

*Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева, Т.Л. Можина,  
А.Е. Клочков, Г.М. Лукашевич, А.А. Зейналова, П.Г. Фоменко*

# ОЖИРЕНИЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ





Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева, Т.Л. Можина,  
А.Е. Клочков, Г.М. Лукашевич, А.А. Зейналова, П.Г. Фоменко

# **ОЖИРЕНИЕ:** современные возможности лечения

*Пособие для врачей*

Москва, 2021

УДК 616.399-008.9-056.257-085(075.9)

ББК 54.152.11-5я77

О-45

Ожирение: современные возможности лечения / Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева, Т.Л. Можина [и др.]. – М.: Прима-Принт, 2021. – 96 с.: цв. ил. – ISBN 978-5-6044392-7-2.

Губергриц Наталья Борисовна.

*В пособии для врачей приведены данные о факторах риска, коморбидных заболеваниях, лечении ожирения. Особое внимание уделено диетотерапии. Представлены объяснения действия и преимущества псиллиума – оболочки семян подорожника (препарат Мукофальк), а также урсодезоксихолевой кислоты (препарат Урсофальк), позволяющие использовать их в лечении ожирения. Проанализированы данные доказательной медицины, подтверждающие целесообразность использования Урсофалька, Мукофалька у лиц с избыточной массой тела, ожирением.*

Авторы:

Губергриц Наталья Борисовна – д. мед. н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Беляева Надежда Владимировна – к. мед. н., ассистент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Можина Татьяна Леонидовна – к. мед. н., врач-гастроэнтеролог Центра здорового сердца доктора Крахмаловой, г. Харьков.

Клочков Александр Евгеньевич – д. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Лукашевич Галина Михайловна – к. мед. н., ассистент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Зейналова Адила Адилевна – ассистент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Фоменко Павел Геннадьевич – к. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

УДК 616.399-008.9-056.257-085(075.9)

ББК 54.152.11-5я77

ISBN 978-5-6044392-7-2

© Коллектив авторов 2021 г.

# СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ДЕФИНИЦИЯ, ТИПЫ И СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ .....	5
ВИДЫ И ФУНКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ .....	8
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОЖИРЕНИЯ.....	10
ОЖИРЕНИЕ И КОМОРБИДНОСТЬ .....	16
Сердечно-сосудистая патология.....	16
Гипер- и дислипидемия .....	20
Ожирение и поджелудочная железа, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа.....	21
Заболевания органов пищеварения .....	22
Ожирение и дисбиоз кишечника .....	25
Ожирение и заболевания других органов и систем .....	27
ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ .....	27
Мотивация .....	27
Диетотерапия .....	29
Как облегчить и оптимизировать соблюдение диеты.....	33
Физические нагрузки.....	51
Медикаментозная терапия .....	52
ЛЕЧЕНИЕ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	53
Мукофальк в лечении гипер- и дислипидемии .....	53
Мукофальк в лечении сахарного диабета и инсулинорезистентности.....	57
Мукофальк в лечении жирового гепатоза .....	57
Мукофальк при запорах.....	58
Мукофальк – пребиотик.....	61
УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ.....	64
Влияние урсодезоксихолевой кислоты на липидный обмен: сквозь призму доказательных данных .....	64
Участие желчных кислот в регуляции метаболизма глюкозы .....	69
Желчные кислоты и неалкогольная жировая болезнь печени ...	74
Какой препарат урсодезоксихолевой кислоты является оптимальным? .....	75
ЛИТЕРАТУРА.....	91

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>АГ</b>	– артериальная гипертензия
<b>АЛТ</b>	– аланинаминотрансфераза
<b>ВБЖТ</b>	– висцеральная белая жировая ткань
<b>ВРС</b>	– взвешенная разность средних величин
<b>ГЭРБ</b>	– гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
<b>ЖК</b>	– желчные кислоты
<b>ЖКБ</b>	– желчнокаменная болезнь
<b>ЖП</b>	– желчный пузырь
<b>ИБС</b>	– ишемическая болезнь сердца
<b>ИМТ</b>	– индекс массы тела
<b>ИР</b>	– инсулинорезистентность
<b>КЦЖК</b>	– короткоцепочечные жирные кислоты
<b>ЛПВП</b>	– липопротеиды высокой плотности
<b>ЛПНП</b>	– липопротеиды низкой плотности
<b>ЛПОНП</b>	– липопротеиды очень низкой плотности
<b>МС</b>	– метаболический синдром
<b>НАЖБП</b>	– неалкогольная жировая болезнь печени
<b>НАСГ</b>	– неалкогольный стеатогепатит
<b>ОК</b>	– олеиновая кислота
<b>ПВ</b>	– пищевые волокна
<b>ПЖ</b>	– поджелудочная железа
<b>СД</b>	– сахарный диабет
<b>СЖК</b>	– свободные жирные кислоты
<b>СИБР</b>	– синдром избыточного бактериального роста
<b>ССЗ</b>	– сердечно-сосудистые заболевания
<b>ТГ</b>	– триглицериды
<b>УДХК</b>	– урсодезоксихолевая кислота
<b>ХС</b>	– холестерин
<b>FXR</b>	– фарнезоидный X-рецептор
<b>GLP-1</b>	– глюкагоноподобный пептид-1
<b>SREBP-1</b>	– стерол-регулирующий элемент-связывающий протеин-1
<b>TGR5</b>	– рецептор, сопряженный с Такеда-G-белком

## ДЕФИНИЦИЯ, ТИПЫ И СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ

*Тело – багаж, который  
несешь всю жизнь.  
Чем он тяжелее, тем  
короче путешествие.*

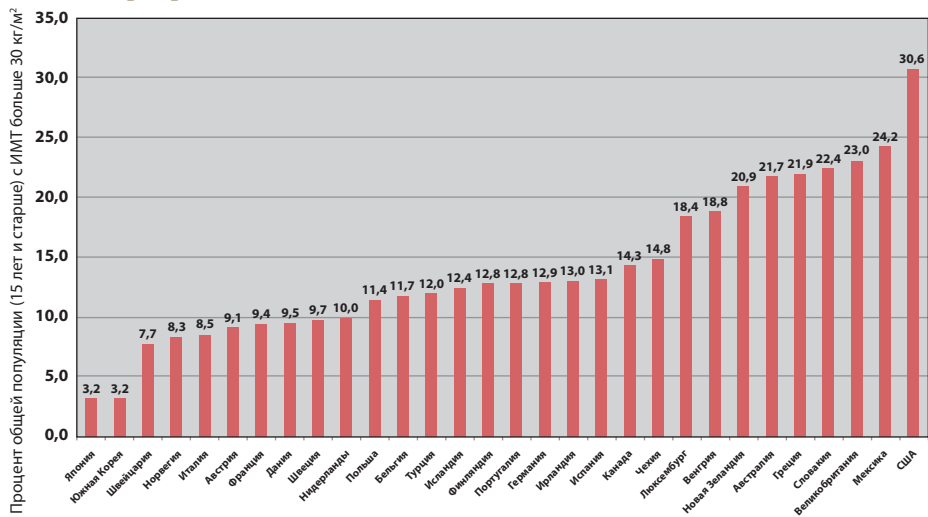
Арнольд Глазгоу

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, **ожирение** – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным отложением жира в организме, приводящее к снижению качества и уменьшению общей продолжительности жизни за счет частого развития тяжелых сопутствующих заболеваний [19]. Ожирение признано неинфекционной пандемией современности из-за высокой и нарастающей распространенности в мире (рис. 1). Что касается России, то, по данным НИИ питания, избыточный вес имеется у 60% женщин и 50% мужчин старше 30 лет, а 22% россиян страдают ожирением [24].

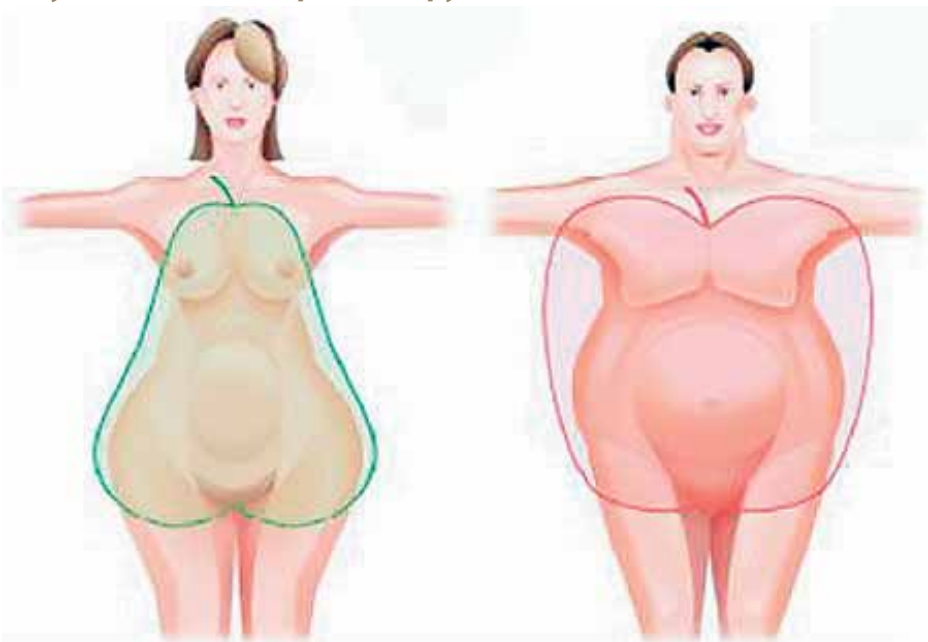
Типы ожирения представлены на рисунке 2 (для метаболического синдрома (МС) характерен тип «яблоко»), а классификация ожирения по индексу массы тела (ИМТ) – на рисунках 3 и 4. Ожирение по типу «яблоко» называют центральным, абдоминальным или андроидным, а ожирение по типу «груша» – периферическим или гиноидным.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют отличить «безобидную» подкожную жировую ткань (преобладает при гиноидном типе ожирения) от висцеральной (преобладает при андроидном типе ожирения), избыток которой характерен для МС (рис. 5).

**Рисунок 1. Частота ожирения в различных странах мира в 2010 г. [44]**



**Рисунок 2. Типы ожирения: «груша» и «яблоко»**





**Рисунок 3. Степени ожирения по ИМТ**



**Рисунок 4. Таблица для определения степени ожирения**

		Вес, кг																											
		45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	81	84	87	90	93	96	99	102	105	108	111	114	117			
Рост, см	150	20,0	21,3	22,7	24,0	25,3	26,7	28,0	29,3	30,7	32,0	33,3	34,7	36,0	37,3	38,7	40,0	41,3	42,7	44,0	45,3	46,7	48,0	49,3	50,7	52,0	Ожирение II степени		
	152	19,5	20,8	22,1	23,4	24,7	26,0	27,3	28,6	29,9	31,2	32,5	33,8	35,1	36,4	37,7	39,0	40,3	41,6	42,8	44,1	45,4	46,7	48,0	49,3	50,6			
	154	19,0	20,2	21,5	22,8	24,0	25,3	26,6	27,8	29,1	30,4	31,6	32,9	34,2	35,4	36,7	37,9	39,2	40,5	41,7	43,0	44,3	45,5	46,8	48,1	49,3			
	156	18,5	19,7	21,0	22,2	23,4	24,7	25,9	27,1	28,4	29,6	30,8	32,1	33,3	34,5	35,7	37,0	38,2	39,4	40,7	41,9	43,1	44,4	45,6	46,8	48,1			
	158	18,0	19,2	20,4	21,6	22,8	24,0	25,2	26,4	27,6	28,8	30,0	31,2	32,4	33,6	34,9	36,1	37,3	38,5	39,7	40,9	42,1	43,3	44,5	45,7	46,9			
	160	17,6	18,8	19,9	21,1	22,3	23,4	24,6	25,8	27,0	28,1	29,3	30,5	31,6	32,8	34,0	35,2	36,3	37,5	38,7	39,8	41,0	42,2	43,4	44,5	45,7			
	162	17,1	18,3	19,4	20,6	21,7	22,9	24,0	25,1	26,3	27,4	28,6	29,7	30,9	32,0	33,2	34,3	35,4	36,6	37,7	38,9	40,0	41,2	42,3	43,4	44,6			
	164	16,7	17,8	19,0	20,1	21,2	22,3	23,4	24,5	25,7	26,8	27,9	29,0	30,1	31,2	32,3	33,5	34,6	35,7	36,8	37,9	39,0	40,2	41,3	42,4	43,5			
	166	16,3	17,4	18,5	19,6	20,7	21,8	22,9	24,0	25,0	26,1	27,2	28,3	29,4	30,5	31,6	32,7	33,7	34,8	35,9	37,0	38,1	39,2	40,3	41,4	42,5			
	168	15,9	17,0	18,1	19,1	20,2	21,3	22,3	23,4	24,4	25,5	26,6	27,6	28,7	29,8	30,8	31,9	33,0	34,0	35,1	36,1	37,2	38,3	39,3	40,4	41,5			
	170	15,6	16,6	17,6	18,7	19,7	20,8	21,8	22,8	23,9	24,9	26,0	27,0	28,0	29,1	30,1	31,1	32,2	33,2	34,3	35,3	36,3	37,4	38,4	39,4	40,5			
	172	15,2	16,2	17,2	18,3	19,3	20,3	21,3	22,3	23,3	24,3	25,4	26,4	27,4	28,4	29,4	30,4	31,4	32,4	33,5	34,5	35,5	36,5	37,5	38,5	39,5	Ожирение I степени		
	174	14,9	15,9	16,8	17,8	18,8	19,8	20,8	21,8	22,8	23,8	24,8	25,8	26,8	27,7	28,7	29,7	30,7	31,7	32,7	33,7	34,7	35,7	36,7	37,7	38,6			
	176	14,5	15,5	16,5	17,4	18,4	19,4	20,3	21,3	22,3	23,2	24,2	25,2	26,1	27,1	28,1	29,1	30,0	31,0	32,0	32,9	33,9	34,9	35,8	36,8	37,8			
	178	14,2	15,1	16,1	17,0	18,0	18,9	19,9	20,8	21,8	22,7	23,7	24,6	25,6	26,5	27,5	28,4	29,4	30,3	31,2	32,2	33,1	34,1	35,0	36,0	36,9			
	180	13,9	14,8	15,7	16,7	17,6	18,5	19,4	20,4	21,3	22,2	23,1	24,1	25,0	25,9	26,9	27,8	28,7	29,6	30,6	31,5	32,4	33,3	34,3	35,2	36,1			
	182	13,6	14,5	15,4	16,3	17,2	18,1	19,0	19,9	20,8	21,7	22,6	23,5	24,5	25,4	26,3	27,2	28,1	29,0	29,9	30,8	31,7	32,6	33,5	34,4	35,3			
	184	13,3	14,2	15,1	15,9	16,8	17,7	18,6	19,5	20,4	21,3	22,2	23,0	23,9	24,8	25,7	26,6	27,5	28,4	29,2	30,1	31,0	31,9	32,8	33,7	34,6			
	186	13,0	13,9	14,7	15,6	16,5	17,3	18,2	19,1	19,9	20,8	21,7	22,5	23,4	24,3	25,1	26,0	26,9	27,7	28,6	29,5	30,4	31,2	32,1	33,0	33,8			
	188	12,7	13,6	14,4	15,3	16,1	17,0	17,8	18,7	19,5	20,4	21,2	22,1	22,9	23,8	24,6	25,5	26,3	27,2	28,0	28,9	29,7	30,6	31,4	32,3	33,1			
190	12,5	13,3	14,1	15,0	15,8	16,6	17,5	18,3	19,1	19,9	20,8	21,6	22,4	23,3	24,1	24,9	25,8	26,6	27,4	28,3	29,1	29,9	30,7	31,6	32,4	Ожирение I степени			
192	12,2	13,0	13,8	14,6	15,5	16,3	17,1	17,9	18,7	19,5	20,3	21,2	22,0	22,8	23,6	24,4	25,2	26,0	26,9	27,7	28,5	29,3	30,1	30,9	31,7				
194	12,0	12,8	13,6	14,3	15,1	15,9	16,7	17,5	18,3	19,1	19,9	20,7	21,5	22,3	23,1	23,9	24,7	25,5	26,3	27,1	27,9	28,7	29,5	30,3	31,1				
196	11,7	12,5	13,3	14,1	14,8	15,6	16,4	17,2	18,0	18,7	19,5	20,3	21,1	21,9	22,6	23,4	24,2	25,0	25,8	26,6	27,3	28,1	28,9	29,7	30,5				
198	11,5	12,2	13,0	13,8	14,5	15,3	16,1	16,8	17,6	18,4	19,1	19,9	20,7	21,4	22,2	23,0	23,7	24,5	25,3	26,0	26,8	27,5	28,3	29,1	29,8				
200	11,3	12,0	12,8	13,5	14,3	15,0	15,8	16,5	17,3	18,0	18,8	19,5	20,3	21,0	21,8	22,5	23,3	24,0	24,8	25,5	26,3	27,0	27,8	28,5	29,3				
		Дефицит массы тела										Норма								Избыточная масса тела									

**Рис. 5. Схема компьютерных томограмм двух пациентов (по Ройтбергу Г.Е., 2007 [18])**



**а) большое количество жира в сальнике и вокруг внутренних органов**



**б) жир локализуется преимущественно подкожно**

## **ВИДЫ И ФУНКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ**

*Жир – самое драгоценное, что есть в организме, запас энергии и сил на случай потрясений.*

**Борис Акунин**

Жировая ткань состоит из клеток, называемых адипоцитами. В организме человека выделяют два вида жировой ткани: белую и бурую.

Белая жировая ткань играет роль энергетического депо, механической защиты, теплоизоляционную и эндокринную. Белая жировая ткань имеет белый или желтоватый цвет, и у взрослого человека ее гораздо больше, чем бурой [19].

