бурой жировой ткани. Препарат не вызывает лекарственной зависимости, так как не влияет на допаминергическую систему, это его свойство отличает сибутрамин от других препаратов центрального действия.

Эффект снижения массы тела при использовании сибутрамина обусловлен 2 механизмами: снижение аппетита, что приводит к снижению потребления пищи и увеличению расхода энергии (термогенное жиросжигание).

В метаанализе из пяти исследований было показано, что при приеме сибутрамина потеря веса в среднем составляет примерно 4,3 кг (4,6%). Лечение с сибутрамином также улучшает липидный профиль и метаболизм глюкозы. Также эффективность препарата в снижении веса была показана в крупном исследовании STORM.

Схема приема препарата: начальная доза сибутрамина 10 мг применяется однократно утром. При отсутствии эффекта в течение 4 недель (менее 2 кг) и при хорошей его переносимости доза препарата может быть увеличена до 15 мг в сутки. Прием препарата прекращают, если за 3 месяца лечения масса тела уменьшилась менее чем на 5%.

Побочные эффекты: сухость во рту, запоры, отсутствие аппетита, бессонница, повышение АД, учащение сердцебиения.

Противопоказания: психические заболевания, некомпенсированная АГ, ИБС и нарушения ритма сердца, тяжелая почечная и печеночная недостаточности, сердечная недостаточность, тиреотоксикоз, феохромоцитома, глаукома. Препараты нельзя назначать одновременно с ингибиторами МАО (моноаминоксидазы) и психотропными средствами. При назначении сибутрамина проводят активный мониторинг АД. При повышении АД более чем на 10 мм рт. ст. препарат рекомендовано отменить.

Сибутрамин зарегистрирован в России как препарат для снижения веса, однако в странах Европы, в США, Канаде препарат исключен из списка средств для снижения веса из-за рисков сердечно-сосудистых осложнений.

Фентермин и другие препараты с андренэргическим (симпатолитическим) действием из группы амфетамина. Препараты действуют на норадренергические и допаминергические системы гипоталамуса (центр голода и центр насыщения). Препараты из этой группы могут вызывать эйфорию, повышать работоспособность, улучшать настроение, уменьшать сонливость, однако, так как данные препараты влияют на допаминергическую систему, могут вызвать зависимость.

Схема приема препарата: 30 мг в сутки, в первой половине дня. Курс составляет не более 3 месяцев в связи с высокой вероятностью развития зависимости от препарата.

Побочные эффекты: развитие зависимости, нарушение сна, сухость во рту, повышение АД, учащенное сердцебиение.

Противопоказания: АГ, ИБС, пожилой возраст, психические расстройства, ХСН, тиреотоксикоз, глаукома, феохромацитома, тяжелые заболевания печени и почек.

Препарат одобрен для ожирения только в США и только для краткосрочного его использования. Также существует комбинация фентермина с топироматом (кнекса, вивус), данная комбинация также одобрена только в США.

Лоркасерин. Является антагонистом серотониновых 5-HT2C рецепторов, что приводит к появлению чувства насыщения и соответственно уменьшению приема пищи.

Схема приема препарата: Лоркасерин принимают внутрь по 10 мг дважды в день. Если вес пациента за первые 12 недель не снизился на 5% или более, прием лоркасерина прекращается.

Побочные эффекты: тошнота, сухость во рту, запор, головная боль, головокружение, усталость.

Противопоказания: препарат противопоказан беременным и пациенткам, планирующим беременность, а также матерям, кормящим грудью, и детям до 18 лет.

Препарат одобрен для ожирения только в США. В России и странах ЕС препарат не зарегистрирован.

Флуоксетин. Препарат относится к группе антидепрессантов. На прямую препарат не используется для лечения ожирения, но благодаря побочному эффекту в виде снижения массы тела может быть препаратом выбора у больных с ожирением и депрессивными расстройствами с компульсивными нарушениями пищевого поведения и булимией. Препарат назначается только по рекомендации врача-психиатра или психотерапевта.

Комбинация налтрексона и бупринона. Препарат одобрен для ожирения в США и в странах ЕС. В России препарат не зарегистрирован.

Препараты, повышающие расход энергии и обладающие жиросжигающим эффектом (термогенные жиросжигатели)

К данной группе препаратов относят симпатомиметики: подгруппа эфедрина (эфедрин, фенилпропаноламин-тримекс и др.), психоаналептики (кофеин), вещества природного происхождения (L-карнитин, йохимбин и др.), комбинированные препараты, содержащие кофеин и эфедрин. Термогенным жиросжиганием также обладают тиреоидные гормоны, агонисты β-3-адренорепторов, сибутрамин (см. выше), гормон роста (соматотропный гормон). Все перечисленные препараты не являются официально одобренными для лечения ожирения, за исключением сибутрамина.

Препараты, комплексно регулирующие объем потребления пищи и обеспечивающие чувство сытости (агонисты рецепторов ГПП-1)

Лираглутид 3,0 мг. Препарат является аналогом человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи. Рецепторы ГПП-1 имеются в структурах головного мозга, задействованных в регулировании аппетита. Лираглутид посредством активации рецепторов ГПП-1 усиливает сигналы о насыщении и ослабляет сигналы о голоде, тем самым приводя к уменьшению массы тела. Также лираглутид регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения. Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, а также улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Препарат в меньших дозах используется для лечения сахарного диабета 2-го типа.