Бурая жировая ткань выполняет функцию выделения тепла и «согревает» организм. Она имеет коричневый (бурый) цвет, который обусловлен наличием большого количества железосодержащего пигмента – цитохрома (он содержится в митохондриях, которых в клетках бурой жировой ткани очень много и в которых происходят биохимические процессы, приводящие к выработке тепла). У взрослого человека бурой жировой ткани немно-

го (в чистом виде имеется около почек и щитовидной железы). У новорожденных ее значительно больше, но по мере роста ее количество снижается [19].

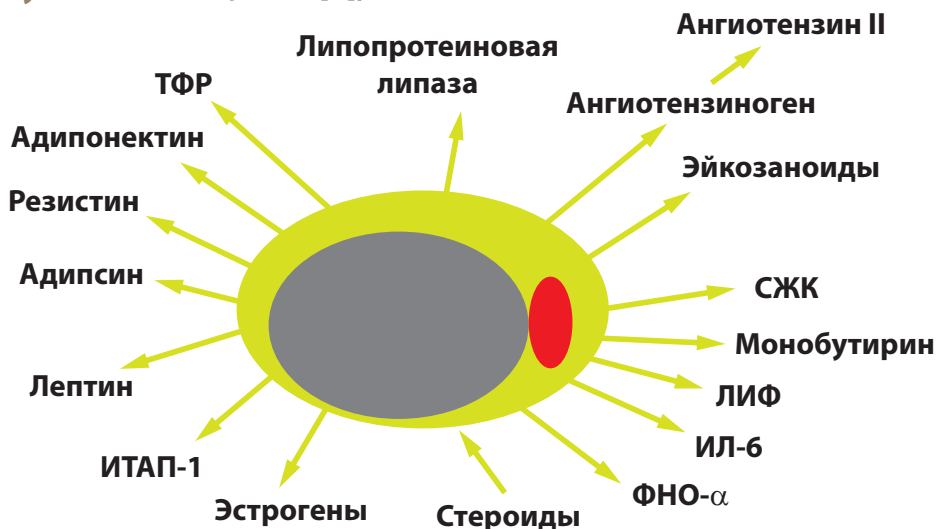
Кроме этого, у человека имеется смешанная жировая ткань, локализуемая между лопатками, на грудной клетке и плечах, состоящая как из белой, так и бурой жировой ткани.

Основные функции жировой ткани:

- накопление энергии;
- термоизоляция;
- механическая защита;
- эндокринная.

Если ранее считали, что жировая ткань относительно инертна и имеет только первые 3 функции, то в настоящее время доказано, что она продуцирует целый ряд метаболически активных веществ – адипокинов (адипоцитокинов) (рис. 6).

**Рисунок 6. Адипокины – гормоны и другие биологически активные вещества, вырабатываемые жировой тканью (по Дедову И.И. с соавт., 2006 [8])**



ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИТАП-1 – эндогенный ингибитор тканевого активатора плазминогена-1

ЛИФ – лейкоemia-ингибирующий фактор

ТФР – трансформирующий фактор роста

ФНО-α – фактор некроза опухоли-α

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОЖИРЕНИЯ

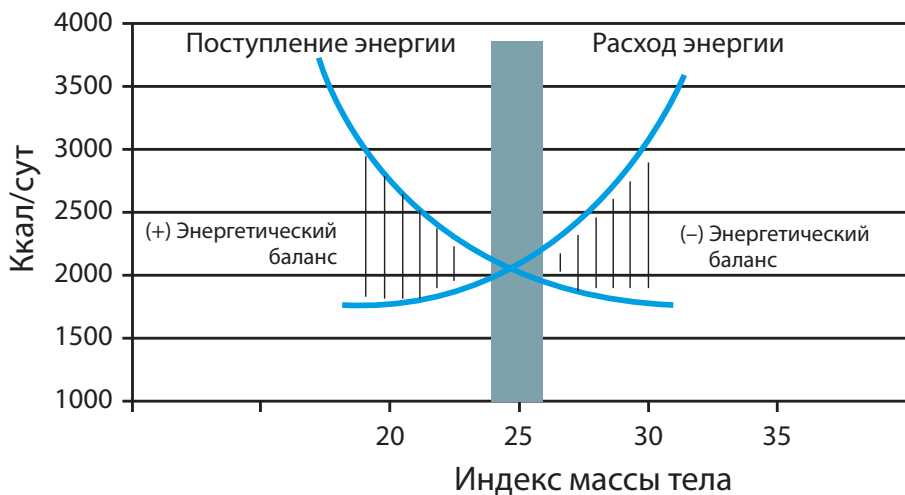
*Нет любви более искренней,  
чем любовь к еде.*

Бернард Шоу

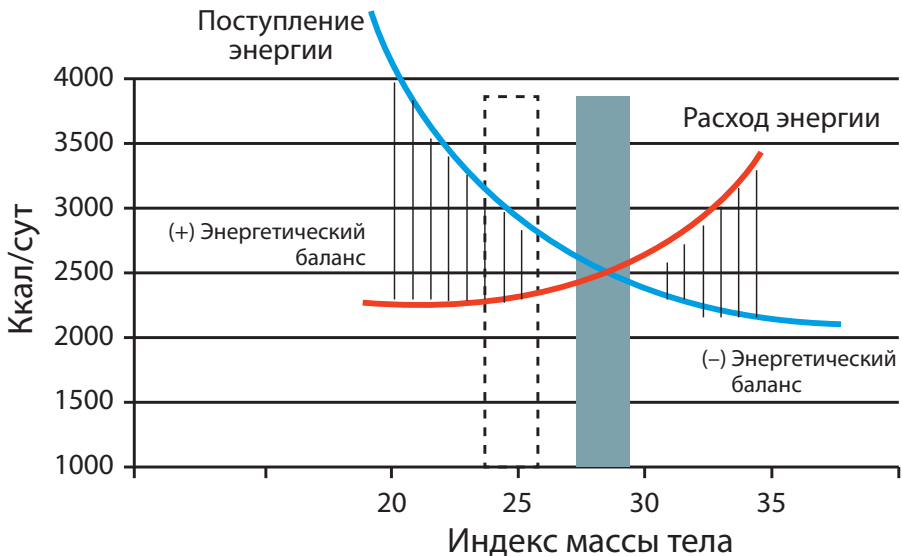
Поддержание нормальной массы тела зависит от баланса анаболических и катаболических процессов, которые направлены на создание и поддержание достаточного энергетического депо в случае усиленного расхода энергии или голода для восполнения необходимых запасов энергии.

Нормальный энергетический баланс определяется равновесием между поступлением энергии с пищей и энергозатратами организма, которые состоят из трех компонентов: основного обмена (поддержание жизненно важных физиологических функций в состоянии покоя), термогенеза и затрат на физическую активность (рис. 7). Ожирение развивается, когда преобладает энергия потребления над энергией расхода (рис. 8). Такая ситуация всегда возникает при избыточном поступлении энергии с пищей и/или малоподвижном образе жизни [19].

**Рисунок 7. Нормальный энергетический баланс (равновесие между поступлением энергии с пищей и энергозатратами организма) сопровождается нормальной массой тела (по Передерию В.Г. с соавт., 2013 [19])**



**Рисунок 8. Энергетический дисбаланс (поступление энергии с пищей превышает энергозатраты организма) приводит к увеличению массы тела и ожирению (по Передерью В.Г. с соавт., 2013 [19])**



**Первичное ожирение** обусловлено дисбалансом гормонов, секретируемых жировой тканью, и связанными с этим нарушениями адипоцитарно-гипоталамических нейрогормональных взаимосвязей, из-за которых поведение пациента, пищевые привычки, выбор продуктов, психология и образ жизни изменяются в сторону переедания и гиподинамии.

**Вторичное ожирение** возникает при наличии каких-либо симптоматических расстройств (гиперинсулинемии, избытка кортизола, недостатка эстрогенов и др.), усиливающих запасы и ослабляющих темпы расхода триглицеридов (ТГ) на фоне изначально нормальных сигнальных взаимоотношений адипоцитов и гипоталамуса.

**Факторы риска и причины ожирения** [68]:

- демографические факторы;
- генетические и врожденные факторы;
- возрастные периоды и физиологические состояния;
- гиподинамия;
- особенности питания;

- нарушения сна;
- инфекции;
- отказ от курения;
- социальные и психологические факторы;
- социально-экономические и этнические факторы;
- лекарственные факторы;
- нейроэндокринные и метаболические факторы.

*Демографические факторы.* Частота ожирения зависит от возраста. Дети до 5 лет имеют значительно меньшее количество адипоцитов, чем взрослые. С возрастом отмечается прогрессивное увеличение количества жира в области живота за счет как подкожного, так и висцерального жира. На нижних конечностях количество подкожного жира с возрастом уменьшается, но увеличивает объем межмышечного и внутримышечного жира.

Женщинам свойственен более высокий процент жировой ткани от веса тела, чем мужчинам, что проявляется более толстым слоем подкожно-жировой клетчатки. Типичным для женщин является отложение жира в области верхней трети наружной и внутренней поверхности бедер, ягодиц, нижней части туловища (ожирение по типу «груши»). У мужчин жир накапливается равномерно по всему туловищу (ожирение по типу «яблока») (рис. 2).

Существует расовая разница зон накопления жира. У чернокожих людей по сравнению с другими расами отмечается преимущественное отложение жира в области ягодиц, что связано с характерным для этой расы поясничным лордозом [19].

*Генетические и врожденные факторы.* Склонность к ожирению, тип обмена веществ, термическая реакция на прием пищи, естественная физическая форма могут передаваться по наследству. Если ожирением страдает один из родителей, то риск ожирения у ребенка составляет 50%; если же ожирение имеет место у обоих родителей, то вероятность его появления у ребенка – 75% [68].

Ожирение является проявлением 24 генетических нарушений, например синдромов Prader-Willi, Bardet-Biedl и др.

*Возрастные периоды и физиологические состояния.* Прием калорийной пищи беременной может способствовать увеличению размеров и формы тела, а затем вести к изменению компози-

ционного состава тела; курение или диабет во время беременности увеличивают риск ожирения у будущего ребенка.

Хотя вес новорожденного является слабым прогностическим фактором ожирения в будущем, младенцы, которые рождаются с небольшим весом, маленького роста или имеют малую окружность головы, в дальнейшем подвержены высокому риску ожирения абдоминального типа и другой патологии, связанной с ожирением. Грудное вскармливание обуславливает более низкую вероятность возникновения избыточного веса по сравнению с искусственным вскармливанием.

Прогнозируемый уровень ожирения у детей связан с возрастом, в котором началось ожирение, и семейной наследственностью. Обследование 854 пациентов выявило, что дети с ожирением в возрасте до трех лет подвержены низкому риску возникновения ожирения в зрелом возрасте, если хотя бы один или оба из родителей не страдали ожирением. С другой стороны, ожирение среди детей старшего возраста являлось важным прогностическим фактором в возникновении ожирения в зрелом возрасте независимо от веса их родителей. У детей в возрасте до 10 лет, как с ожирением, так и без него, родители которых страдали ожирением, риск развития ожирения в зрелом возрасте увеличивается в 2 раза и более. Таким образом, вес в подростковом периоде становится более важным прогностическим показателем как для массы тела у взрослых, так и для здоровья в дальнейшем [68].

Большинство женщин, страдающих избыточной массой тела, начинают прибавлять в весе после периода половой зрелости. Увеличение массы тела во время беременности и после нее является важным фактором в развитии избыточного веса у женщин. Увеличение веса и изменения локализации жировых отложений часто наступают после менопаузы. Заместительная терапия эстрогенами не предотвращает увеличения веса у женщин в период постменопаузы, хотя может минимизировать перераспределение жировых отложений.

У многих мужчин переход от активного образа жизни, который характерен для подросткового и юношеского возраста,

к малоподвижному ведет к увеличению веса тела, которое продолжается до 60 лет.

*Малоподвижный образ жизни* способствует снижению энергозатрат и увеличению веса. Установлено, что среди всех малоподвижных занятий наиболее предрасполагающим к развитию ожирения и диабета является длительный просмотр телепередач. По исследованиям Ассоциации медсестер США установлено, что при увеличении времени просмотра телевизора на 2 часа в сутки риск ожирения повышается на 23%, а диабета – на 14% [68].

*Диетические факторы.* Переедание и повышенный калораж пищи на фоне снижения физической активности приводят к ожирению. Имеет значение потребление продуктов с высоким гликемическим индексом, фастфудов. Связь между кратностью приемов пищи и развитием ожирения не установлена. Показано, что в основе накопления массы жира лежит не только энергетический дисбаланс, но и дисбаланс нутриентов, особенно жира. Ожирение прогрессирует, когда масса съеденного жира превосходит возможности организма по его окислению.

К ожирению приводит нарушение режима приема пищи, когда пища принимается преимущественно в вечернее время суток.

Особенно риск ожирения повышен при синдроме ночного приема пищи, когда 25-50% калорий суточного рациона принимаются между вечерним приемом пищи и утренним приемом пищи следующего дня [68].

*Нарушения сна.* Сокращение продолжительности сна по сравнению с его увеличением способствует снижению уровня лептина в сыворотке крови, который оказывает анорексигенное действие, а также увеличению уровня грелина в сыворотке крови (орексигенного гормона), что приводит к повышению чувства голода и аппетита [19].

*Инфекционные факторы.* Некоторые инфекционные возбудители, например аденовирусы, могут способствовать развитию ожирения. Дисбиоз кишечника, особенно перекоп кишечной микробиоты от рода *Bacteroidetes* к роду *Firmicutes*, является и причиной, и следствием ожирения.



*Отказ от курения.* Увеличение веса характерно для людей, бросивших курить. Возрастание веса на 1-2 кг в первые 2 недели после отказа от курения часто сопровождается дополнительным прибавлением веса на 2-3 кг в последующие 4-5 месяцев. Доказано, что прекращение курения увеличивает вероятность возникновения ожирения у ранее курящих по сравнению с никогда некурившими в 2,4 раза у мужчин и в 2,0 раза у женщин [68]. Однако небольшое прибавление веса у бросивших курить менее опасно для здоровья, чем продолжение курения.

*Социальные и психологические факторы.* Риск заболеть ожирением увеличивается на 57%, 40% и 37% соответственно, если у человека есть друзья, родственники или супруг, которые страдают ожирением. С увеличением веса тела ассоциируются сезонные расстройства настроения, приводящие к депрессии. Особенно это наблюдается в зимний период у людей, проживающих на Крайнем Севере [68].

*Социально-экономические и этнические факторы.* Ожирение распространено среди малоимущих социально-экономических слоев населения.

Этническая принадлежность также имеет некоторое значение. Например, чернокожие мужчины реже имеют избыточную массу тела по сравнению с белокожими.

*Лекарственные факторы.* Медикаменты, способствующие увеличению массы тела [19]:

- антипсихотические препараты (оланзапин, клозапин, рисперидон);
- трициклические антидепрессанты;
- препараты лития;
- антиконвульсанты (вальпроат натрия, карбамазепин);
- $\alpha$ -,  $\beta$ -блокаторы;
- сахаропонижающие препараты: производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы;
- глюкокортикоиды;
- гормональные контрацептивы;
- антигистаминные препараты (ципрогептадин).

К ожирению приводят некоторые *нейроэндокринные и метаболические факторы*, например синдром Кушинга, гипотиреоз, поликистоз яичников, недостаток гормона роста, гипоталамическое ожирение.

## ОЖИРЕНИЕ И КОМОРБИДНОСТЬ

*Когда я вижу столы, покрытые столькими яствами, мне кажется, что за каждым из них прячется, как в засаде, подагра, водянка, лихорадка и множество других болезней.*

Джозеф Аддисон

### Сердечно-сосудистая патология

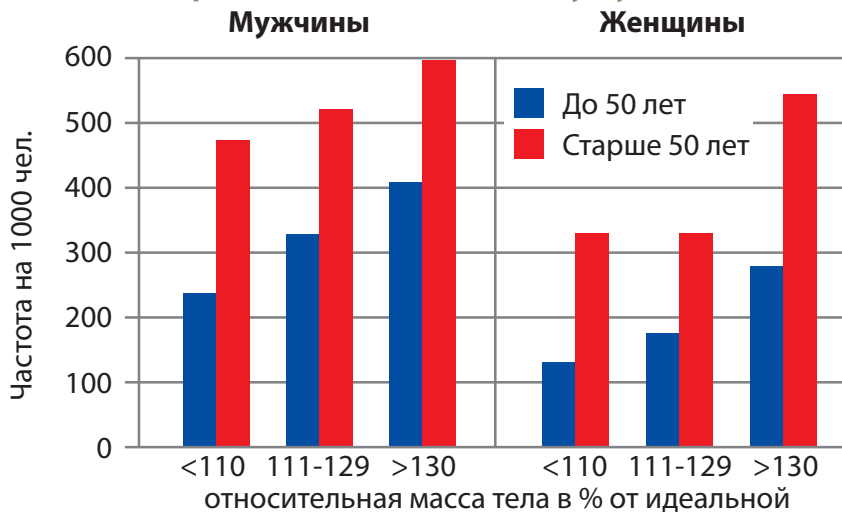
Учитывая ассоциацию ожирения с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), дислипидемией, инсулинорезистентностью (ИР), сахарным диабетом (СД) 2-го типа, которые являются компонентами МС, тромбогеморрагической готовностью (рис. 9), у пациентов резко повышен риск кардиоваскулярной смерти по сравнению с людьми со сниженной или нормальной массой тела (рис. 10).