Уменьшение массы тела при использовании лираглутида происходит за счет сокращения потребления пищи. Однако лираглутид не увеличивает расход энергии. Эффективность снижения веса на фоне использования лираглутида 3,0 мг была показана в серии исследований SCALE.

Схема приема препарата: препарат вводят один раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи. Его следует вводить подкожно в область живота, бедра или плеча. Начальная доза составляет 0,6 мг/сут. Дозу увеличивают до 3 мг/сут, прибавляя по 0,6 мг с интервалами не менее 1 недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, запор, вздутие живота, холелитиаз.

Противопоказания: повышенная чувствительность к лираглутиду или любому из вспомогательных компонентов препарата, часто рецидивирующий хронический панкреатит, медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном, множественная эндокринная неоплазия 2-го типа, тяжелая де-

прессия, суицидальные мысли или поведение, в т. ч. в анамнезе, нарушение функции почек тяжелой степени, нарушение функции печени тяжелой степени, сердечная недостаточность III–IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA) воспалительные заболевания кишечника и диабетический парез желудка.

Препарат одобрен для лечения ожирения в США, станах ЕС и России.

Перспективы медикаментозной терапии

Семаглутид и экзенатид являются агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), на сегодняшний момент имеющие разрешение на продажу для лечения сахарного диабета 2-го типа. Оба препарата находятся в разработке для лечения ожирения во II фазе испытаний, и в ближайшем будущем, вероятно, можно ожидать коммерческого одобрения данных лекарств для лечения ожирения.

Также в настоящее время исследуют несколько других агентов, нацеленных на особые механизмы, участвующие в развитии ожирения. Примеры многообещающих агентов: агонисты рецептора меланокортина-4, ингибиторы NPY (агонист рецептора Y2/Y4 обинепитид и селективный агонист рецептора Y4), симпатомиметики (тезофенсин), комбинации агонистов ГПП-1 и полипептида Y (PYY), ингибиторы липазы с меньшими побочными эффектами (цетилистат, разрешение на продажу в Японии уже получено), агонисты β3-адренорецепторов (молекула LY-377604 + сибутрамин), ингибиторы ангиогенеза (молекула ALS-L1023), активаторы сиртуина 1 (SIRT1), молекулы, нацеленные на цГМФ пути (силденафил и линаклотид), и несколько двойных агонистов рецепторов, таких как тирзепатид, который является многообещающим двойным агонистом рецептора GIP (гастрин-ингибирующий пептид) и рецептора ГПП-1, которые в настоящее время находятся в разработке. Эти препараты представляются лишь несколькими кандидатами в медикаментозной терапии ожирения.

Бариатрическая хирургия

Хирургическое лечение показано пациентам с морбидным ожирением (ИМТ > 40 кг/м^2) при неэффективности консервативных

методов лечения, а также пациентам с ИМТ – 35-40 кг/м^2 при наличии сопутствующих ожирению заболеваний (коморбидных состояний), при которых следует ожидать улучшения по мере снижения массы тела (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания систем, заболевания опорно-двигательной системы и др.).

Виды хирургических вмешательств:

– Эндоскопическая установка внутрижелудочных баллонов
– Шунтирующие операции на тонкой кишке (еюноилеошунтирование)
– Рестриктивные операции, связанные с уменьшением объема желудочного резервуара (вертикальная, горизонтальная гастропластика, бандажирование желудка)
– Комбинированные (желудочное шунтирование, билиопанкреатическое шунтирование)

Выбор оперативного вмешательства зависит от выраженности ожирения, сопутствующих заболеваний и пищевого поведения. В течение первого года после хирургического вмешательства избыточная масса тела в среднем может уменьшаться на 50% от исходного веса. После проведения оперативного лечения пациенты могут нуждаться в заместительной терапии препаратами кальция, железа, также возможно назначение специализированных белковых смесей, поливитаминных комплексов. После стабилизации массы тела возможно проведение пластических и корригирующих операций – липосакция, абдоминопластика.

Дополнительные методы лечения

Активное лечение сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, должно быть неотъемлемой частью комплексного ведения пациентов с ожирением. Надлежащее лечение коморбидных состояний, помимо контроля веса, должно включать:

– Оптимизацию гликемического контроля у пациентов СД 2-го типа
– Лечение дислипидемии
– Нормализацию артериального давления при наличии артериальной гипертензии
– Лечение НАЖБП

– Лечение синдрома сонного апноэ
– Лечение дефицита тестостерона у мужчин
– Внимание к обезболиванию и мобильности при остеоартрите
– Управление психосоциальными расстройствами, включая аффективные расстройства, пищевые расстройства, заниженную самооценку и нарушение модели тела

Наличие ожирения и влияние терапии на массу и состав тела, а также метаболический статус пациента следует учитывать при выборе лекарственных препаратов. Следует отдавать предпочтение лекарствам, снижающим вес или не влияющим на вес. Некоторые препараты для лечения сахарного диабета 2-го типа с периферическим действием могут обладать свойствами, которые могут снижать вес и влиять на некоторые коморбидные состояния, хотя данные препараты не предназначены для лечения ожирения и их роль в лечение ожирения до конца не ясна. К данным препаратам можно отнести: бигуаниды (метформин), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапа-, эмпа-, кана-, ипраглифлозин), блокаторы альфа-гликозидаз (акарбоза), агонисты рецепторов ГПП-1 и инкретиномиметики (экзенатид, семаглутид). Стоит отметить, что назначение данных препаратов стоит рассматривать при нарушении углеводного обмена у пациентов с ожирением.

Мужчинам, имеющим нарушение андрологического статуса, при наличии показаний и отсутствии противопоказаний можно рассмотреть возможность назначения специализированной андрологической терапии (стимулирующая терапия или тестостерон-заместительная терапия).

В качестве пищевых модификаторов можно использовать различные препараты на основе пищевого волокна (например, псилиум – Мукофальк) с целью оптимизации принципов рационального питания, подробно о которых было рассказано в разделе рациональное питание.

Отдельно стоит рассмотреть возможность назначения у пациентов с ожирением препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в качестве вспомогательной терапии осложнений, вызванных ожирением. Наиболее известный препарат УДХК – **Урсофальк**

(компания Доктор Фальк Фарма), который является референтным препаратом в Российской Федерации и Евросоюзе.

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что желчные кислоты играют роль в метаболических заболеваниях и влияют на чувствительность к инсулину, который, как известно, регулирует уровень глюкозы, липидный гомеостаз и расход энергии за счет активации рецепторов желчных кислот в печени, кишечнике и периферических тканях (Kuipers и соавт., 2014; Schaap и соавт., 2014; Kanwal и соавт., 2018). Уровни циркулирующих желчных кислот связаны с НАЖБП и коррелируют с гистологическими особенностями неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (Puri и соавт., 2018). Кроме того, считается, что уровни циркулирующих желчных кислот и свободных жирных кислот влияют друг на друга (Kim и соавт., 2017; Liu и соавт., 2017; Lu и соавт., 2017).

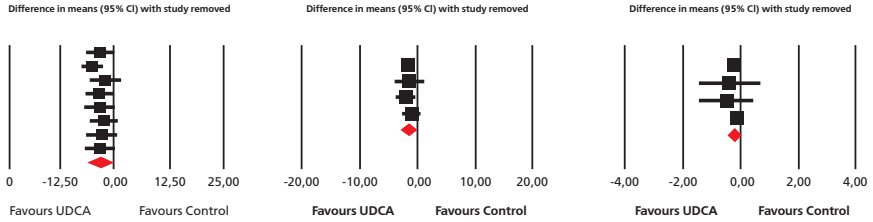
Урсодезоксихолевая кислота – это желчная кислота с желчегонными, гиполипидемическими, противовоспалительными и цитопротекторными свойствами (Paumgartner and Beuers, 2004).

Терапевтический потенциал УДХК и ее конъюгированной формы при метаболических заболеваниях, в том числе и ожирении, оценивался во многих исследованиях. Однако УДХК показал противоречивые эффекты при лечении НАЖБП. В одном исследовании было обнаружено уменьшение стеатоза (Laurin и соавт., 1996), в то время как некоторые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования не показали улучшения состояния баллонов и воспаления гепатоцитов у пациентов с НАСГ (Lindor и соавт., 2004; Leuschner и соавт., 2010). С другой стороны, таурин-конъюгированная УДХК уменьшала стеатоз печени и усиливала активность инсулина в печени (снижение инсулинорезистентности), мышцах и жировой ткани (Ozcan и соавт., 2006), а также чувствительность печени и мышц к инсулину у пациентов с ожирением (Kars и соавт., 2010), в то время как глицин-конъюгированная УДХК улучшила метаболические параметры в качестве антагониста рецептора фарнезоида X в модели ожирения у мышей (Sun и соавт., 2018). FXR представляют собой своеобразный «биологический сенсор» желчных кислот, их ак-

тивность влияет на обмен липидов и глюкозы. В то же время, как показали исследования на животных, часть эффектов, связанных с изменением экспрессии генов, не имеет отношения к влиянию на FXR. Также УДХК снимает стресс эндоплазматического ретикулума и снижает резистентность к лептину (Ozcan и соавт., 2009). Есть данные, что использование УДХК может увеличить концентрацию полиненасыщенных жирных кислот в сыворотке крови, которые могут уменьшать воспаление и подавлять накопление триглицеридов в печени (Kim и соавт., 1999; Xu и соавт., 1999; Yahagi и соавт., 1999; Yunjing Zhang и соавт., 2019).

Как было представлено ранее, ожирение часто сопровождается неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. И в данном случае неалкогольный стеатогепатит является одним из факторов, затрудняющим достижения целевого уровня гликемии. Согласно проведенному метаанализу (Sánchez-García A. и соавт., 2018) урсодезоксихолевая кислота может не только безопасно применяться у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, но и обеспечивает снижение гликированного гемоглобина на порядка 0,5% за счет лечения неалкогольного стеатогепатита (рис. 9).

Рисунок 9. УДХК достоверно снижает уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина при неалкогольном стеатогепатите (Sánchez-García A. и соавт., 2018)



Снижение глюкозы в среднем на 0,18 ммоль/л

Снижение гликированного гемоглобина в среднем на 0,41%

Снижение инсулина в среднем на 1,50 мг/дл

УДХК уменьшает синтез холестерина в печени, всасывание его в кишечнике и концентрацию его в желчи, повышает растворимость холестерина в желчевыводящей системе, что обеспечи-

вает умеренный гиполипидемический эффект. Использование УДХК может приводить к снижению циркулирующих свободных жирных кислот в том числе и в печени. Возможно, данный феномен можно объяснить ингибированием поглощения свободных жирных кислот и/или индукцией их окисления. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы прояснить точный механизм, лежащий в основе эффектов УДХК на метаболизм жирных кислот. УДХК оказывает прямое гепатопротекторное действие и уменьшает гепатотоксичность гидрофобных солей желчи. Оказывает влияние на иммунологические реакции, уменьшая патологическую экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах и подавляя продукцию цитокинов и интерлейкинов.