**Рисунок 9. Ожирение и кардиоваскулярный риск (по Передерию В.Г. с соавт., 2013 [19])**

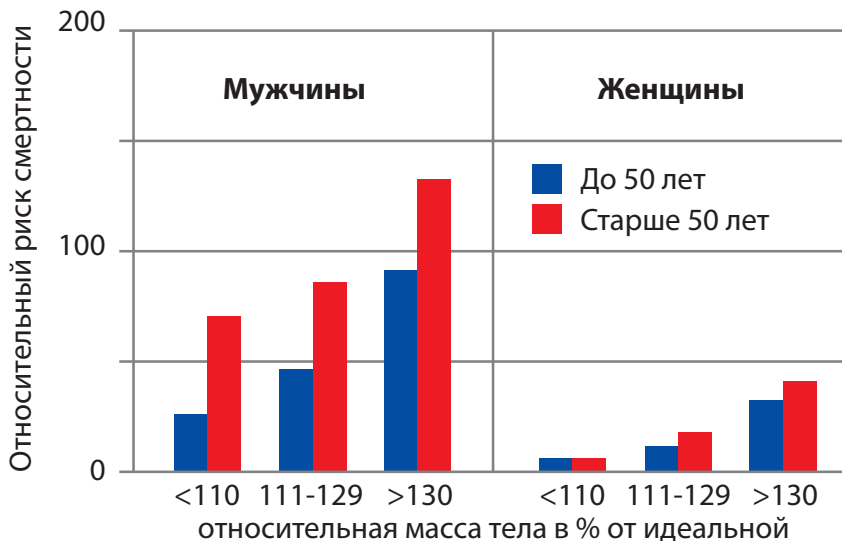


**Рисунок 10. Результаты Фремингемского исследования (26-летнее наблюдение) (по Hubert H.V. et al., 1983 [60])**

**а) частота сердечно-сосудистых заболеваний в целом, ИБС, инфаркта миокарда возрастала в зависимости от избытка массы тела (в процентах от идеальной) у мужчин и женщин**



**б) частота внезапной смерти возрастала в зависимости от избытка массы тела (в процентах от идеальной) у мужчин и женщин**



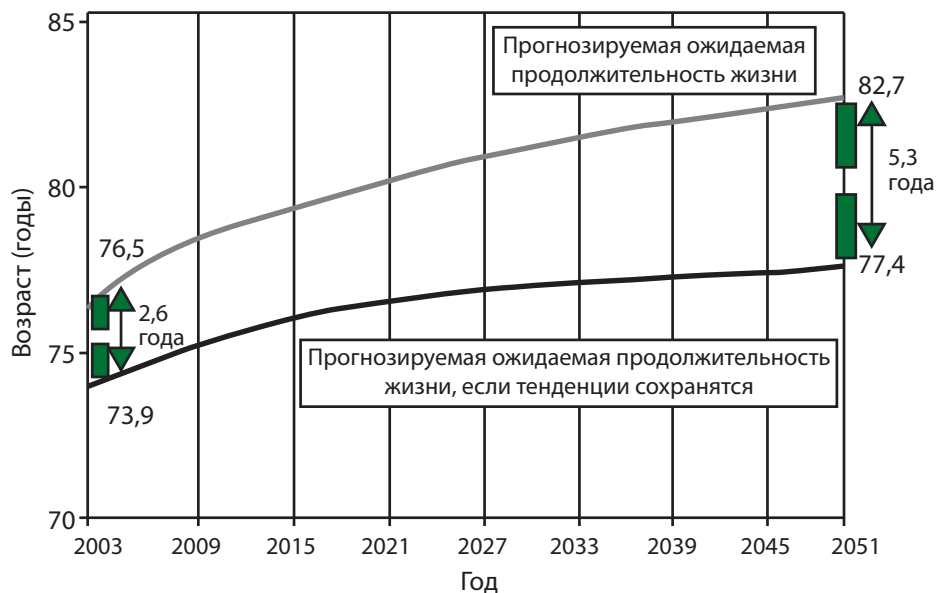
Четкая связь между ожирением и развитием сердечно-сосудистых осложнений была установлена по данным, полученным во Фремингемском исследовании [60]. При наблюдении в течение 26 лет за 5209 мужчин и женщин без исходных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) было показано, что ожирение является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у женщин. Множественный логистический анализ показал, что относительная масса тела (действительная масса/идеальная масса) в начале исследования играла прогностическую роль в развитии ИБС (стенокардии, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, внезапной смерти), сердечной смертности, сердечной недостаточности у мужчин. Влияние ожирения на прогноз не зависело от возраста, уровня систолического артериального давления, холестерина (ХС), количества сигарет в день, степени гипертрофии левого желудочка и наличия нарушений толерантности к глюкозе. У женщин значение относительной массы тела имело статистически достоверную связь с развитием инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности, а также с уровнем сердечно-сосудистой смертности. Ожирение имело долгосрочное прогностическое значение для ССЗ, в особенности у больных не старше 50 лет. Дальнейшее увеличение массы тела с возрастом повышает степень риска возникновения ССЗ как у мужчин, так и у женщин, независимо от начальной массы тела или наличия других факторов риска, связанных с увеличением массы тела [14, 60] (рис. 10).

На рисунке 11 представлены данные о том, что если тенденция к нарастанию частоты избыточной массы тела и ожирения будет сохраняться, то ожидаемая при рождении средняя продолжительность жизни мужчин уменьшится на 5,3 года.

*Ишемическая болезнь сердца.* В исследовании Nurse Health Study было выявлено, что у женщин с более низким ИМТ, но большим значением отношения окружности талии к окружности бедра риск возникновения инфаркта миокарда (в том числе с летальным исходом) был выше, чем у женщин с большим ИМТ, но меньшим значением отношения окружности талии к окружности бедра.

Прибавка в весе 5 кг и более после 18 лет также увеличивает риск возникновения инфаркта миокарда.

**Рисунок 11. Снижение прогнозируемой продолжительности жизни у мужчин при негативных тенденциях в отношении ожирения и избыточной массы тела (по Передерию В.Г. с соавт., 2013 [19])**



Американская кардиологическая ассоциация недавно включила ожирение в перечень важнейших факторов риска ИБС и разработала рекомендации по нормализации веса [цит. по 19].

**Артериальная гипертензия.** Ожирение является частым спутником и лидирующим фактором риска АГ. По данным Фремингемского исследования, 70% мужчин и 61% женщин с АГ имеют ожирение, прибавка в весе на каждые 10 фунтов увеличивает среднее систолическое артериальное давление на 4,5 мм рт. ст. В исследовании Intersalt Cross-sectional Survey, проведенном на основании 52 выборок по всему миру, выявлена значительная корреляция ИМТ с артериальным давлением независимо от употребления с пищей натрия и калия [19].

**Цереброваскулярные и тромбэмболические осложнения.** Лишний вес и ожирение увеличивают риск возникновения ишеми-

ческого инсульта. Риск развития инсульта (в том числе и с летальным исходом) у больных ожирением прогрессивно растет с увеличением значений ИМТ и почти в два раза выше, чем у худощавых людей. Ожирение, особенно абдоминальное, также увеличивает риск венозного застоя, тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии (закупорки оторвавшимся тромбом) легочной артерии. Болезнь вен нижних конечностей может развиваться вследствие повышения внутрибрюшного давления и патологии свертывающей системы крови, а также увеличения выброса медиаторов воспаления (биологически активных веществ, сопровождающих воспаление) при абдоминальном (внутрибрюшном) ожирении [19].

### *Гипер- и дислипидемия*

Липидный спектр у пациентов как с ожирением, так и с ожирением в составе МС характеризуется повышением уровня ТГ, снижением концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), увеличением количества мелких частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Дислипидемия при МС имеет высокий атерогенный потенциал, что усугубляет течение ССЗ при МС.

Патофизиология дислипидемии при МС связана с повышенной секрецией свободных жирных кислот (СЖК) из жировой ткани в печень, где происходит синтез липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), а затем выброс ЛПОНП в кровоток. ЛПОНП с помощью липопротеидлипазы превращаются в атерогенные мелкие плотные частицы ЛПНП. В условиях энтерогепатической циркуляции избыток ЛПНП частично вновь улавливается печенью для синтеза из них атерогенного апоБелка апоВ-100, необходимого для сборки ЛПОНП. Атерогенные свойства несут в себе мелкие плотные ЛПНП, подвергнутые окислению. Модифицированные окисленные ЛПНП нарушают взаимодействие с их рецепторами в печени, а также становятся активными хемоаттрактантами для моноцитов. Активированные моноциты на фоне имеющейся эндотелиальной дисфункции легко проникают в субэндотелиальное пространство сосуда, преобразуясь в макрофаги. ЛПНП, избыточно накапливаясь в макрофагах, превращают их в пенистые клетки. Последние высвобождают факторы роста, провоспали-

тельные цитокины, молекулы адгезии, усиливают проницаемость эндотелия и дают старт формированию атеросклеротической бляшки [9].

### ***Ожирение и поджелудочная железа, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа***

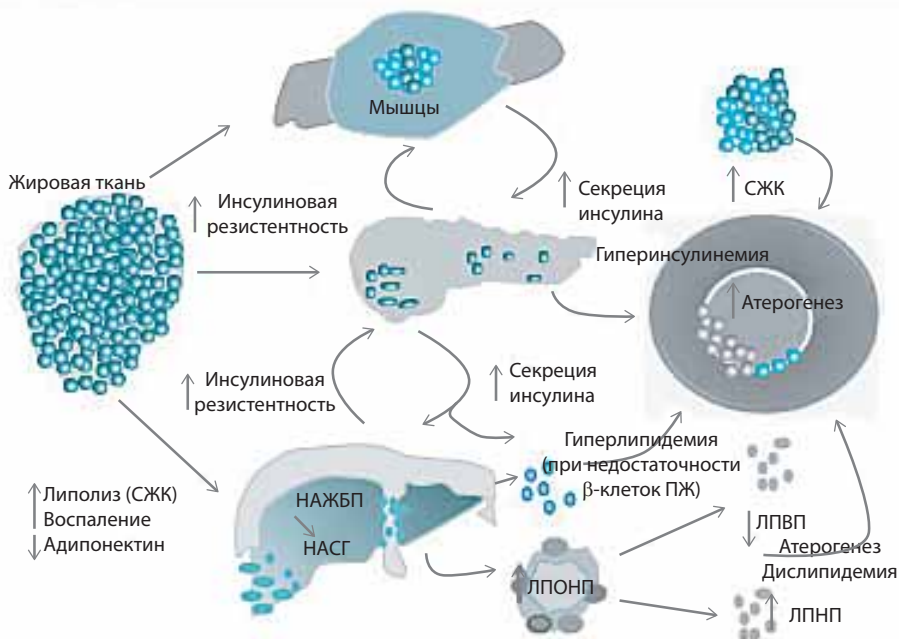
Причинами развития приобретенной ИР можно считать быстрое истощение инсулиновой секреции  $\beta$ -клеток при повышенных требованиях к их функции, глюкозо- и липотоксичность [5]. При истощении продукции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой поджелудочная железа (ПЖ) вырабатывает меньшее количество инсулина, формируется состояние инсулинопении, снижается паракринное влияние гормона на внешнесекреторную функцию ПЖ. Таким образом, при повреждении инсулярного аппарата у пациентов с МС присоединяется нарушение деятельности ацинарного аппарата.

Фактически *глюкозотоксичность*, развивающаяся при длительной гипергликемии (уровень глюкозы в крови 13 ммоль/л и выше), также вызывает структурные нарушения  $\beta$ -клеток островков ПЖ и снижает чувствительность периферических тканей к глюкозе. В таких случаях глюкоза выступает в качестве натурального источника образования свободных радикалов, в результате чего она усиливает дестабилизацию клеточных мембран и субклеточных структур [11].

*Липотоксичность* – ингибирующее влияние повышенной концентрации липидов на функцию  $\beta$ -клеток ПЖ (рис. 12). Нарушения липидного метаболизма часто ассоциируются с так называемой «липидной триадой»: повышение уровня ЛПОНП или ТГ, атерогенных ЛПНП и снижение ЛПВП. Данная триада сочетается как с атеросклерозом, ИБС, так и с оксидативным стрессом. Липотоксичность также ассоциируется с ИР, МС и СД 2-го типа. Чрезмерная продукция токсических метаболитов приводит к развитию ИР, кардиоваскулярных заболеваний и СД 2-го типа вследствие клеточной дисфункции, которая со временем переходит в запрограммированную клеточную гибель (липоапоптоз), нарушение метаболизма глюкозы.

Характерным вариантом поражения ПЖ при ожирении является ее стеатоз.

**Рисунок 12. Патогенез МС и роль липотоксичности в его развитии (по Ивашкину В.Т. с соавт., 2010 [10]).** СЖК и другие продукты жировой ткани способствуют развитию ИР, которая манифестирует гипергликемией, гиперинсулинемией, экспансией жира в мышцы, печень, ПЖ, воспалением сосудистой стенки и отложением липидов в ней.



## Заболевания органов пищеварения

**Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).** НАЖБП четко ассоциирована с ожирением, ИР, АГ и дислипидемией и в настоящее время рассматривается как печеночная манифестация МС.

НАЖБП и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) строго ассоциируются с наличием и степенью ожирения. Среди больных выраженным ожирением и ИМТ более 35, у которых применялись различные методы бариатрической хирургии, распространенность



НАЖБП и НАСГ составила 91% и 37% соответственно. По результатам патанатомических секций, НАСГ обнаруживался у 3% умерших без ожирения, 19% пациентов с ожирением и 50% пациентов с морбидным ожирением [19].

При ожирении и прогрессирующей ИР значительно возрастает интенсивность липолиза в жировой ткани с последующим избыточным поступлением большого количества СЖК в печень, в результате развивается стеатоз, что традиционно рассматривается как «первый удар» [2, 29, 90]. Вследствие происходящих дистрофических изменений в гепатоците резко возрастает его восприимчивость ко «второму удару» [104]. В процессе окисления большого количества постоянно поступающих в печень СЖК происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования [111] с образованием активных форм кислорода, способных индуцировать перекисное окисление липидов и активировать экспрессию провоспалительных цитокинов с последующим развитием некроза и фиброза печени, что в целом принято понимать как «второй удар». Именно в ходе «второго удара» происходит трансформация стеатоза в стеатогепатит [2, 3, 15].

*Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и холестероз желчного пузыря (ЖП).* В двух третях случаев ожирение ассоциируется с патологией желчных путей: преимущественно с ЖКБ, а также с холестерозом ЖП. Это связано как с повышением литогенности желчи при наличии гиперхолестеринемии, так и с гиподинамией, потреблением жирной пищи.

*Моторные нарушения пищеварительного тракта при ожирении.* Ожирение может быть связано с изменениями моторики желудочно-кишечного тракта [118]. Так, при ожирении и избыточной массе тела наблюдается увеличение скорости эвакуации из желудка [101, 120]. Патологический круг метаболических нарушений поддерживает гормональный дисбаланс, провоцируя чувство голода у больных с ожирением.

Получены сведения об изменении моторики тонкой кишки у пациентов с метаболическими нарушениями, в частности при ожирении, способствующими прогрессированию этой патологии и ее последствий.

*Ожирение и функциональные заболевания органов пищеварения.* Данные эпидемиологических исследований наглядно демонстрируют связь ожирения с хроническими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, в том числе и функционального характера, например с синдромом раздраженного кишечника, функциональной диспепсией и функциональной абдоминальной болью [16, 36, 47, 79, 97, 106].

Очевидна связь ожирения, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [115] и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [43, 61, 77], особенно ее эрозивной формы [117], и, соответственно, таких последствий, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода [42, 119].

*Заболевания пищевода.* Во многих эпидемиологических исследованиях показана положительная корреляционная связь между ожирением и ГЭРБ. Высокий ИМТ ассоциируется с повышением риска ГЭРБ.

Существует мнение, что у пациентов с ожирением повышена предрасположенность к возникновению диафрагмальных грыж и механическому повреждению гастроэзофагеального соединения, что возникает на фоне увеличения интрагастрального давления и повышенного градиента давления между желудком и пищеводом, а также вследствие растяжения проксимального отдела желудка. При ожирении частота постпрандиальных спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера увеличивается даже при отсутствии диафрагмальных грыж, неэрозивной ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита. Это подтверждает данные о том, что ожирение следует считать важным фактором риска ГЭРБ и пищевода Барретта (см. выше) [19].

*Заболевания кишечника* развиваются у большинства больных как с ожирением, так и с ожирением в составе МС.

*Ожирение и запор.* Связь метаболических заболеваний и хронических запоров не является абсолютной, но эпидемиологические и патогенетические связи между ними прослеживаются. В развитии обоих состояний имеют значение особенности рациона питания (особенно дефицит пищевых волокон (ПВ)), дисбиоз кишечника, гиподинамия [16]. При ожирении часто обнаружива-

ется ассоциация с функциональным запором (21%) [107], а ожирение регистрируется у 60% пациентов с функциональным запором, диагностированным согласно Римским критериям III (n=18180) [80]. В детской популяции хронический запор при ожирении встречается у 21% детей и только у 8,8% при нормальной массе тела [107].

Учитывая результаты крупных исследований (n=9373), доказывающих связь хронических запоров с низким потреблением ПВ [46], можно полагать, что у части больных с хроническим запором привычный дефицит ПВ в рационе питания может определять и увеличение массы тела (за счет приоритетного употребления более калорийной пищи), и метаболически ассоциированную патологию печени за счет целого ряда механизмов [15].

### **Ожирение и дисбиоз кишечника**

*Ожирение, НАЖБП и дисбиоз.* Выделяют ряд механизмов влияния кишечной микрофлоры на развитие ожирения: избыточная микробная ферментация компонентов химуса, в результате которой в тонкой кишке всасывается больше нутриентов, что и способствует увеличению массы тела; воздействие активных микробных метаболитов на гены, регулирующие расход и аккумуляцию энергии [12].

Кроме того, синдром избыточного бактериального роста (СИБР) участвует в нарушении моторики тонкой кишки при ожирении и в патогенезе НАСГ. На животной модели было показано, что при НАСГ персистенция СИБР способствует замедлению перистальтики тонкой кишки, тем самым благоприятствуя проникновению токсинов через стенку кишки и развитию эндотоксемии [116]. Интересно, что наличие СИБР у больных СД 2-го типа также приводит к снижению моторики тонкой кишки [81]. Таким образом, можно думать об одном из «кругов патогенеза» сочетанной патологии печени и кишечника, поскольку нормальная микрофлора кишечника достаточно чувствительна к средовым факторам; изменение моторной активности может быть пусковым фактором для развития дисбиотических процессов, то есть СИБР [13].