Кроме того, УДХК является единственным препаратом, разрешенным к применению для растворения сладжа и желчных камней и профилактики их образования. На рисунке 10 представлены результаты метаанализа применения УДХК при снижении массы тела на низкокалорийной диете и после бариатрической хирургии (Stokes C.S. и соавт., 2014). Снижение веса было более выраженным у пациентов после бариатрической хирургии (медиана – 41 кг; диапазон – 25-51) по сравнению с пациентами на низкокалорийной диете (медиана – 10 кг; диапазон – 6-25). Однако профилактическое действие УДХК было более выраженным у пациентов на низкокалорийной диете (процент пациентов с образованием камней в основной и контрольной группах 28% и 9% соответственно), чем после бариатрической хирургии (19% и 3%).

Таким образом, влияние УДХК на метаболизм и ее роль в метаболических заболеваниях требуют дальнейшего изучения, однако уже сейчас понятно, что использование УДКХ в клинической практике может дать дополнительные преимущества в лечении пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

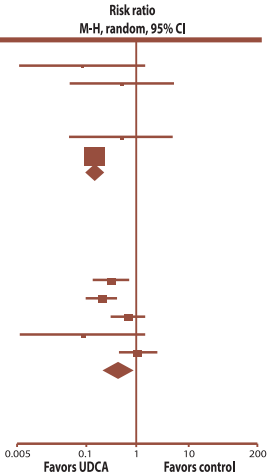
Терапевтические опции использования УДХК у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом:

– Снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот, что способствует частичному или полному растворению холестериновых желчных камней. Данный

эффект полезен у пациентов с ожирением и ЖКБ (наличие холестериновых камней), а также в случае динамического и быстрого снижения веса на фоне назначенной терапии (как на немедикаментозной, так и на медикаментозной терапии, а также после бариатрической хирургии) для предотвращения образования биллиарного сладжа и холестериновых камней в желчном пузыре.

Рисунок 10. Применение УДХК оказывает профилактический эффект на образование камней у пациентов на низкокалорийной диете и после бариатрической хирургии (Stokes C.S. и соавт., 2014)

Study or cubgroup	UDCA Events	UDCA Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk ratio M-H, random, 95% CI
2.2.1 Diet alone						
Broomfield 1988	0	23	5	23	2.2%	0.09 [0.01, 1.55]
De Filippo 1993	1	20	2	20	3.3%	0.50 [0.05, 5.08]
Marks 1996	0	16	0	16		Not estimable
Mendez-Sanchez 2001	0	14	0	14		Not estimable
Moran 1997	1	18	2	18	3.3%	0.50 [0.05, 5.04]
Shiffman 1995	26	742	57	255	91.2%	0.16 [0.10, 0.24]
Subtotal (95% CI)		**833**		**346**	**100.0%**	**0.17 [0.11, 0.25]**
Total events	28		66			
Heterogeneity: Tau^2=0.00; Chi^2=1.98, df=3 (P=.58); I^2=0%						
Test for overall effect: Z=8.31 (P=.00001)						
2.2.2 Bariatric surgery						
Miller 2003	7	76	22	76	23.6%	0.32 [0.14, 0.70]
Sugerman 1995	12	231	18	74	25.6%	0.21 [0.11, 0.42]
Williams 1993	8	44	11	42	23.2%	0.69 [0.31, 1.56]
Worobetz 1993	0	13	6	16	5.1%	0.09 [0.01, 1.52]
Wudel 2002	7	20	7	20	22.5%	1.00 [0.43, 2.33]
Subtotal (95% CI)		**384**		**228**	**100.0%**	**0.42 [0.21, 0.83]**
Total events	34		64			
Heterogeneity: Tau^2=0.36; Chi^2=11.05, df=4 (P=.03); I^2=64%						
Test for overall effect: Z=2.49 (P=.01)						
Test for subgroup differens: Chi^2=4.99, df=1 (P=.03); I^2=80.0%						



– УДХК будет полезна в комплексном лечении дислипидемии (УДХК обладает умеренным гиполипидемическим эффектом)
– С целью уменьшения стеатоза печени УДХК оказывает гепатопротективное действие
– Положительное влияние на углеводный обмен и микробиоту кишечника

Еще одним перспективным направлением в лечении пациентов с метаболическими нарушениями в настоящее время рассматривается применение препаратов, содержащих КЦЖК, например масляную кислоту. Благодаря разработке новых лекарственных форм с доставкой активного вещества непосредственно в толстую кишку, появились пероральные препараты, содержащие «чистый» бутират в эффективно заданной дозе. Такие ле-

карственные формы позволяют избежать всасывания бутирата в верхних отделах ЖКТ и обеспечить высвобождение активного вещества в толстой кишке. Таким средством является Закофальк, содержащий 250 мг готового бутирата, 250 мг пищевого волокна инулина, которые находятся в лекарственной форме с применением полимерной матриксной системы высвобождения активных веществ в толстой кишке. Добавление Закофалька по 1 таб. 3-4 раза в день к сахароснижающим препаратам позволит нормализовать кишечную проницаемость, что внесет дополнительный вклад в нормализацию углеводного обмена. Также важным эффектом Закофалька, особенно у пациентов на программе по снижению веса, может явиться снижение аппетита (масляная кислота регулирует выработку энтероэндокринными клетками кишечника белков, ответственных за формирование чувства насыщения). В пилотном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Neda Roshanravan, 2017, оценивалась эффективность комбинации бутирата и инулина у пациентов СД2 в течение 45 дней. В результате получено существенное снижение показателей системного воспаления (снижение уровня провоспалительного цитокина TNF-α) и оксидативного стресса по сравнению с плацебо (P <0,05), а также достоверное увеличение количества в фекалиях *A. Muciniphila*, сниженное содержание которой ассоциировано с развитием метаболического синдрома, ожирения и СД 2-го типа (Roshanravan N. и соавт., 2017). В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании комбинация бутирата и инулина позитивно влияла на показатели абдоминально-висцерального ожирения у пациентов СД 2-го типа, достоверно уменьшалась окружность талии, соотношение талии и бедер по сравнению с группой плацебо. Также в группе пациентов, получавших комбинацию бутирата и инулина, получено достоверное снижение уровня глюкозы натощак и существенно повышение уровня сывороточного глюкагон-подобного пептида-1 (Roshanravan N. и соавт., 2017).

Подробней о механизме действия КЦЖК, и в частности масляной кислоты, было описано в разделе о роли микробиоты в патогенезе ожирения.

Заключение

Ожирение – это серьезная медико-социальная проблема, эффективность лечения и прогноз которой зависит от множества факторов: поведенческих, пищевых, семейных и пр. Прогноз также зависит от причины развития ожирения. Экзогенно-конституциональное ожирение при лечении имеет вполне благоприятный прогноз. Прогноз для симптоматических форм ожирения связан с излечением основного заболевания, вызывающего ожирение.

У пациентов с ожирением частота развития сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний выше, чем у лиц с нормальной массой тела, соответственно общая смертность у данной группы больных выше. Однако своевременно начатое комплексное лечение ожирения может давать хорошие результаты. При снижении массы тела на 10% показатель общей смертности уменьшается больше чем на 20%; смертности, вызванной диабетом – больше чем на 30%; вызванной сопутствующими ожирению онкологическими заболеваниями – больше чем на 40%.

Основная литература

1. Аметов А.С. и соавт. Ожирение.
2. Дедов И.И. и соавт. Морбидное ожирение / Под ред. И.И. Дедоваа. – Москва: Издательство «МИА», 2014. – 608 с.
3. Мациевский Н.А., Ворохобина Н.В., Еременко Т.В. Современное представление об ожирении. Учебно-методическое пособие. – СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2020. – 50 с.
4. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины / Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №1. – С. 5-19.
5. Aditya BS, Wilding JPH, An Atlas of Investigation and Management Obesity, clinical publishing OXFORD, 2011.
6. Bray G.A., Kim K.K., Wilding J.P.H. et al. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the world obesity Federation. Obes Rev 2017; 18: 715-23. 10.1111/obr.12551.
7. Fonseca V. Therapeutic Strategies, Metabolic Syndrome Hardcover – August 30, 2008.
8. Faintuch J., Faintuch S. Obesity and Diabetes New Surgical and Nonsurgical Approaches / Springer International Publishing Switzerland 2015.
9. Raman Mehrzad, Obesity, Elsevier, 2020.
10. Ronald Ross Watson, Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity (Second Edition), Academic Press, 2019.

Дополнительная литература

1. Аульченко Ю.С. Разработка и применение методов полногеномного анализа генетических ассоциаций сложных признаков. Автореферат дисс. доктора биол. наук. – Новосибирск. – 2010.
2. Барановский А.Ю. Ожирение: клинические очерки / Под. ред. А.Ю. Барановского, Н.В. Ворохобиной. – СПб.: Издательство «Диалект», 2007. – 240 с.
3. Бутрова С.А. Терапия ожирения. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2004. – С. 378-405.
4. Бутрова С.А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома / С.А. Бутрова, Ф.Х. Дэгоева // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 10-16.
5. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция / Т.Г. Вознесенская // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 2. – С. 1-4.
6. Волкова Г.Е. Пищевое поведение у пациентов с ожирением / Г.Е. Волкова, Т.И. Романцова, Т.Г. Вознесенская, О.В. Роик // Ожирение и метаболизм. – 2007. – № 2. – С. 17-21.
7. Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1(6). – С. 2-4.
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2004; 1: 3-9.
9. Мазуров В.И. Ожирение: этиология, патогенез, клиника и лечение / В.И. Мазуров, Н.В. Ворохобина, А.Ю. Барановский, Е.А. Волкова // Бюллетень Санкт-Петербургской ассоциации врачей-терапевтов. – 2005. – № 2. – С. 3-17.
10. Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2004. – С. 16-42.
11. Никитенко А.С. Нарушение эпигенетической регуляции активности генов и болезни человека // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2001. – № 10. – С. 43-48.
12. Петеркова В.А. Ожирение в детском возрасте / В.А. Петеркова, О.В. Ремизов // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 17–23.
13. Савельева Л.В. Современная концепция лечения ожирения / Л.В. Савельева // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №1. – С. 51-56.
14. Шелтон Герберт. Голодание и здоровье / Герберт Шелтон. // Перевод с английского М. Грэгори-Пэйдж (серия «Секреты здоровья»). – 1998. – 131 с.
15. Arterburn, David E., Crane, Paul K. The Efficacy and Safety of Sibutramine for Weight Loss: A Systematic Review Arch Intern Med. 2004.
16. Atkins R.C. Dr. Atkins' New Diet Revolution. Simon & Schuster; New York, NY, USA: 1998.
17. Astrup A., Meinert Larsen T., Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: Hoax or an effective tool for weight loss? Lancet. 2004; 364: 897-899. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16986-9.