Следует учитывать, что СИБР, потенцируя процесс эндотоксемии, усиливает оксидативный стресс, приводящий к трансформации сте-

атоза печени в стеатогепатит. Важным моментом при этом является активация Toll-подобных рецепторов кишечника, что может оказывать также существенное влияние на развитие и функциональных заболеваний кишечника, включая хронический запор [16].

В Римском консенсусе IV значительная роль в патогенезе синдрома раздраженного кишечника отводится СИБР [20].

Высокое усвоение жиров коррелирует с увеличением грам-отрицательного / грам-положительного бактериального коэффициента [22, 40].

*Кишечная микробиота и дислипидемия.* Кишечные бактерии принимают значительное участие в липидном обмене [22].

Микробиота активно влияет на метаболизм ХС. В экспериментах установлены два механизма удаления бифидобактериями ХС: путем ассимиляции и преципитации. При этом удаление ХС метаболитами лактобацилл связано только с преципитацией ХС [78]. Полагают, что удаление ХС из среды культивирования бифидобактериями и лактобациллами не связано с поглощением ХС, а является результатом деконъюгации его желчных солей [62].

Еще один возможный механизм влияния кишечной микробиоты на метаболизм липидов состоит в следующем. Пробиотические бактерии ферментируют поступающие с пищей неусваиваемые углеводы с образованием в толстой кишке короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и их солей (ацетат, бутират, пропионат), которые, в свою очередь, служат причиной снижения системного уровня липидов крови путем ингибирования синтеза ХС в печени и/или перераспределения ХС из плазмы в печень [1].

Следовательно, применение про- и пребиотиков с целью влияния на метаболизм ХС и желчных кислот (ЖК) патогенетически обоснованно. Показана возможность коррекции нарушенной микроэкологии кишечника со снижением уровня ХС ЛПНП при использовании гидрофильных волокон из внешней оболочки семян подорожника (препарат Мукофальк) в комбинации с симвастатином [73].

## **Ожирение и заболевания других органов и систем**

Ожирение, как самостоятельно, так и в составе МС, ассоциируется также с бронхиальной астмой, синдромом обструктивного апноэ во сне. У пациентов с ожирением повышен риск онкологических заболеваний, в частности рака яичников, ПЖ, колоректального рака, аденокарциномы пищевода.

Ожирение может сопровождаться остеоартрозом, остеопорозом, подагрой, нарушением репродуктивной функции, снижением функции почек, нарушениями психики (чаще депрессией).

## **ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ**

### **Мотивация**

*Милочка, если хотите  
похудеть – ешьте голой  
и перед зеркалом.*

Фаина Раневская

Прежде всего врачу вместе с пациентом важно найти мотивацию для похудения. Легче в этом отношении убедить женщин, особенно молодых. 10 наиболее эффективных мотиваций, которые заставят похудеть женщину:

#### **1. Я стану более привлекательной.**

Мечта девушек с избыточным весом. Лишние килограммы мешают в полной мере ощутить свою женскую привлекательность. Отсюда – комплексы, попытка спрятать себя под неяркими и неинтересными одеждами.

#### **2. Я почувствую себя более сексуальной.**

Лишние килограммы убивают в полненьких девушках сексуальность. Процесс похудения не просто вернет стройную талию, но и вдохновит на покупку нового сексуального белья, которое они раньше себе не могли позволить.

### **3. Я смогу носить одежду для стройняшек.**

Мечта многих полных девушек.

### **4. Я перестану прятаться в тень на корпоративных праздниках.**

Лишний вес делает девушек менее активными на праздниках, т. к. на фоне стройных коллег они опасаются выглядеть толстухами.

### **5. Я буду нравиться мужчинам.**

Эта мотивация несет в себе мощный заряд стимула к похуданию.

### **6. Я стану более уверенной в себе.**

Стройная фигура, горделивая осанка и высоко поднятая голова действительно могут повысить собственную самооценку. Это будет хорошей наградой.

### **7. Я смогу найти более высокооплачиваемую работу.**

Менеджеры по персоналу чаще всего критично смотрят на будущих сотрудниц. Поэтому избавиться от лишних килограммов надо обязательно, чтобы получить интересную работу с достойной заработной платой.

### **8. Я стану чувствовать себя увереннее на пляже.**

Нужно брать под контроль вес, чтобы в качестве награды получить осиную талию и фигуру, которую можно побаловать даже смелым бикини.

### **9. И пусть другие женщины мне завидуют.**

Прекрасная мотивация. Хочется сбросить вес и обязательно так, чтобы коллеги и знакомые, которые пока еще мучаются лишними килограммами, обязательно бы позавидовали.

### **10. Чтобы любимый мужчина мной восхищался.**

У пациентов среднего и старшего возраста важно акцентировать возможность развития сопутствующих заболеваний (см. выше).

Когда решение о лечении ожирения сформировалось, то прежде всего необходимо приступить к модификации питания и увеличению физической активности (рис. 13).

**Рисунок 13. Пирамида лечения ожирения**



### **Диетотерапия**

*Стоит дать слово,  
что не будешь чего-нибудь  
делать, то непременно  
этого захочется.*

Марк Твен

Достижение идеальной массы тела для пациентов с ожирением в подавляющей части случаев нереально. Уменьшение массы тела на 10-15% от исходной уже дает выраженный терапевтический

эффект за счет снижения объема висцерального жира и ИР. Такое похудание возможно приблизительно за 6-12 месяцев [9].

Прежде чем говорить о качественном составе разнообразных диет, укажем на необходимость соблюдения некоторых правил пищевого поведения (табл. 1).

**Таблица 1. Пищевое поведение при снижении массы тела (по Ивашкину В.Т. с соавт., 2011 [9])**

Ограничение размера порций. Отказаться от больших порций во время приема пищи вне дома
Регулярное питание в одно и то же время: 3 основных приема пищи и не более 2 «перекусов»
Ограничение насыщенных жиров
Увеличение потребления фруктов и овощей: минимум 5 порций* в день. Цель: 7-9 порций
Увеличение потребления клетчатки: 2-3 порции цельнозерновых в день
Ограничение сладких напитков. Пить воду и обезжиренное (или однопроцентное) молоко

Примечание. \*1 порция = 100 г продукта в готовом виде (100 г фруктов или овощей в сыром, жареном или отварном виде). Например: 1 яблоко, 1 помидор или 100 г (1 чашка) отварной брокколи или тушеной капусты.

Для похудения предложено множество диет: низкокалорийная низкожировая, диета с использованием заменителей, низкоуглеводные диеты (например, диета Аткинса), диеты с низким углеводным индексом, диета по Монтиньяку, средиземноморская, азиатская диеты, диеты «Зона», Перрикона, Орниша, Конли, арктическая, макробиотическая, диеты «Необработанная пища», «Следящие за весом» и многие другие (табл. 2). Их принцип изложен в таблице 3 и в специальных руководствах [19, 24].



**Таблица 2. Основные диеты для снижения веса и их состав**

Диета	Углеводы, %	Белки, %	Жиры, %	Насыщенные жирные кислоты, %	Мононенасыщенные жирные кислоты, %	Полиненасыщенные жирные кислоты, %	Холестерин, мг/день	ПВ, г/день
Американская диетическая ассоциация	55-65	15	20-30	<10	–	–	<300	20-30
Американская кардиологическая ассоциация	55-65	15	25-35	7-10	–	–	<300	25
Национальная образовательная программа США по холестерину	55-65	15	30	<10	20	10	<300	20-30
Диета изменения стиля жизни (TLC)	55-65	15	25-35	<7	20	10	<200	20-30
Диета при гипертонии (DASH)	55-65	15	25-35	<7	–	–	–	20-30
Американская диабетическая ассоциация	55-65	15	20-30	<7	–	–	<300	20-30
Средиземноморская диета	55-65	15	30	<10	15	5	200	20
Диета Weight Watchers	55-65	15	20-30	<10	–	–	<300	20-30

**Таблица 3. Краткая характеристика наиболее популярных диет (по Передерию В.Г. с соавт., 2013 [19])**

Диета	Основная идея	Практические советы
Доктора Р. Аткинса*	Метаболизм человека устроен так, что первыми перерабатываются углеводы, содержащиеся в пище. Поэтому, чтобы похудеть, необходимо сократить потребление продуктов, содержащих углеводы. В результате организм будет «сжигать» жир.	Отказаться от сахара и продуктов, содержащих большое количество углеводов (сладости, мучные изделия, картофель, сладкие фрукты и пр.). На 1-м этапе допускается употребление не более 20 г углеводов в день.
Доктора М. Монтиньяка	Умеренно низкокалорийный рацион с элементами раздельного питания и жестким ограничением по ряду продуктов и некоторых их сочетаний. Метод включает две фазы: 1-я – очищение организма и снижение массы тела, 2-я – поддержание достигнутого результата.	Основные компоненты пищи – жиры и особенно углеводы – делятся на «плохие» и «хорошие». Соответственно, полностью исключив из рациона «плохие» продукты, можно добиться серьезного снижения массы тела, а также неплохо «почистить» организм. В этом – суть 1-й фазы похудения. Во 2-й фазе можно позволить себе некоторые послабления (но не очень большие) в отношении «плохих» продуктов.
«Зона»	Необходимо сбалансированное питание: 40% углеводов, 30% жиров и 30% белков.	Полный отказ от продуктов, содержащих кофеин и иные возбуждающие вещества (чай, кофе, кока и т. д.) и искусственные подсластители. Применяется система «блоков»: за один прием пищи можно съесть определенное количество жиров, белков и углеводов.
Доктора Н. Перриконе**	Вес можно сбросить, если не потреблять «плохой» белок (содержится в мясе и яйцах) и потреблять «правильный» (содержащийся в основном в рыбе).	Отказ от риса, макаронных изделий, хлеба, обработанного сахара, картофеля и сока. Кроме того, требуется потребление антиоксидантов (черника, дыня, зеленый салат), орехов и оливкового масла.
«Жизненный выбор» доктора Д. Орниша	Антитеза диете Аткинса. Ограничивается потребление жиров, зато приветствуется употребление фруктов, овощей, бобовых, соевых продуктов, хлебобулочных изделий, изготовленных из цельного зерна, и т. д.	Сокращение потребления мяса, сахара, алкоголя и продуктов с высоким содержанием жира.
«Следящие за весом»***	Необходимо потреблять в день определенное количество калорий, жира и клетчатки.	Отказ от регулярного пятиразового приема пищи и больших порций. Можно есть все, что хочется, но в определенных количествах.

Макробиотическая диета****	Есть только тогда, когда голоден. Тщательно пережевывать пищу. Ежедневный рацион должен быть разделен следующим образом: 10% жидкого супа, 30% овощей, 10% бобов и/или морской капусты, 50% – изделия из цельного зерна. Допускается прием морепродуктов, фруктов и орехов.	Отказаться от мяса, молочных продуктов, продуктов, содержащих пищевые добавки, кофеин, а также от электрических кухонных приборов и микроволновых печей. Приветствуются медитация, занятия гимнастикой цигун и т. д.
«Необработанная пища»	Речь идет о пользе сыроедения. В процессе приготовления еды продукты теряют свои ценные свойства. В частности, разрушаются энзимы, необходимые для переработки пищи, и организм вынужден использовать свои собственные энзимы. Это вызывает преждевременную старость и приводит к истощению жизненных сил.	Отказ от блюд, приготовление которых связано со значительным долговременным нагреванием продуктов.
Арктическая диета*****	У северных народов очень низкий уровень смертности в результате осложнений ожирения – сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, атеросклероза, так как они употребляют много жирной рыбы.	Надо есть много рыбы, такой как лосось, скумбрия, сельдь, богатых жирными кислотами типа омега-3.

Примечания: \* Считается, что Р. Аткинс умер из-за проблем со здоровьем, вызванных применением собственных диетических рекомендаций; \*\* Автор диеты дерматолог, поэтому его диета «особенно благотворно» влияет на кожу женщин; \*\*\* Организация «Следящие за весом» создана в США более 40 лет назад; \*\*\*\* Основана на традиционных восточных системах оздоровления (японский врач Мичио Куши) по наставлениям философа Джорджа Озавы; \*\*\*\*\* Чаще используется в качестве «пищевоего компонента» курса криодинамики.

## **Как облегчить и оптимизировать соблюдение диеты**

*Я заметила, что если не кушать хлеб, сахар, жирное мясо, не пить пиво с рыбкой – морда становится меньше, но грустнее.*

Фаина Раневская

Как же облегчить переносимость диетотерапии и тем самым улучшить комплаенс? Это очень важно для достижения результата.

Уверенно можно сказать, что мы можем облегчить некоторый дискомфорт при соблюдении диеты с помощью препарата Мукофальк.

Рассмотрим возможности препарата Мукофальк в лечении ожирения и коморбидной патологии (рис. 14).

**Рисунок 14. Многоцелевая терапия Мукофальком**



Мукофальк является препаратом растительного происхождения, состоящим из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овальный, подорожник индийский) (рис. 15). Семена *Plantago ovata* отличаются от семян других видов подорожника, имеющих темно-бурый цвет, своей окраской – они телесно-розового оттенка с пурпурной полоской в рубчике. В отличие от других видов подорожника, подорожник овальный произрастает в засушливых районах Средиземного моря, Индии и Пакистана, поэтому именно

данный вид подорожника содержит максимальную концентрацию слизи, которые предохраняют семена растения от высыхания, играют роль запасных веществ, а также способствуют распространению и закреплению семян в почве (рис. 16). Слизь сконцентрирована в основном в оболочке семян, которая и используется в качестве лекарственного препарата. Семена быстро и сильно ослизняются, на чем основано их медицинское применение (рис. 17). Таким образом, высокое содержание слизи в составе семян подорожника овального позволяет отнести его к группе мягких ПВ, что имеет принципиальное значение при назначении препарата при ряде заболеваний, когда, например, использование грубых ПВ не рекомендуется или противопоказано.

**Рисунок 15. Подорожник овальный (*Plantago ovata*)**



**Рисунок 16. Псиллиум (*psyllium*) – оболочка семян подорожника овального (*Plantago ovata*)**



**Рисунок 17. При разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых ПВ, образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая в том числе обволакивающее и противовоспалительное действия на слизистую оболочку кишечника**

Гель-образующая фракция:  
формирование гидроколлоидного матрикса



ПВ Мукофалька состоят из трех фракций [69], каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных видах нарушения функций кишечника (табл. 4).

Фракция А (30%) – фракция, растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем), обеспечивает нормализующее моторику действие.

Гель-формирующая фракция В (55%) (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозосодержащими боковыми цепями) представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и ЖК (уровня ХС); обеспечивает также «смазывание» стула при запоре; при диарее способствует закрепляющему действию за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов.

Фракция С (15%) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция, которая способствует замедлению эвакуации из желудка (более раннее развитие чувства насыщения, что имеет значение в лечении ожирения) и обладает пре-

биотическим действием (эта фракция является субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника и распадается до КЦЖК). Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимуляцией роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием КЦЖК, в основном ацетата, пропионата и бутирата, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки. КЦЖК играют важную роль в физиологических процессах кишечника, стимулируя нормальную пролиферацию кишечного эпителия, образование слизи и усиливая микроциркуляцию в слизистой оболочке.

**Таблица 4. Основные эффекты различных фракций псиллиума**

Фракция псиллиума	Механизм действия	Клинический эффект
<b>I. Неферментируемая фракция</b>	<b>Нормализация моторики кишечника</b>	<b>Слабительное действие</b>
<b>II. Гель-формирующая фракция</b> Высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый	<b>Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины</b>	<b>Антидиарейное действие</b> <b>Гиполипидемическое действие</b> <b>Слабительное действие</b> <b>Противовоспалительное действие</b>
<b>III. Быстроферментируемая кишечными бактериями фракция</b>	<b>Рост бифидо- и лактобактерий</b>	<b>Пребиотическое действие</b> <b>Противовоспалительное действие</b>

Чрезвычайно важно, что КЦЖК оказывают прямой противовоспалительный эффект. Они не только позитивно влияют на функциональное состояние кишечного эпителия, регулируя пролиферацию и дифференциацию клеток, но и оказывают модулирующее воздействие на общий и местный иммунитет, имеют десенсибилизирующие свойства [88, 89, 105].

Таким образом, Мукофальк обладает комплексным механизмом действия на кишечник и весь организм. За счет сочетания разных типов ПВ Мукофальк обладает разнообразными терапевтическими эффектами (рис. 18).

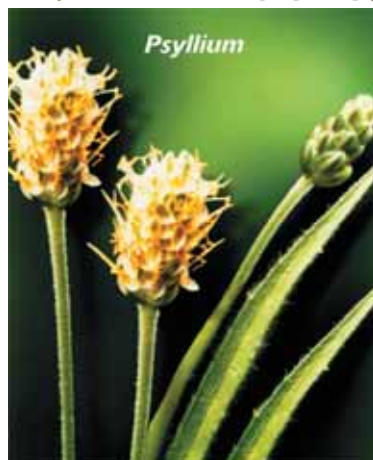
**Рисунок 18. Основные терапевтические эффекты Мукофалька (псиллиума)**



На рисунке 19 подробно представлены эффекты гель-формирующей фракции псиллиума. Гель-формирующая фракция не только позволяет отнести псиллиум к группе мягких ПВ, в которую входят слизи и камеди, но именно эта фракция ответственна за наибольшее число клинических эффектов Мукофалька (табл. 4). При разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых ПВ, за счет гель-формирующей фракции образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая в том числе и противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника. Поэтому применение псиллиума показано как раз в тех случаях, когда использование грубых ПВ не рекомендуется или противопоказано из-за их раздражающего действия. Также гель-формирующая фракция ответственна за слабительное, антидиарейное, гиполипидемическое действия препарата Мукофальк.