18. Avenell A., Brown T.J., Mcgee M.A. et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. J Hum Nutr Diet 2004; 17: 317-35.
19. Avenell A., Brown T.J., Mcgee M.A. et al. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions. J Hum Nutr Diet 2004; 17: 293-316.
20. Blackman A., Foster G.D., Zammit G. et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. Int J Obes 2016; 40: 1310–9. 10.1038/ijo.2016.52.
21. Bensimhon D.R., Kraus W.E., Donahue M.P. Obesity and physical activity: a review. Am Heart J 2006; 151: 598-603.
22. Bray G.A. Contemporary diagnosis and management of obesity. Newtown, Pennsylvania 1998: 289.
23. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview / B. Caballero // Epidemiol Rev. – 2007. – Vol. 29. – P. 1-5.
24. Canani R.B. et al. Potential benefi cial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. World J Gastroenterol. 2011; 17 (12): p. 1519-28.
25. Chassaing B., Raja S.M., Lewis J.D. et al. Colonic microbiota encroachment correlates with dysglycemia in humans. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2017; 4(2): 205-221.
26. Colborn T., Saal vom F.S., Soto A.M. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. Environmental Health Perspectives 1993; 101: 378-384.
27. Conlin P.R. The dietary approaches to stop hypertension (DASH) clinical trial: implications for lifestyle modifications in the treatment of hypertensive patients. Cardiol Rev. 1999 Sep-Oct; 7(5): 284-8. doi: 10.1097/00045415-199909000-00013. PMID: 11208239.
28. Davies M.J., Bergenstal R., Bode B. et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the scale diabetes randomized clinical trial. JAMA 2015; 314: 687-99. 10.1001/jama.2015.9676.
29. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. "The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention." Diabetes care vol. 25,12 (2002): 2165-71. doi:10.2337/diacare.25.12.2165.
30. Due A., Toubro S., Skov A.R., Astrup A. Effect of normal-fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects: A randomised 1-year trial. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2004; 28: 1283-1290. doi: 10.1038/sj.ijo.0802767.
31. Gibb R.D., McRorie J.W. Jr., Russell D.A. et al. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. Am J Clin Nutr. 2015; 102(6): 1604-14.

32. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization; 2010. Available from: http://www.who.int/ dietphysicalactivity/ factsheet_recommendations/en/ [accessed 27 March 2013].
33. Gu J. et al. Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis. Int Immunopharmacol. 2019 Oct;75:105832.
34. Heymsfield S.B., Harp J.B., Reitman M.L., Beetsch J.W., Schoeller D.A., Erondu N., Pietrobelli A. Why do obese patients not lose more weight when treated with low-calorie diets? A mechanistic perspective. Am. J. Clin. Nutr. 2007; 85: 346-354. doi: 10.1093/ajcn/85.2.346.
35. Holt S.H., Delargy H.J., Lawton C.L., Blundell J.E. The effects of high-carbohydrate vs high-fat breakfasts on feelings of fullness and alertness, and subsequent food intake. Int. J. Food Sci. Nutr. 1999; 50: 13-28. doi: 10.1080/096374899101382.
36. Halton T.L., Hu F.B. The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: A critical review. J. Am. Coll. Nutr. 2004; 23: 373-385. doi: 10.1080/07315724.2004.10719381.
37. Horton T.J., Drougas H., Brachey A., Reed G.W., Peters J.C., Hill J.O. Fat and carbohydrate overfeeding in humans: Different effects on energy storage. Am. J. Clin. Nutr. 1995; 62: 19-29. doi: 10.1093/ajcn/62.1.19.
38. Hu T., Mills K.T., Yao L., Demanelis K., Eloustaz M., Yancy W.S., Jr., Kelly T.N., He J., Bazzano L.A. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Am. J. Epidemiol. 2012; 176 (Suppl. 7): S44-S54. doi: 10.1093/aje/kws264.
39. James W.P., Astrup A., Finer N., Hilsted J., Kopelman P., Rössner S., Saris W.H., Van Gaal L.F. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet. 2000 Dec 23-30; 356(9248): 2119-25. doi: 10.1016/ s0140-6736(00)03491-7. PMID: 11191537.
40. James W.P.T., Caterson I.D., Coutinho W. et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med 2010; 363: 905-917.
41. Johnston B.C., Kanters S., Bandayrel K., Wu P., Naji F., Siemieniuk R.A., Ball G.D., Busse J.W., Thorlund K., Guyatt G. et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: A meta-analysis. JAMA. 2014; 312: 923-933. doi: 10.1001/jama.2014.10397.
42. Kars M., Yang L., Gregor M.F., Mohammed B.S., Pietka T.A., Finck B.N. et al. (2010). Tauroursodeoxycholic acid may improve liver and muscle but not adipose tissue insulin sensitivity in obese men and women. Diabetes 59 (8), 1899-1905. 10.2337/db10-0308.
43. Kim H.J., Takahashi M., Ezaki O. (1999). Fish oil feeding decreases mature sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1) by down-regulation of SREBP-1c mRNA in mouse liver. A possible mechanism for down-regulation of lipogenic enzyme mRNAs. J. Biol. Chem. 274 (36), 25892-25898. 10.1074/ jbc.274.36.25892.