## Рисунок 19. Гель-формирующая фракция: основные эффекты



- Обволакивающее, цитопротективное и противовоспалительное действие на эпителиальные клетки кишечника
- Связывание излишков воды
- Адсорбция токсинов и канцерогенов
- Связывание желчных кислот → усиление желчеобразования и желчевыделения → снижение уровня холестерина и липидов
- Усиление бактерицидного действия желчи при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке
- Матрикс для ферментов поджелудочной железы → улучшение пищеварения

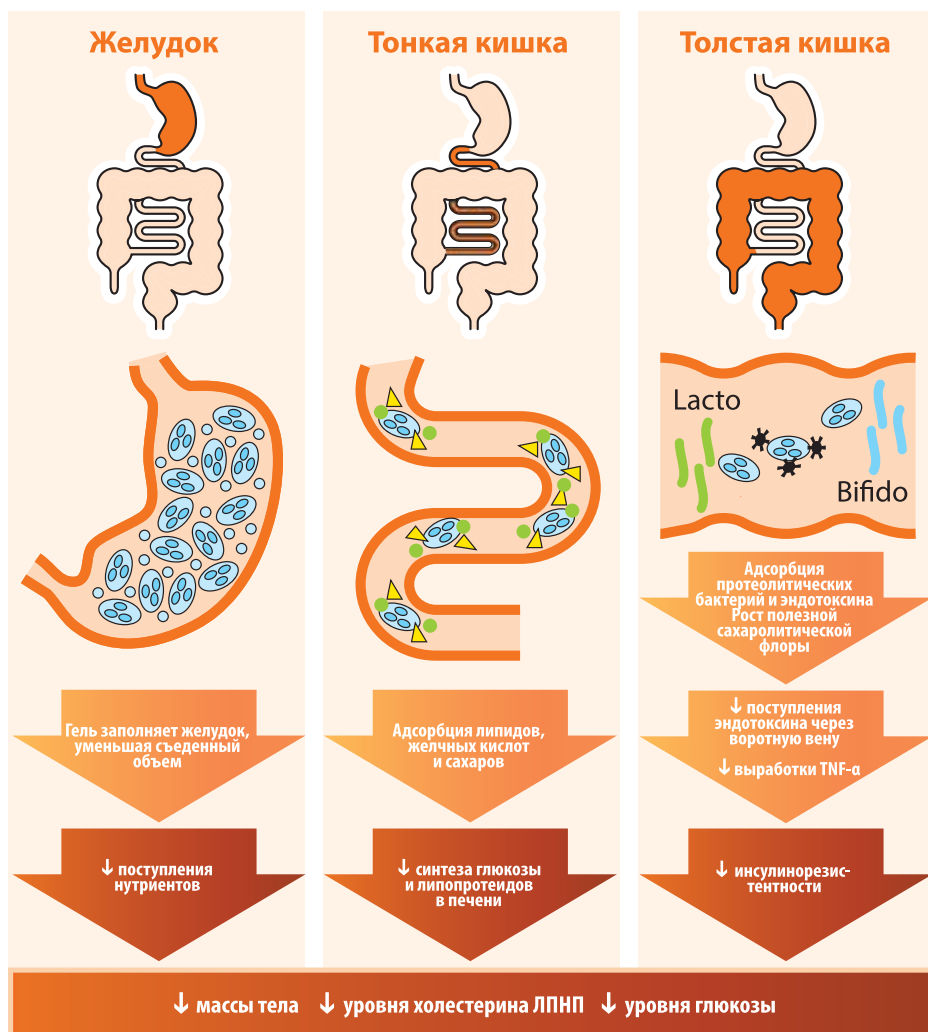
Патогенетическое обоснование эффективности многоцелевого лечения Мукофальком ожирения и ассоциированной патологии представлено на рисунке 20.

В таблице 2 приведены основные диеты и соотношения в них белков, углеводов, жиров с разделением на разные фракции. Видно, что по составу основных компонентов питания диеты очень похожи, разница только в рекомендуемых количествах пищевого ХС, моно- и полиненасыщенных жирных кислот. Однако все диеты рекомендуют прием большого количества ПВ (20-30 г в сутки), поскольку, по данным многочисленных исследований, дефицит в питании ПВ значительно повышает риск развития ожирения. Возникают естественные вопросы: какую из диет выбрать и существует ли самая эффективная диета? Ответ на данные вопросы требует рассмотрения современных научно обоснованных диетических подходов к лечению ожирения с учетом последних клинических исследований в данной области.

В исследовании Sacks F.M. et al., 2009 [85], сравнивалась эффективность четырех диет с разным соотношением основных макро-нутриентов. В исследование вошли 811 пациентов с ожирением, каждый из которых следовал одной из четырех диет. Процент энергии, получаемый соответственно от жиров, белков и углеводов для четырех диет, был следующим: 20, 15 и 65%; 20, 25 и 55%; 40, 15 и 45%; 40, 25 и 35%. То есть доля основных макро-нутриентов

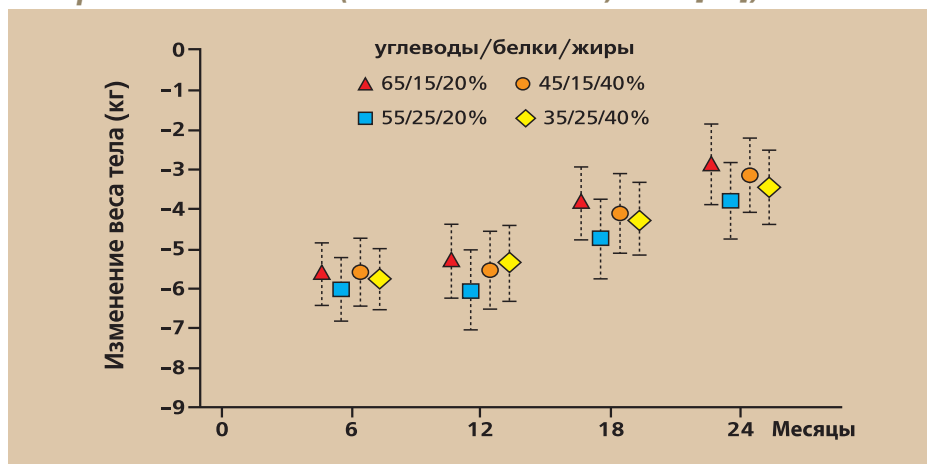
в рационе варьировала значительно: для жиров – от 20 до 40%, для углеводов – от 35 до 65%. При этом диета рассчитывалась таким образом, чтобы участники исследования потребляли меньше на 750 ккал в день от индивидуального уровня затрат энергии. Общая длительность исследования составила два года.

**Рисунок 20. Механизмы влияния псиллиума на метаболические процессы**



Результаты исследования (рис. 21) показали, что через 6 месяцев снижение массы тела на всех диетах составило в среднем 6 кг. Через год пациенты стали демонстрировать обратный набор веса, что является характерной чертой при длительном следовании диетическим рекомендациям. Через два года среднее снижение массы тела составило 4 кг, хотя снижение веса у 14-15% пациентов составило 10% от первоначального. Принципиальным результатом исследования явилось отсутствие статистически достоверной разницы в эффективности той или иной диеты.

**Рисунок 21. Состав диеты не влияет на степень снижения массы тела, эффект зависит только от общего снижения калорийности диеты (no Sacks F.M. et al., 2009 [85])**



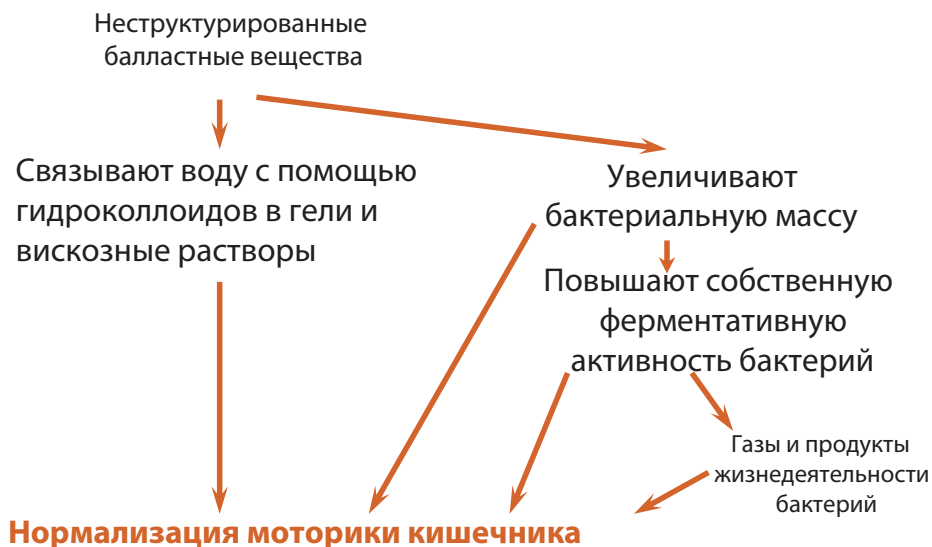
Таким образом, было доказано, что эффект снижения массы тела зависит только от общего уменьшения калорийности диеты, состав диеты не влияет на степень снижения веса тела. Поскольку все диеты одинаково эффективны независимо от их состава и главное – это снижение общей калорийности, то вопрос эффективности диеты, по сути, сводится к вопросу ее переносимости, учитывая, что придерживаться диетических рекомендаций нужно длительно, порой в течение нескольких лет. Поэтому основная проблема, снижающая эффективность диет, – обычно низкая приверженность к ним. В этом как раз и заключается основной вопрос, на который необходимо дать

ответ в виде практических рекомендаций, поскольку самой эффективной будет та диета, которой пациент сможет придерживаться длительно.

С одной стороны, при существующем многообразии диет пациент может выбрать диету, наиболее ему подходящую с учетом личных предпочтений и пищевых привычек и, соответственно, характеризующуюся лучшей индивидуальной переносимостью. С другой стороны, возникает вопрос, существуют ли какие-либо универсальные подходы к улучшению переносимости диет. Надо отметить, что в последнее время как раз наметилось смещение фокуса от роли соотношения нутриентов пищи и функциональных ингредиентов в сторону целостной диеты и пищевого поведения.

Из физиологии пищеварительной системы хорошо известно, что чувство насыщения во многом зависит от степени растяжения и скорости опорожнения желудка. Установлено, что человек более ориентирован на потребление постоянного весового и объемного количества пищи, чем склонен придерживаться определенного суточного потребления калорий. Таким образом, построение диеты на достаточных по объему и, соответственно, удовлетворяющих пациента порциях пищи, но с меньшим содержанием калорий, способно повысить длительную переносимость такой диеты. Известно, что в 1 г жира содержится 9 ккал, в 1 г белков и углеводов – по 4 ккал, в 1 г ПВ – 1,5-2,5 ккал, вода не содержит калорий. Упоминание воды не является случайным, поскольку в пище с высоким содержанием воды энергетическая емкость значительно снижена, и в ряде последних клинических исследований как раз оценивалась эффективность и переносимость диет, содержащих продукты с высоким содержанием воды (в первую очередь овощи и фрукты), при ожирении. Отметим, что один из механизмов действия Мукофалька как раз и состоит в связывании воды с помощью гидроколлоидов в гели и вязкие растворы (рис. 22), а его калорийность значительно ниже калорийности овощей и фруктов (табл. 5).

## Рисунок 22. Механизм действия Мукофалька



На рисунке 23 представлены результаты исследования Ello-Martin J.A. et al., 2007 [52], где у женщин с ожирением сравнивалась эффективность двух диетических режимов. Одна группа получала совет ограничить потребление жирной пищи (RF), тогда как вторая – уменьшить потребление жирной пищи и одновременно увеличить потребление пищи с высоким содержанием воды за счет овощей и фруктов (RF+FV). Во второй группе пациентки потребляли пищу с меньшей энергетической плотностью. В результате, хотя обе группы показали достоверное снижение массы тела ( $p < 0,0001$ ), вторая группа (RF+FV) продемонстрировала более выраженное и статистически значимое снижение веса тела, чем первая группа ( $6,4 \pm 0,9$  кг versus  $7,9 \pm 0,9$  кг,  $p = 0,002$ ). Пациентки второй группы (RF+FV) также сообщали о менее выраженном чувстве голода, чем в первой группе ( $p = 0,003$ ).

Большое клиническое исследование под названием PREMIER [65], в котором приняло участие 658 человек, оценивало влияние энергетической емкости диеты на массу тела. Исследование проводилось в течение 6 месяцев. Пациенты с предрасположенностью к гипертензии и пациенты с АГ и избыточной массой тела были случайным образом рандомизированы в одну из трех групп: первая группа получала стандартные рекомендации для пациен-

**Таблица 5. Содержание пищевых волокон в некоторых продуктах и их калорийность**

ПРОДУКТЫ	
ОВОЩИ	
	Капуста белокочанная
	Редис
	Морковь
	Томаты
	Картофель
	Баклажаны
	Кабачки
Грибы свежие	
ЯГОДЫ И ФРУКТЫ	
	Яблоки
	Груши
	Мандарин
	Слива
	Курага
	Арбуз
	Дыня
	Апельсин
	Виноград
Абрикос	
КРУПЫ, ХЛЕБ И МАКАРОННЫЕ ИЗДЕЛИЯ	
	Крупа гречневая
	Крупа овсяная (геркулес)
	Рис белый шлифованный
	Хлеб ржаной
	Хлеб пшеничный
	Макароны из твердой пшеницы
Псиллиум (Мукофальк)	



**Прием 3 пакетов (10 г) препарата  
восполнить треть необходимого  
волокон без увеличения**

Содержание ПВ, г/100 г	Калорийность, ккал/100 г	Сколько продукта надо употребить, чтобы получить 10 г ПВ, г	Сколько калорий будет получено при употреблении 10 г ПВ в продукте, ккал
2,8	28	357	100
1,6	20	625	125
2,8	33	357	118
1,2	19	833	158
1,8	83	556	461
1,3	24	769	185
0,3	27	3 333	900
2,0	25	500	125
2,4	46	417	192
3,1	42	323	135
1,8	38	556	211
1,4	43	714	307
7,3	272	137	373
0,5	38	2 000	760
0,9	36	1 111	400
2,5	38	400	152
3,9	69	256	177
2,0	46	500	230
1,9	330	526	1 737
2,7	305	370	1 130
0,3	335	3 333	11 167
1,1	223	909	2 027
0,2	284	5 000	14 200
1,8	337	556	1 872
100	10	10	1

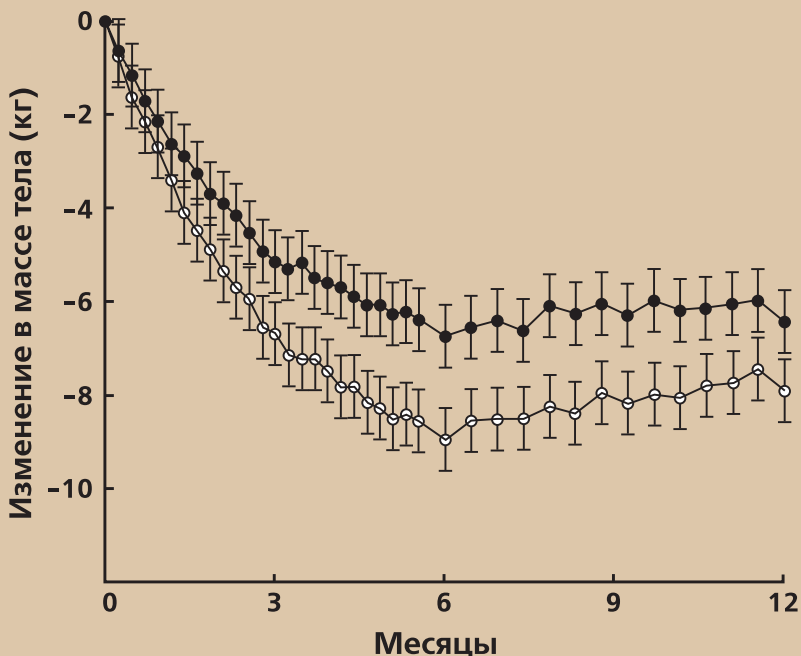
ата Мукофальк в день позволяет  
ого суточного объема пищевых  
ия калорийности пищи

Все о псиллиуме  
и пищевых  
волокнах на сайте

[www.mukofalk.ru](http://www.mukofalk.ru)

тов с АГ (снижение массы тела, уменьшение потребления соли, увеличение физической активности) и участвовала в 18 консультационных сессиях; вторая группа – стандартные рекомендации для пациентов с АГ и специальную диету при гипертензии (DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension), также участники этой группы участвовали в 18 консультационных сессиях; третья группа получила только одну консультацию по применению стандартных рекомендаций для пациентов с АГ. Каждый пациент вел пищевой дневник.