44. Kim K.H., Choi S., Zhou Y., Kim E.Y., Lee J.M., Saha P.K. et al. (2017). Hepatic FXR/SHP axis modulates systemic glucose and fatty acid homeostasis in aged mice. Hepatology 66 (2), 498-509. 10.1002/hep.29199.
45. Katsilambros N.L. Nutritional treatment of obesity in adults. What is certain and what uncertain. Arch. Hell. Med. 2015; 32: 340-343.
46. Langeveld M., DeVries J.H. The long-term effect of energy restricted diets for treating obesity. Obesity. 2015; 23: 1529-1538. doi: 10.1002/oby.21146.
47. Lean M.E.J., Leslie W.S., Barnes A.C. et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (direct): an open-label, cluster-randomised trial. The Lancet 2018; 391: 541-51. 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
48. Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G., Arnold J.C., Rossle M., Cordes H.J. et al. (2010). High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology 52 (2), 472-479. 10.1002/hep.23727.
49. le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K. et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. The Lancet 2017; 389: 1399-409. 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
50. Lichtenstein A., Appel L., Brands M. et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006. A Scientific Statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation 2006; 114: 82-96.
51. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J., Harrison M.E., Jorgensen R., Angulo P. et al. (2004). Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. Hepatology 39 (3), 770-778. 10.1002/hep.20092.
52. Liu Y., Zhang Y., Zhang X., Xu Q., Yang X., Xue C. (2017). Medium-chain fatty acids reduce serum cholesterol by regulating the metabolism of bile acid in C57BL/6J mice. Food Funct. 8 (1), 291–298. 10.1039/C6FO01207H.
53. Lu L.P., Wan Y.P., Xun P.C. (2017). Serum bile acid level and fatty acid composition in Chinese children with non-alcoholic fatty liver disease. J. Dig. Dis. 18 (8), 461-471. 10.1111/1751-2980.12494.
54. Look AHEAD Research Group Eight-Year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look ahead study. Obesity 2014; 22: 5-13. 10.1002/oby.20662.
55. Maclean P.S., Bergouignan A., Cornier M.A., Jackman M.R. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain.Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011 Sep; 301(3): R581-600.
56. Malik V.S., Willett W.C., Hu F.B. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. Nat Rev Endocrinol. 2013 Jan; 9(1): 13-27.
57. Mansoor N., Vinknes K.J., Veierød M.B., Retterstøl K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomised controlled trials. Br. J. Nutr. 2016; 115: 466-479. doi: 10.1017/S0007114515004699.

58. Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., Fickert P., Diczfalusy U., Gumhold J. et al. (2005). Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. Gastroenterology 129 (2), 476-485. 10.1016/j.gastro.2005.05.009.
59. McCombie L., Brosnahan N., Ross H. et al. Filling the intervention gap: service evaluation of an intensive nonsurgical weight management programme for severe and complex obesity. J Hum Nutr Diet 2019; 32: 329-37. 10.1111/jhn.12611.
60. Mueller M., Thorell A., Claudel T., Jha P., Koefeler H., Lackner C. et al. (2015). Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. J. Hepatol. 62 (6), 1398-1404. 10.1016/j.jhep.2014.12.034.
61. Murphy E.A., Velazquez K.T., Herbert K.M. Influence of high-fat diet on gut microbiota: A driving force for chronic disease risk. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2015; 18: 515-520. doi: 10.1097/MCO.0000000000000209.
62. Naude C.E., Schoonees A., Senekal M., Young T., Garner P., Volmink J. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2014; 9: e100652. doi: 10.1371/journal.pone.0100652.
63. NICE clinical guideline – Obesity C.G. 43, Dec 2006.
64. Nordmann A.J., Nordmann A., Briel M., Keller U., Yancy W.S. Jr., Brehm B.J., Bucher H.C. Effects of low-carbohydrate vs. low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch. Intern. Med. 2006; 166: 285-293. doi: 10.1001/archinte.166.3.285.
65. Noto H., Goto A., Tsujimoto T., Noda M. Low carbohydrate diets and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS ONE. 2013; 8: e55030. doi: 10.1371/journal.pone.0055030.
66. Ozcan L., Ergin A.S., Lu A., Chung J., Sarkar S., Nie D. et al. (2009). Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. Cell Metab. 9 (1), 35–51. 10.1016/j.cmet.2008.12.004.
67. Ozcan U., Yilmaz E., Ozcan L., Furuhashi M., Vaillancourt E., Smith R.O. et al. (2006). Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. Science 313 (5790), 1137-1140. 10.1126/science.1128294.
68. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K. et al. A randomized, controlled trial of 3.0 Mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med 2015; 373: 11-22. 10.1056/NEJMoa1411892.
69. Richelsen B., Tonstad S., Rossner S. et al. Effect of Orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a verylow energy diet in abdominally obese patients. Diabetes Care 2007; 30(1): 27-32.
70. Rubino Francesco et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations Diabetes Care 2016 Jun; 39(6): 861-877.

71. Roshanravan N., Mahdavi R., Alizadeh E., Ghavami A., Rahbar Saadat Y., Mesri Alamdari N., Alipour S., Dastouri M.R., Ostadrahimi A. The effects of sodium butyrate and inulin supplementation on angiotensin signaling pathway via promotion of akkermansia muciniphila abundance in type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Cardiovasc. Thorac. Res. 2017, 9, 183-190.
72. Roshanravan N. et al. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Horm Metab Res. 2017 Nov; 49(11): 886-891. doi: 10.1055/s-0043-119089.
73. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. LE. Pharmacol Res. 2018 Sep; 135: 144-149.
74. Schaap F.G., Trauner M., Jansen P.L. (2014). Bile acid receptors as targets for drug development. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 11 (1), 55-67. 10.1038/nrgastro.2013.151.
75. Skov A.R., Toubro S., Ronn B., Holm L., Astrup A. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1999; 23: 528-536. doi: 10.1038/sj.ijo.0800867.
76. Speakman J.R. Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and alternative perspective: the drifty gene hypothesis // Int J Obes. – 2008. – № 32. – P. 1611-1617.
77. Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Jul; 12(7): 1090-1100.
78. Sun L., Xie C., Wang G., Wu Y., Wu Q., Wang X. et al., 2018. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin 24 (12), 1919-1929. 10.1038/s41591-018-0222-4.
79. Tahli Singer-Englar, Gillian Barlow & Ruchi Mathur Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review, Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2018.
80. Tobias D.K., Chen M., Manson J.E., Ludwig D.S., Willett W., Hu F.B. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: A systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3: 968-979. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00367-8.
81. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N. et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. Diabetes Care 2004; 27: 155-61.
82. Trayhurn P. Adipocytebiology Obesity Reviews 2007; 8(s1): 41-44.
83. Vlachos D., Ganatopoulou A., Stathi C., Koutsovasilis A., Diakoumopoulou E., Doulgerakis D., Tentolouris N., Melidonis A., Katsilambros N. A low-carbohydrate protein sparing modified diet compared with a low glycaemic index reduced calorie diet in obese type 2 diabetic patients. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Lisbon, 2011. Diabetologia. 2011; 54 (Suppl. 1): S355.

84. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojärvi J., Kootte R.S., Bartelsman J.F., Dallinga-Thie G.M., Ackermans M.T., Serlie M.J., Oozeer R., Derrien M., Druesne A., Van Hylckama Vlieg J.E., Bloks V.W., Groen A.K., Heilig H.G., Zoetendal E.G., Stroes E.S., de Vos W.M., Hoekstra J.B., Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology. 2012 Oct; 143(4): 913-6.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031. Epub 2012 Jun 20. Erratum in: Gastroenterology. 2013 Jan; 144(1): 250. PMID: 22728514.
85. WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. World Health Organisation: 2000. www.iaso.org; www.who.int.
86. Wadden T.A. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. Ann Intern Med 1993;119:688–93. 10.7326/0003-4819-119-7_Part_2-199310011-00012.
87. Wadden T.A., Walsh O.A., Berkowitz R.I. et al. Intensive behavioral therapy for obesity combined with liraglutide 3.0 Mg: a randomized controlled trial. Obesity 2018.
88. Wang H.B., Wang P.Y., Wang X. et al. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein claudin-1 transcription. Dig Dis Sci. 2012; 57(12): 3126-3135.
89. Wilding J.P. Treatment strategies for obesity. Obesity Reviews 2007; 8(s1): 137-44.
90. Wilding J.P.H. Beyond lifestyle interventions: exploring the potential of anti-obesity medications in the UK. Clin Obes 2018; 8: 211-250. 10.1111/cob.12248.
91. Wilkinson P.W., Parkin J.M., Pearlson J. et al. Obesity in childhood: A community study in Newcastle upon Tyne // Lancet. – 1977. – № 1. – P. 350-352.
92. Wilkinson D.L., McCargar L. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004 Dec; 18(6): 1031-47.
93. Xavier Pi-Sunyer F. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group N Engl J Med 2015; 373: 11-22.
94. Xavier Pi-Sunyer F. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. Obes Res 2002; 10: 97S-104S.
95. Xu J., Nakamura M.T., Cho H.P., Clarke S.D. (1999). Sterol regulatory element binding protein-1 expression is suppressed by dietary polyunsaturated fatty acids. A mechanism for the coordinate suppression of lipogenic genes by polyunsaturated fats. J. Biol. Chem. 274 (33), 23577-23583. 10.1074/jbc.274.33.23577.
96. Yahagi N., Shimano H., Hasty A.H., Amemiya-Kudo M., Okazaki H., Tamura Y. et al., 1999. A crucial role of sterol regulatory element-binding protein-1 in the regulation of lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. J. Biol. Chem. 274 (50), 35840-35844. 10.1074/jbc.274.50.35840.
97. Zhang, Yunjing et al. "Ursodeoxycholic Acid Alters Bile Acid and Fatty Acid Profiles in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity." Frontiers in pharmacology vol. 10 842. 25 Jul. 2019, doi:10.3389/fphar.2019.00842.

98. Zhao L., Ni Y., Ma X., Zhao A., Bao Y., Liu J. et al., 2016. A panel of free fatty acid ratios to predict the development of metabolic abnormalities in healthy obese individuals. Sci. Rep. 6, 28418. 10.1038/srep28418.
99. Zhou D., Pan Q., Xin F.Z., Zhang R.N., He C.X., Chen G.Y., Liu C., Chen Y.W., Fan J.G. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. World J. Gastroenterol. 2017; 23: 60-75.
100. Zhuang Li et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. Gut 2017; 0: 1-11.