**Рисунок 23. Изменение массы тела в течение года у женщин с ожирением (по Ello-Martin J.A. et al., 2007 [52])**



- 71 женщина с ожирением, две группы
- одна группа (RF) получала совет ограничить потребление жирной пищи (●; n=36)
- вторая (RF+FV) – уменьшить потребление жирной пищи + увеличить потребление пищи с высоким содержанием воды за счет овощей и фруктов (○; n=35)

Каждая группа продемонстрировала значительное уменьшение потребления энергии, энергетической емкости пищи и снижение веса. Наиболее выраженное снижение потребления энер-



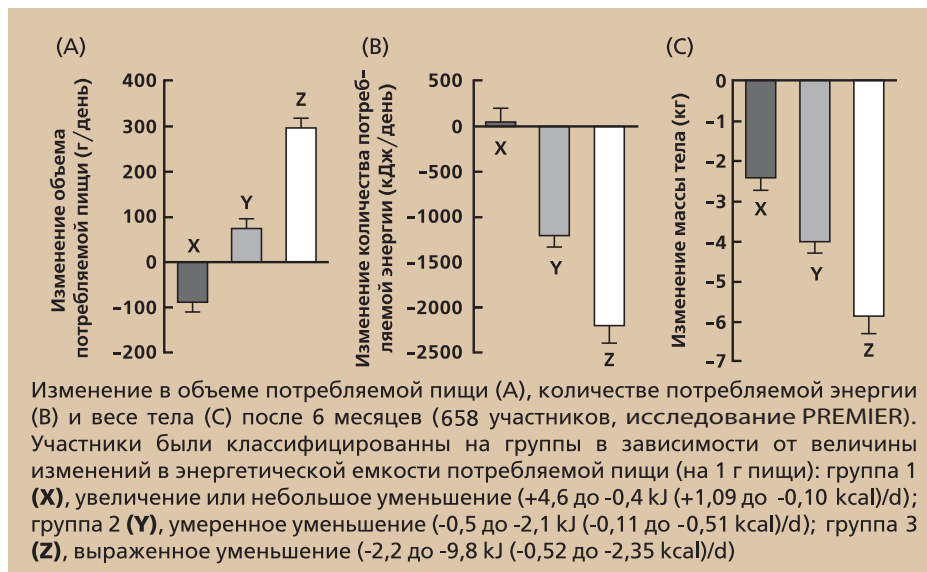
гии и веса тела было отмечено в первой и второй группах. Вторая группа (стандартные рекомендации и DASH) показала самое значительное снижение энергетической емкости пищи с одновременным увеличением объема потребляемой пищи.

Дополнительный анализ путем объединения всех групп с целью выявить взаимосвязь между энергетической емкостью пищи и уменьшением массы тела показал, что пациенты с наибольшим снижением энергетической емкости пищи (верхний тертиль – Z) достигли большего снижения массы тела (5,9 кг), чем пациенты в среднем (4,0 кг) и нижнем (2,4 кг) тертилях (рис. 24). Пациенты в верхнем (Z) и среднем (Y) тертилях увеличили объем потребляемой пищи на 300 и 80 г/день соответственно, но уменьшили потребление энергии на 500 и 250 ккал в день соответственно. Наоборот, в нижнем тертиле (X) наблюдалось уменьшение объема потребляемой пищи на 100 г в день с незначительным изменением в суточном потреблении энергии. Таким образом, участники, потреблявшие пищу с наименьшей энергетической емкостью, продемонстрировали наибольшее снижение потребления энергии и массы тела. Одновременно в этой группе наблюдалось увеличение объема потребляемой пищи, что повышало приверженность к данному типу диеты, поскольку достигался лучший контроль чувства голода. Кроме того, диета с наименьшей энергетической емкостью отличалась лучшим качеством: увеличилось потребление ПВ, минералов и витаминов (в первую очередь за счет потребления овощей и фруктов).

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

- увеличение в рационе количества пищи с высоким содержанием воды оказывает наибольшее влияние, при этом прием воды отдельно от пищи не оказывает эффекта, важна вода именно в составе пищи;
- вторым по значимости является уменьшение количества потребляемого жира;
- уменьшение количества простых сахаров и замена их на сложные углеводы является третьей линией в коррекции диеты.

**Рисунок 24. Влияние энергетической емкости пищи на объем потребляемой пищи (A), количество потребляемой энергии (B) и вес тела (C) (по Ledikwe J.H. et al., 2007 [65])**



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

Что касается пищи с высоким содержанием воды, то в первую очередь предполагается увеличение потребления овощей и фруктов, молочных продуктов. Однако наряду с пищевыми продуктами могут широко применяться и пищевые модификаторы, использование которых позволяет существенно улучшить переносимость диеты и/или оптимизировать порядок ее назначения. Пищевой модификатор помогает достичь чувства насыщения при меньшем потреблении калорий, то есть аналогичен по действию пище

с высоким содержанием воды. Не всегда пациент в силу ряда причин способен изменить свой рацион в нужной степени только за счет овощей и фруктов. Поэтому наряду с изменениями рациона в качестве дополнительных средств применяются пищевые модификаторы. При выборе пищевого модификатора необходимо руководствоваться правилом: меньшее содержание калорий при большем объеме. Однако, безусловно, важны и органолептические свойства пищевого модификатора, и удобство приема.

Мукофальк в данном случае является оптимальным ПВ для использования в качестве пищевого модификатора в программах снижения веса в первую очередь за счет высокой водосвязывающей способности (одна доза Мукофалька (1 пакетик-саше) связывает 150 мл воды) (рис. 25).

**Рисунок 25. Псиллиум – оптимальное пищевое волокно для использования в качестве пищевого модификатора в программах снижения веса**

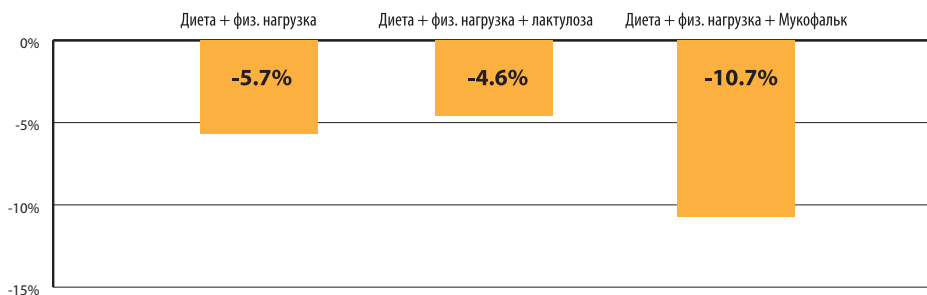


Доказано, что псиллиум при ожирении действует комплексно: благодаря своей вязкости и гелеобразующим свойствам растворимые ПВ замедляют транзит по пищеварительному каналу, удлиняют состояние насыщения, улучшают чувствительность тканей к инсулину и стабилизируют уровень глюкозы. Они также стимулируют продукцию анорексигенных пептидов (глюкагон-подобный

пептид, пептид YY и др.) в энтероцитах, что приводит к уменьшению приема пищи [109].

Эффективность Мукофалька в снижении массы тела подтверждена в клинике исследованиями российских авторов. Так, Маевская Е.А. с соавт., 2016 [17], продемонстрировали, что у пациентов с НАСГ и функциональным запором на фоне увеличения физической нагрузки и добавления к диете псиллиума отмечается более выраженное снижение массы тела (рис. 26).

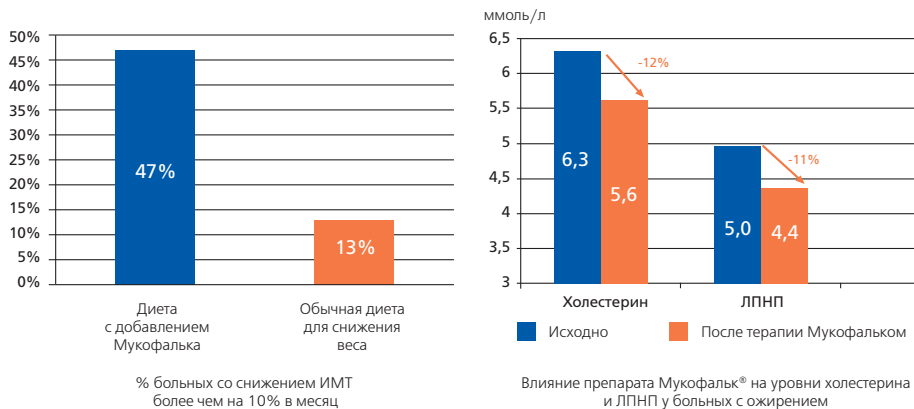
**Рисунок 26. Снижение массы тела от исходной в течение 6 мес. у пациентов с НАСГ и функциональными запорами (по Маевской Е.А. с соавт., 2016 [17])**



По данным НИИ диетологии и диетотерапии [6], включение препарата Мукофальк в лечение пациентов с ожирением улучшает эффект снижения избыточной массы тела. Кроме того, для диетотерапии с включением Мукофалька свойственен эффект снижения уровня ХС и его атерогенной фракции ЛПНП, если они исходно повышены (рис. 27).

**Схема применения препарата Мукофальк в составе диеты для снижения массы тела состоит в приеме 2-3 саше в день (6-10 г псиллиума в день). Псиллиум можно принимать длительно. Препарат рекомендуется принимать за 15-30 минут до приема пищи или во время еды, предпочтительно в виде геля (настоять раствор до образования желе), поскольку эффективность определяется комплексом воды, связанной с ПВ, и самими ПВ.**

**Рисунок 27. Включение препарата Мукофальк в терапию пациентов с ожирением улучшает эффект снижения избыточной массы тела, способствует снижению уровня ХС и его атерогенной фракции ЛПНП, если они исходно повышены (по Гинзбургу М.М., 2010 [6])**



## Физические нагрузки

*Умеренно и своевременно занимающийся физическими упражнениями человек не нуждается ни в каком лечении, направленном на устранение болезни.*

Авиценна

Важным компонентом лечения ожирения являются физические нагрузки. Они должны быть строго индивидуализированными, проводиться с учетом возраста, физических возможностей, наличия сопутствующей патологии. Кроме того, что физическая активность способствует потере веса, она улучшает состояние сердечно-сосудистой системы, особенно у людей, страдающих ожирением и сопутствующей патологией. Регулярные занятия аэробикой могут снизить уровень липидов, артериальное давление и риск развития остеопороза, а у пациентов с СД 2-го типа – улучшить чувствительность к инсулину, уменьшить абдоминальное ожирение и облегчить гликемический контроль. Больным

с умеренным ожирением показаны ходьба, плавание, теннис, гимнастика, водные процедуры. Повышение физической активности необходимо проводить постепенно: от 30 минут трижды в неделю до 45 минут 5 раз в неделю. Физическая активность, как и субкалорийное питание, должны соблюдаться постоянно [19].

Люди, страдающие ожирением, могут увеличить расход энергии двумя способами: с помощью программированной активности и повседневной активности.

Программированная активность, обычно называемая упражнениями, планируется и проводится за определенный промежуток времени (30-60 минут) с высоким уровнем интенсивности. Примерами такого вида активности являются бег трусцой, велосипедный спорт, плавание, упражнения под видео.

Повседневная активность требует увеличения активности в течение дня без конкретной интенсивности и продолжительности упражнений. Пациенты могут увеличить свою активность, паркуя машину дальше от работы или входа в торговые центры, поднимаясь по лестницам, а не на лифте или эскалаторе, выходя из автобуса на три остановки раньше и проходя пешком оставшийся отрезок пути, и т. п. Результаты исследований показывают, что повседневная активность является идеальным вариантом для тех пациентов, которые не желают заниматься упражнениями [19].

### ***Медикаментозная терапия***

Медикаментозная терапия применяется при недостаточной эффективности диеты и физических нагрузок. Определенную эффективность продемонстрировали: орлистат – ингибитор липазы в пищеварительном тракте; сибутрамин – центральный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина; препараты, снижающие потребление пищи (фепранон, дезопимон, Теронак); при наличии депрессии – бупропион, флуоксетин. Назначают комбинированный препарат Редуксин, который уменьшает поступление энергии и увеличивает ее расход, ускоряя процессы метаболизма.

При неэффективности всех указанных выше мероприятий, психотерапии проводят бариатрические оперативные вмешательства.

## ЛЕЧЕНИЕ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Преимущество Мукофалька состоит не только в облегчении переносимости диетотерапии, но и в терапевтическом влиянии на коморбидную патологию: гипер- и дислипидемию, СД, НАЖБП, запоры, дисбиоз кишечника.

### *Мукофальк в лечении гипер- и дислипидемии*

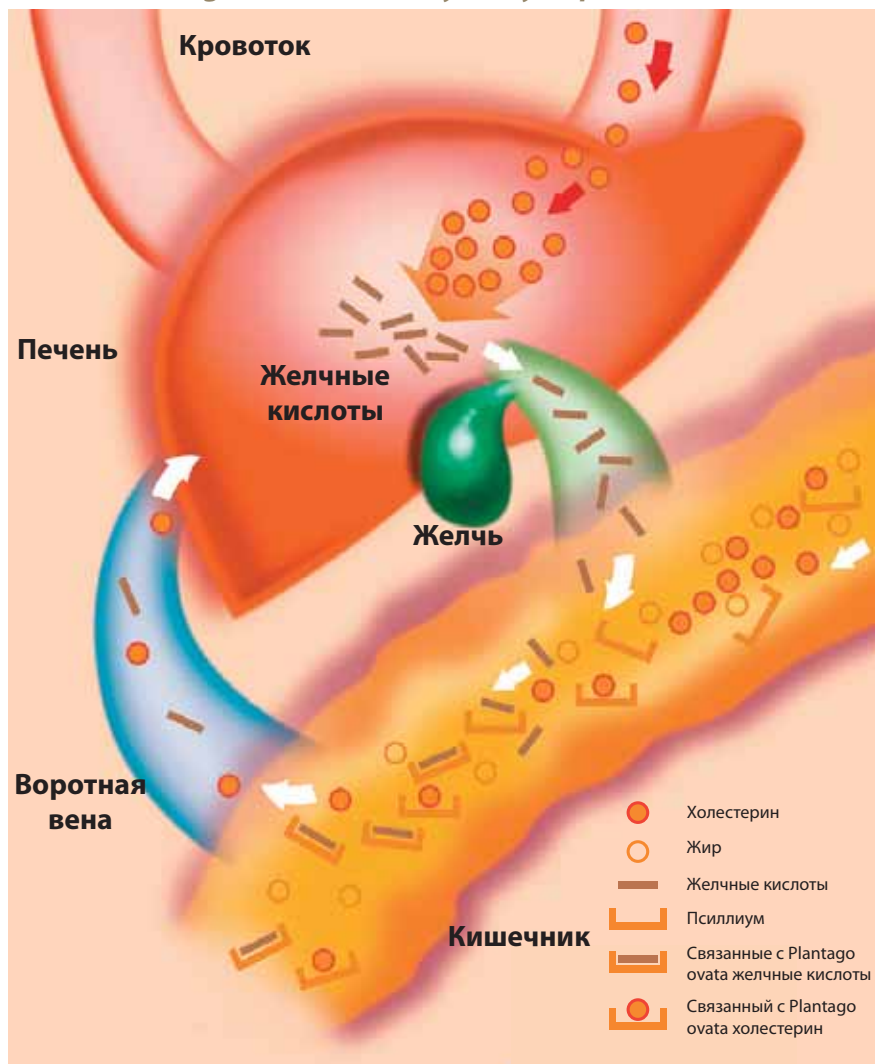
При приеме Мукофалька образующаяся в тонкой кишке гель-формирующая фракция связывает ЖК. При связывании достаточно большого количества ЖК снижается их реабсорбция в терминальном отделе подвздошной кишки и увеличивается их экскреция с калом, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня ХС в крови (рис. 28).

Следует отметить, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и секвестранты ЖК могут использоваться одновременно с Мукофальком для повышения эффективности гиполипидемического действия, поскольку все они имеют различные механизмы действия.

Эффективность гиполипидемического действия оболочек семян подорожника *Plantago ovata* была доказана в целом ряде (более 50) рандомизированных клинических исследований, где псиллиум назначался как в форме лекарственных препаратов (Мукофальк), так и в виде обогащенных хлопьев для завтрака (мюсли). В среднем уровень ХС снижался примерно на 10-15%.

В одном из исследований 26 мужчин с легкой или умеренной гиперлипидемией получали псиллиум 3 раза в день, что привело к снижению уровня общего ХС в среднем на 14,8%, а уровня ЛПНП – на 20,2%. Соотношение ЛПНП и ЛПВП улучшилось в среднем на 14,8% по сравнению с исходными значениями (рис. 29) [34].

**Рисунок 28. Механизм гиполипидемического действия оболочки семян *Plantago ovata* (псиллиум, Мукофальк)**



Гиполипидемическое действие псиллиума выражено в большей степени при приеме во время еды, чем при употреблении в перерывах между приемами пищи [113].

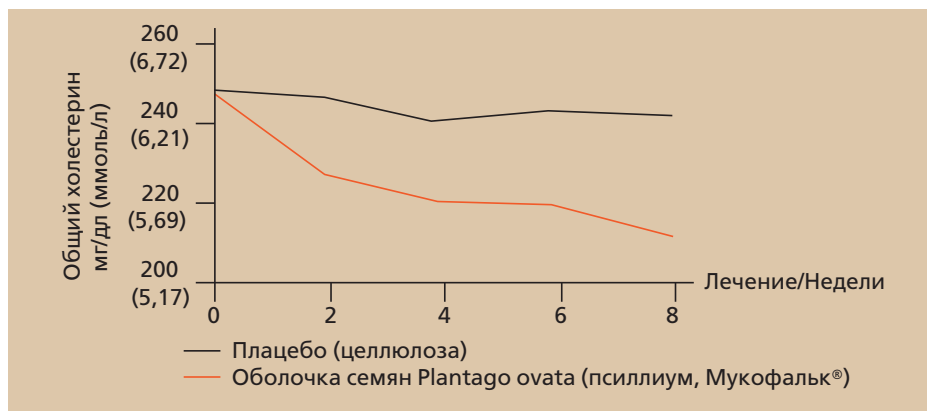
**Рекомендованная доза для снижения уровня холестерина составляет 10 г псиллиума в день во время еды (что соответствует 3 пакетикам Мукофалька в день).**



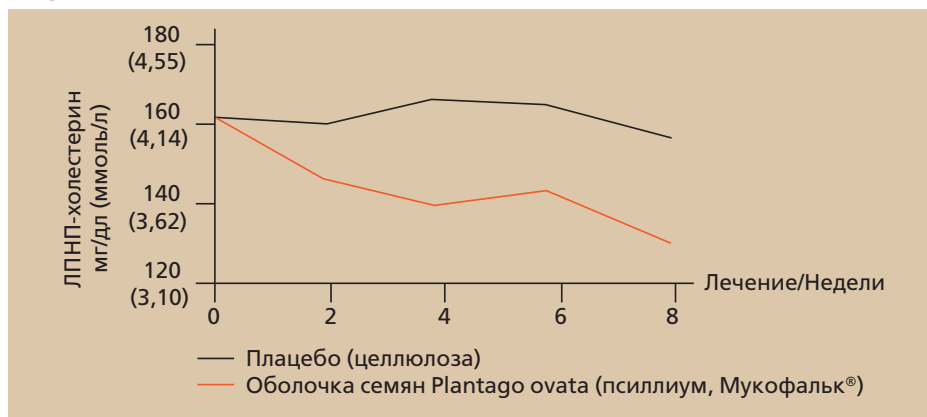
Мукофальк – единственный лекарственный препарат, восполняющий дефицит ПВ, – достоверно снижает уровень ХС в крови (ХС ЛПНП), как минимум на 10-15%, и может быть эффективно использован для длительной профилактической терапии, особенно у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемией.

**Рисунок 29. Результаты исследования эффективности Мукофалька в лечении гиперлипидемии (по Anderson J.W. et al., 1988 [34])**

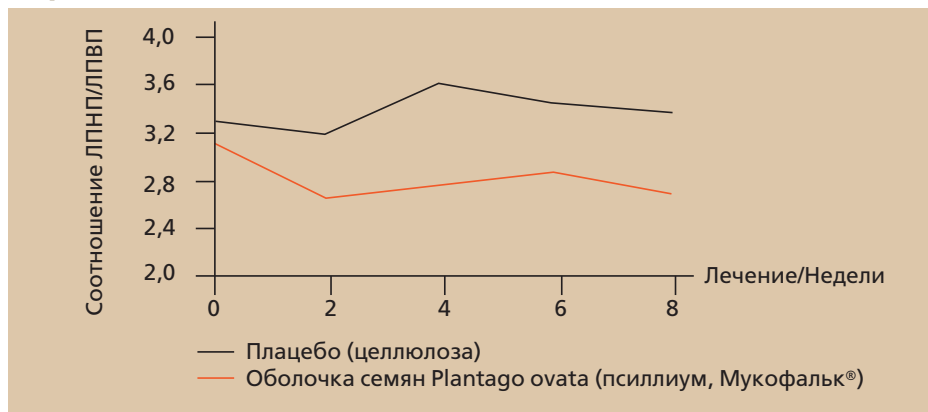
**а) изменение уровня общего холестерина крови в течение 8 недель терапии**



**б) изменение уровня холестерина ЛПНП в течение 8 недель терапии**



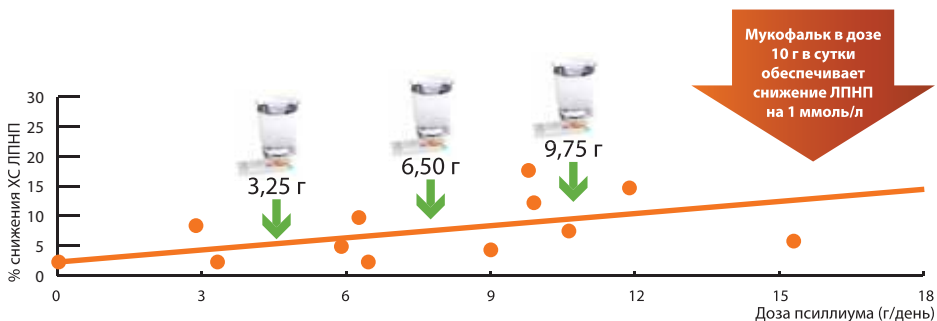
## в) изменение соотношения ЛПНП/ЛПВП в течение 8 недель терапии



В 1998 году FDA подтвердила, что ПВ, такие как псиллиум (оболочка семян подорожника *Plantago ovata*), могут достоверно снижать риск развития ССЗ, и совместно с Американской кардиологической ассоциацией рекомендовала назначение псиллиума в качестве компонента лечебно-диетических мероприятий при легкой и умеренной гиперхолестеринемии. В 2003 году это мнение было подтверждено и Европейским медицинским агентством (ЕМЕА).

Показано, что эффект псиллиума в отношении снижения ЛПНП носит дозозависимый характер: при дозе 10 г псиллиума в сутки ЛПНП снижаются на 1 ммоль/л (рис. 30).

### Рисунок 30. Дозозависимый характер действия псиллиума на показатель ЛПНП крови (по Wei Z.H. et al., 2009 [112])



## Мукофальк в лечении сахарного диабета и инсулинорезистентности

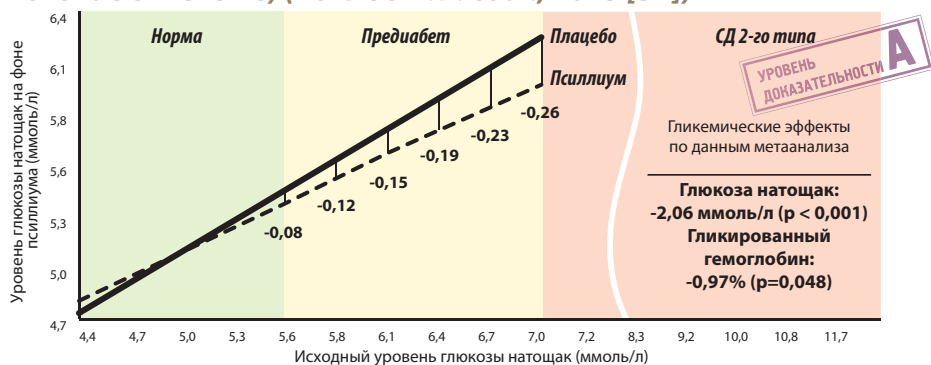
Механизмы уменьшения ИР и снижения гликемии под влиянием псиллиума представлены на рисунке 20. В частности, псиллиум адсорбирует сахара в тонкой кишке, что способствует уменьшению продукции глюкозы, оказывает пребиотическое действие. Мукофальк уменьшает рост грам-негативной флоры, синтез ею эндотоксина и поступление его в воротную вену, что сопровождается снижением продукции фактора некроза опухоли- $\alpha$  и ИР.

Назначение 10 г псиллиума в день (3 пакетика Мукофалька) в течение 8 недель приводило к достоверному снижению уровня глюкозы в крови на 11% по сравнению с плацебо [33].

Прием псиллиума уменьшает степень возрастания массы тела и увеличивает чувствительность к инсулину при СД 2-го типа и ожирении [110].

По данным метаанализа 35 исследований, прием псиллиума обеспечивает достоверное снижение уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина у пациентов с риском СД 2-го типа и у пациентов, получающих лечение по поводу СД 2-го типа, но не влияет на эти показатели у лиц с эугликемией (рис. 31) [54].

**Рисунок 31. Результаты метаанализа 35 исследований (объяснение в тексте) (no Gibb R.D. et al., 2015 [54])**



## Мукофальк в лечении жирового гепатоза

Патогенетическое обоснование эффективности псиллиума в лечении НАЖБП состоит в том, что он обладает гипополипидемическими

свойствами, способностью снижать ИР и гипергликемию, а также является мощным пребиотиком, а СИБР в настоящее время считают одним из основных механизмов патогенеза НАЖБП (см. выше). Важно, что псиллиум обладает не только пребиотическими, но и сорбционными свойствами в отношении микроорганизмов [23].

Прием псиллиума уменьшает липогенез в печени вследствие уменьшения количества инсулина в крови [33].

При стеатозе печени (при условии соблюдения диетических рекомендаций и адекватной физической нагрузки) назначения Мукофалька достаточно для достижения удовлетворительного результата лечения (рис. 32).

**Рисунок 32. Алгоритм лечебных действий при НАЖБП (по Кучерову Ю.А. с соавт., 2014 [13])**

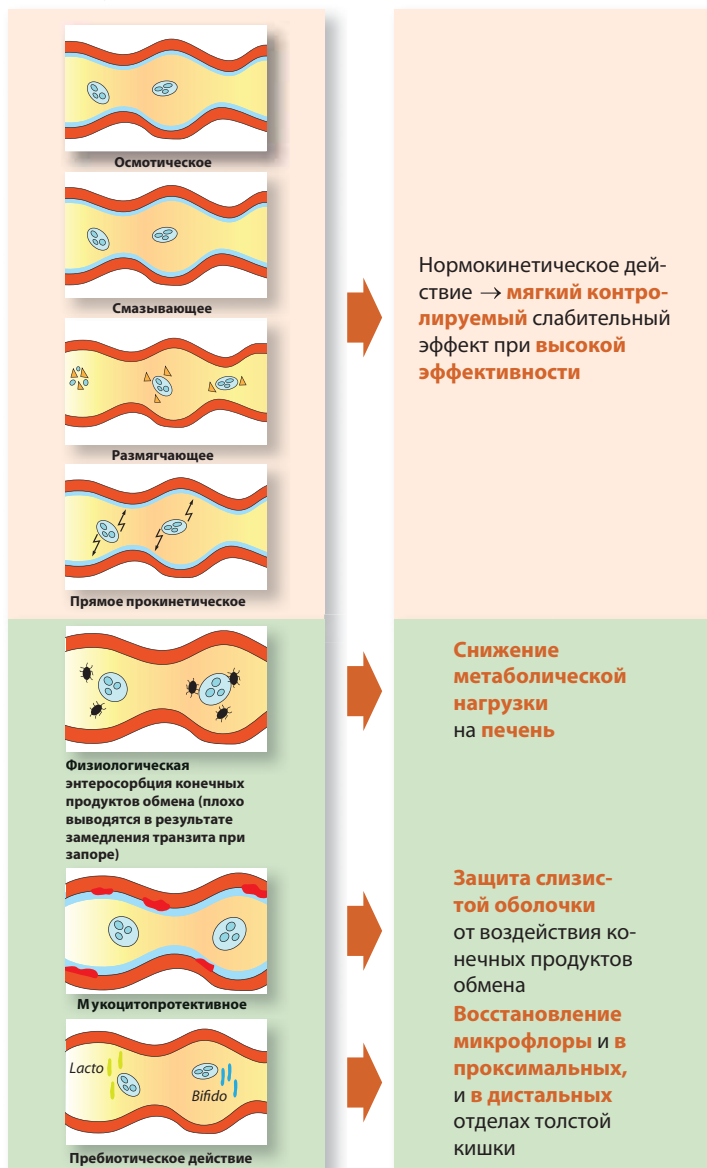


### Мукофальк при запорах

Слабительное действие ПВ хорошо известно и доказано в целом ряде исследований. Однако, в отличие от других ПВ, Мукофальк, помимо увеличения объема стула в результате осмотического

действия, оказывает размягчающее и смазывающее действия на содержимое кишечника за счет гель-формирующей фракции псиллиума, что облегчает пропульсию кишечного содержимого и вносит вклад в слабительный эффект препарата [70] (рис. 33).

**Рисунок 33. Мукофальк: механизм действия при запоре**



Кроме того, показано, что псиллиум обладает прямым стимулирующим действием на моторику кишечника через влияние на мускариновые и серотониновые рецепторы 4-го типа (прокинетиическое действие), что вносит дополнительный вклад в слабительное действие псиллиума, а это особенно важно при лечении гипотонических запоров [71] (рис. 33).

Важно отметить, что высокая эффективность псиллиума (Мукофалька) клинически доказана в лечении хронического запора у самой тяжелой группы пациентов – пожилых больных. Согласно метаанализу 31 исследования по оценке эффективности различных слабительных средств у пожилых пациентов, псиллиум продемонстрировал один из лучших результатов с достижением ежедневного стула практически у всех пациентов (рис. 34) [53].

**Рисунок 34. Эффективность различных слабительных средств у пожилых пациентов по данным метаанализа 31 исследования (по Fleming V. et al., 2010 [53])**



Мукофальк официально разрешен к применению во время беременности для регуляции функции кишечника. Это еще раз свидетельствует о безопасности препарата.

Мукофальк обладает мягким действием, может применяться длительно и обладает отличными вкусовыми качествами.

**Схема применения препарата Мукофальк при запоре: 3-6 саше (10-20 г псиллиума) в день на 2-3 приема. Длительность курса лечения: от 1 месяца и неограниченно долго. Принимать независимо от приема пищи.**

### ***Мукофальк – пребиотик***

Мукофальк – натуральный пребиотик, поскольку относится к группе ПВ, которые, наверное, являются первыми и самыми древнейшими пребиотиками в человеческой истории. Надо отметить, что в процессе эволюции моторная функция и микрофлора кишечника адаптировались к определенной нагрузке ПВ, которые являются необходимыми для нормального функционирования кишечника и метаболизма. И, как показывает современная медицинская практика, недостаточный уровень потребления ПВ является одним из факторов риска ряда заболеваний и состояний (дивертикулярная болезнь толстой кишки, нарушения липидного и углеводного обменов, ожирение, колоректальный рак, запор).

За счет быстроферментируемой фракции псиллиум обеспечивает скорое наступление бифидогенного эффекта. Гель-формирующая фракция псиллиума, которая представляет собой высоковетвленный арабиноксилановый олигосахарид и поэтому является медленно ферментируемым пребиотиком, оказывает бифидогенное воздействие на более дистальные части толстой кишки, таким образом расширяя зону действия псиллиума. Степень полимеризации, характер связей и структура полисахарида являются основными факторами, определяющими метаболические эффекты пребиотика на микрофлору кишечника. Соответственно, каждый тип пребиотиков характеризуется своим собственным профилем воздействия на определенные штаммы кишечной микрофлоры, спектром синтезируемых КЦЖК и топичностью действия [103].

На рисунке 35 суммированы эффекты псиллиума при СИБР в тонкой кишке и дисбиозе толстой кишки.

## Рисунок 35. Мукофальк эффективен при СИБР в тонкой кишке и дисбиозе толстой кишки



Возможны два способа применения Мукофалька (рис. 36):

1. Один пакетик Мукофалька растворяется в стакане холодной воды (150 мл), размешивается и выпивается. При лечении запора, в случае необходимости, пациент может принять еще один стакан воды.
2. Мукофальк растворяется в стакане (в данном случае можно теплой) воды и выстаивается до образования желе (одна доза Мукофалька полностью адсорбирует 150 мл воды), затем съедается в виде желеобразной массы.

Особенности приема Мукофалька при ожирении и ожирении в составе МС представлены на рисунке 37.



Также напомним о напутствии Ильи Ильфа и Евгения Петрова:  
«Не делайте из еды культу!»

### Рисунок 36. Мукофальк: способы применения



### Рисунок 37. Особенности применения Мукофалька при ожирении и метаболическом синдроме

1 пакет Мукофалька разводить на 150-200 мл любой жидкости (вода связана и не поступает в системный кровоток из ЖКТ)



Разнести прием Мукофалька и других препаратов на 30-60 минут (чтобы предотвратить их адсорбцию)



Принимать Мукофальк за 30 минут до еды (наполнение желудка снижает аппетит и уменьшает объем съеденной пищи)



Для получения МАКСИМАЛЬНОГО эффекта необходимо применять Мукофальк перед КАЖДЫМ приемом пищи минимум 3 раза в день



Завтрак

Обед

Ужин

# УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ

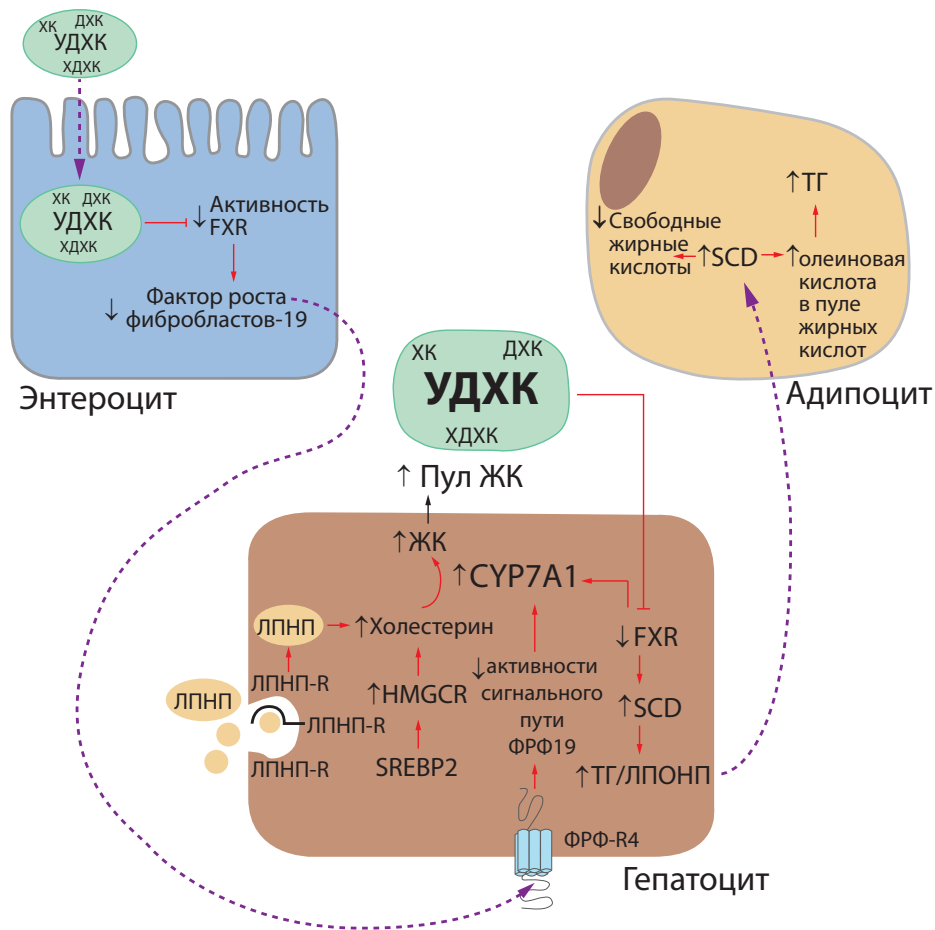
## *Влияние урсодезоксихолевой кислоты на липидный обмен: сквозь призму доказательных данных*

*Миллионы людей видели, как  
падают яблоки,  
но только Ньютон спросил  
почему.*

Бернард Барух

Миллионы врачей назначали урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), но лишь немногие задумались о вероятной способности этой третичной ЖК влиять на метаболизм липидов. Первоначально разрозненные сообщения о снижении уровня ТГ, ХС у экспериментальных животных и пациентов, получавших УДХК, обусловили появление множества работ, в которых анализировалось влияние этой ЖК на гомеостаз ЖК и ХС, экспрессию транспортеров ЖК. Пожалуй, одним из самых значимых исследований, резюмировавшим результаты многих других трайлов, является работа, выполненная под руководством М. Mueller [75]. В этом рандомизированном контролируемом фармакодинамическом трайле изучали образцы сыворотки крови, печени и висцеральной белой жировой ткани (вБЖТ), полученные у больных морбидным ожирением (n=40), принимавших УДХК (20 мг/кг/сут) на протяжении трех недель до проведения бариатрического хирургического вмешательства. Оказалось, что кратковременный прием УДХК стимулирует синтез ЖК посредством уменьшения уровня циркулирующего фактора роста фибробластов-19 и подавления активации фарнезоидного X-рецептора (FXR), что приводит к индукции холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы, ключевого фермента в синтезе ЖК *de novo*, опосредующего конверсию ХС в ЖК. Изменение образования ЖК и ХС на фоне приема УДХК сопровождалось активацией основного фермента синтеза ХС – 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА редуктазы (HMGCR). Под влиянием УДХК возрастала активность стеароил-СоА десатуразы (SCD) в вБЖТ, что приводило к «переключению» метаболизма липидов в вБЖТ на синтез менее токсичных мононенасыщенных жирных кислот, таких как олеиновая кислота (ОК) (рис. 38).

**Рисунок 38. Влияние УДХК на метаболизм липидов (по Mueller M. et al., 2015 [75])**



Кратковременная терапия УДХК влияет на активность FXR, усиливает синтез ЖК, увеличивает утилизацию ХС в печени, индуцирует синтез ХС *de novo*. Недостаточная активация FXR опосредует стеароил-СоА десатураза-индуцированный синтез ТГ в печени.

ДХК – дезоксиохолевая кислота

ФРФ – фактор роста фибробластов

ХДХК – хенодезоксихолевая кислота

ХК – холевая кислота

CYP7A1 – холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилаза

HMGCR – 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА редуктаза

SCD – стеароил-СоА десатураза

«Понимание механизмов активации стеароил-СоА десатуразы и цитопротекторного действия УДХК, препятствующего накоплению липотоксичных жирных кислот в ВБЖТ, может способствовать разработке новых терапевтических стратегий, основанных на применении ЖК, и расширению клинического применения УДХК», – резюмировали Mueller M. et al. [75].

В отличие от ряда препаратов, не нашедших себе клинического применения и отошедших с фармацевтического рынка в связи с проблемами безопасности (цизаприд, грепафлоксацин, троглитазон и др.), открытие каждого нового свойства УДХК способствует усилению позиций этого лекарственного средства. Только в 2019 году опубликованы результаты нескольких экспериментальных и клинических исследований, раскрывающих целесообразность использования УДХК с целью коррекции метаболизма липидов. Ниже мы приводим данные некоторых из них.

Китайские исследователи, имитировавшие НАЖБП в культуре человеческих клеток линии LO2 посредством введения ОК, показали, что избыток ОК способствует массивному накоплению жиров в LO2 клетках, 1,5-кратному увеличению концентрации ТГ, росту аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы, соответственно в 6, 11 и 2 раза по сравнению с контролем [59]. Введение УДХК сопровождалось снижением содержания липидов, АЛТ, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы ( $p < 0,01$  во всех случаях) и некоторому уменьшению уровня ТГ. Экспозиция LO2 клеток в ОК приводила к возрастанию уровня стерол-регулирующего элемент-связывающего протеина-1 (SREBP-1) в 2,5 раза ( $p < 0,01$ ), тогда как пребывание клеток в растворе УДХК ассоциировалось со снижением концентрации SREBP-1. Кроме того, УДХК восстанавливала уровни киназ АКТ и mTOR внутриклеточного сигнального пути АКТ/mTOR в LO2 клетках ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно). Основываясь на полученных данных, ученые полагают, что УДХК улучшает метаболизм липидов за счет регуляции активности сигнального пути АКТ/mTOR, а воздействие на сигнальный путь АКТ/mTOR/SREBP-1 посредством УДХК может стать новой целью в лечении НАЖБП [59].

В другой экспериментальной работе, дизайн которой предполагал скормливание УДХК мышам, страдавшим ожирением, анализировали уровни ЖК, СЖК в сыворотке, печени, эпидермисе, бурой жировой ткани [121]. Оказалось, что прием УДХК сопровождался достоверным ростом ее конъюгатов (тауроурсодезоксихолевой кислоты и др.) и полиненасыщенных жирных кислот, падением концентрации СЖК. Исследователи пришли к выводу, что УДХК нивелирует метаболическую дисфункцию, поддерживая целесообразность ее назначения в подобных случаях [121].

Ярким примером изучения гипополипидемических свойств УДХК в клинических условиях может быть работа французских ученых, в которой приняли участие пациенты с синдромом короткого кишечника, находящиеся на парентеральном питании [74]. Известно, что синдром короткого кишечника ассоциирован с выраженной дислипидемией (обусловленной снижением концентрации ЖК / мальабсорбцией) и патологией печени, индуцированной недостаточностью кишечника. Проанализировав скорость фракционного синтеза ХС, ТГ у больных синдромом короткого кишечника, получавших УДХК (20 мг/кг/сут) на протяжении 4 месяцев, ученые доказали, что прием УДХК способствовал снижению синтеза ХС (с  $0,31 \pm 0,12$  ммоль/л до  $0,24 \pm 0,11$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), падению фракционной скорости синтеза ХС (с  $31,6 \pm 4,7\%$  до  $26,4 \pm 4,7\%$ ;  $p = 0,06$ ) и фракционной скорости синтеза ТГ (с  $12,8 \pm 5,8\%$  до  $9,2 \pm 5,5\%$ ;  $p < 0,01$ ). Терапия УДХК также сопровождалась снижением уровня АЛТ ( $p < 0,05$ ), но достоверно не влияла на концентрацию ТГ. Mouillot T. et al., 2020, рекомендуют назначать УДХК пациентам с синдромом короткого кишечника для коррекции дислипидемии [74].

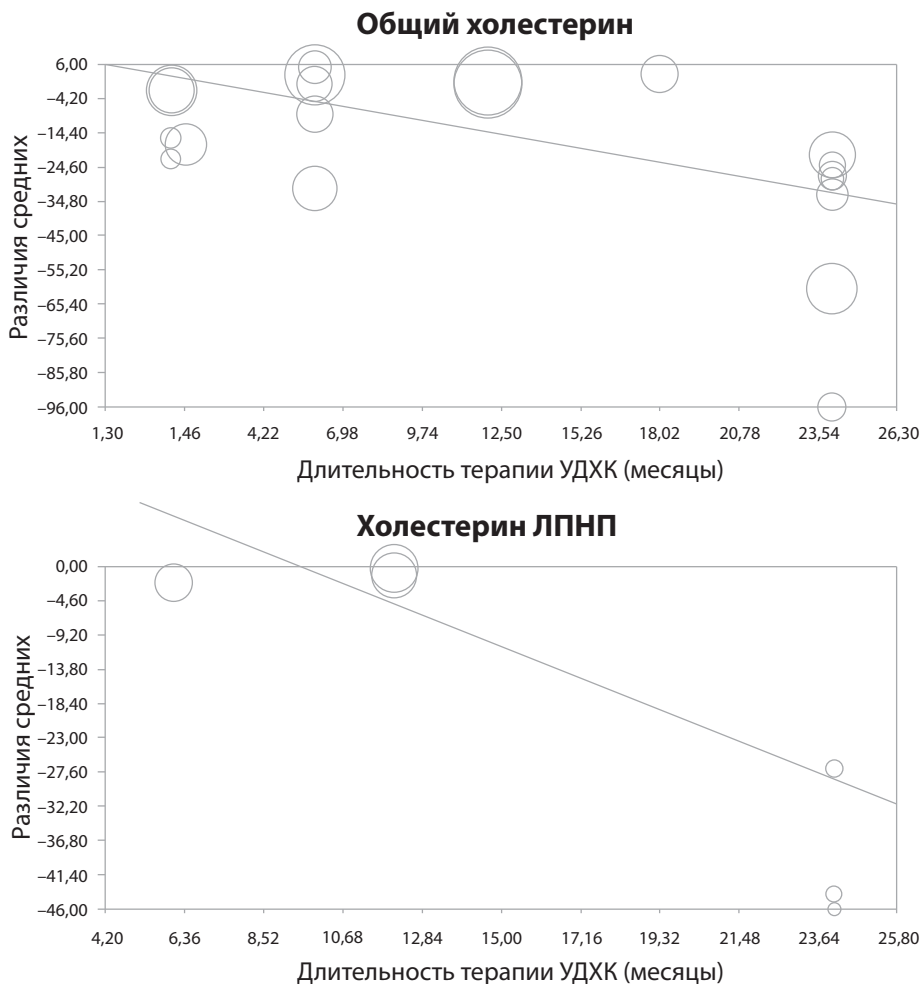
Вершиной доказательных данных, подтверждающих гипополипидемические свойства УДХК, стала публикация метаанализа 15 рандомизированных контролируемых исследований, в котором анализировалось влияние УДХК на метаболизм липидов [93]. Авторы зафиксировали достоверное снижение уровня общего ХС

на фоне лечения УДХК (взвешенная разность средних величин (BPC):  $-13,85$  мг/дл; 95% ДИ: от  $-21,45$  до  $-6,25$ ;  $p < 0,001$ ). При этом ученые отметили недостоверное снижение других показателей липидного обмена: ХС ЛПНП (BPC:  $-6,66$  мг/дл; 95% ДИ: от  $-13,99$  до  $0,67$ ;  $p = 0,075$ ), ТГ (BPC:  $-1,42$  мг/дл; 95% ДИ: от  $-7,51$  до  $4,67$ ;  $p = 0,648$ ). В отдельной когорте больных (пациенты с первичным билиарным холангитом) прием УДХК сопровождался статистически значимым падением уровня общего ХС (BPC:  $-29,86$  мг/дл; 95% ДИ: от  $-47,39$  до  $-12,33$ ;  $p = 0,001$ ) и ХС ЛПНП (BPC:  $-37,27$  мг/дл; 95% ДИ: от  $-54,16$  до  $-20,38$ ;  $p < 0,001$ ) без достоверного изменения содержания ТГ (BPC:  $11,24$  мг/дл; 95% ДИ от  $-1,15$  до  $23,62$ ;  $p = 0,075$ ). Проведя углубленный статистический анализ с использованием метода метарегрессии, ученые смогли констатировать достоверное снижение уровня общего ХС (наклон регрессии:  $-1,51$ ;  $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП (наклон регрессии:  $-1,97$ ;  $p = 0,001$ ), которое зависело от длительности терапии УДХК (рис. 39).

Таким образом, исследователи предоставили убедительные доказательные данные, подтверждающие способность УДХК нивелировать явления дислипидемии за счет уменьшения уровня общего ХС, ХС ЛПНП [93].

УДХК, препарат с плейотропным действием, хорошо зарекомендовала себя в лечении различных заболеваний печени и желчевыводящих путей. Безупречная репутация безопасного цито- и гепатопротектора пополнилась результатами исследований *in vitro* и *in vivo*, подтверждающими способность УДХК противостоять дислипидемии, улучшать показатели липидного обмена. История изучения механизмов действия УДХК, начавшаяся с формирования представлений об этом препарате как антихолестатическом средстве, сопровождалась множественными открытиями, раскрывшими ее многочисленные дополнительные свойства, в том числе гиполипидемические. Вполне возможно, что дальнейший анализ ее свойств раскроет новые, пока неизведанные нюансы, ведь как сказал американский поэт и философ Ралф Уолдо Эмерсон: «Изобретения питают изобретения».

**Рисунок 39. Влияние УДХК на основные показатели липидограммы (по Simental-Mendia L.E. et al., 2019 [93])**

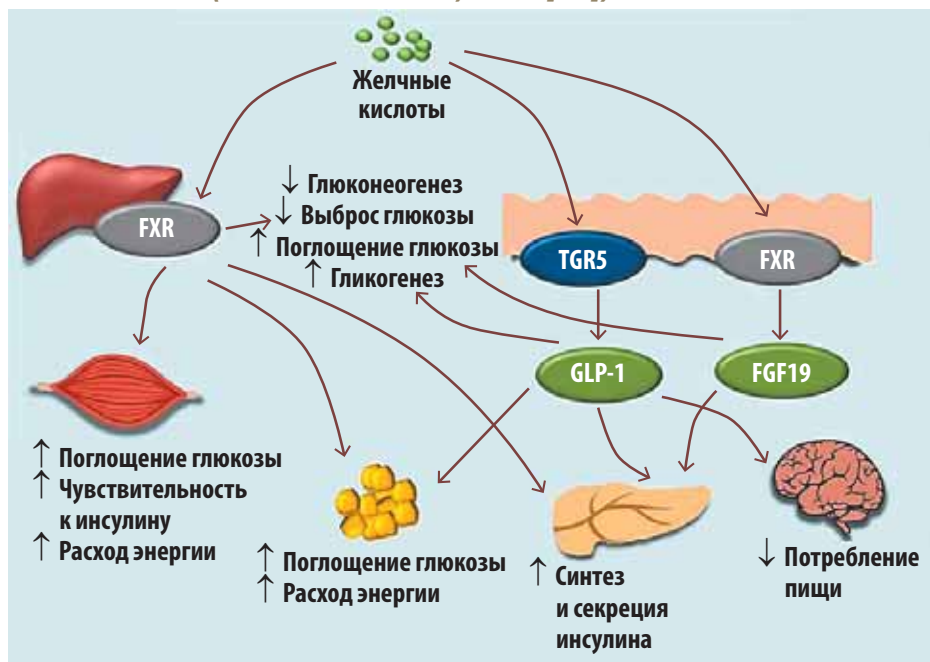


### **Участие желчных кислот в регуляции метаболизма глюкозы**

На протяжении последних нескольких лет опубликовано множество работ, описывающих участие ЖК в регуляции постпрандиального метаболизма глюкозы. Если первоначальные исследования утверждали, что ЖК и специфические синтетические агонисты FXR индуцируют экспрессию фермента, контролирующего скорость

глюконеогенеза, – фосфоэнолпируваткарбоксикиназы, что сопровождается увеличением уровня глюкозы в гепатоцитах человека и крыс, а также у мышей *in vivo*, то в более поздних работах получены совершенно другие результаты [45]. Установлено, что ЖК подавляют экспрессию генов глюконеогенеза фосфоэнолпируваткарбоксикиназы, глюкозо-6-фосфатазы и фруктозо-1,6-бис-фосфатазы как в условиях *in vivo*, так и *in vitro* [45, 83]. Снижение экспрессии фосфоэнолпируваткарбоксикиназы расценивают как один из возможных способов коррекции гипергликемии при СД 2-го типа [45]. Рисунок 40 демонстрирует способность ЖК влиять на метаболизм глюкозы посредством FXR и рецептора, сопряженного с Такеда-G-белком (TGR5)-сигнальных путей.

**Рисунок 40. Сигнальные пути метаболизма глюкозы, опосредованные ЖК (по Danic M. et al., 2018 [45])**



Активация FXR и TGR5 под воздействием ЖК приводит к ингибированию глюконеогенеза и способствует синтезу гликогена в печени, глюкозо-опосредованному высвобождению инсулина в ПЖ, увеличению расхода энергии, особенно в скелетной мускулатуре и коричневой жировой ткани. В головном мозге под воздействием ЖК-TGR5-опосредованного сигнального пути появляется чувство сытости.

FGF – фактор роста фибробластов



Кроме того, активация FXR в печени приводит к повышению активности гликоген-синтазы и снижению уровня гликемии [72, 83]. FXR-индуцированная активация транскрипции и секреции инсулина в  $\beta$ -клетках ПЖ регулируется различными механизмами, включающими как геномные, так и негеномные эффекты. Геномные эффекты FXR-активации основаны на индукции глюкозозависимой транскрипции кнуеррел-подобного фактора-11 (KLF11), который, как доказано, является основным фактором транскрипции гена инсулина. Негеномные эффекты FXR-активации в  $\beta$ ТС6-клетках обеспечивают увеличение фосфорилирования Akt и транслокации транспортера глюкозы 2-го типа (GLUT2), входящего в состав мембранных белков, облегчающих транспорт глюкозы благодаря градиенту концентрации на плазменной мембране (рис. 41) [45]. Кроме того, активация FXR индуцирует экспрессию GLUT4 в печени, уровень которого у больных СД 1-го и 2-го типов снижен.

Есть данные, демонстрирующие способность ЖК влиять на гомеостаз глюкозы, не влияя на FXR [94]. Доказано, что активация мембранного рецептора TGR5 под действием ЖК сопровождается увеличением интестинальной секреции глюкагоноподобного пептида (GLP-1) в энтероэндокринных L-клетках как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*, что стимулирует высвобождение инсулина из  $\beta$ -клеток ПЖ и уменьшает постпрандиальную гликемию [50, 55] (рис. 42). В то же время, GLP-1 является естественным антагонистом инсулина, ингибирует секрецию соляной кислоты обкладочными клетками слизистой, ослабляет моторную активность желудка, способствует расслаблению сфинктера Одди и снижению давления в двенадцатиперстной кишке.

Имеются доказательные данные, подтверждающие способность УДХК уменьшать гипергликемию и гиперинсулинемию, ИР и стеатоз у мышей КК-Ау, находящихся на рационе с высоким содержанием жира [102].

Способность УДХК влиять на метаболизм глюкозы зафиксирована в различных клинических исследованиях и подтверждена в недавно опубликованном метаанализе [86]. Метаанализ результатов семи клинических исследований зафиксировал достоверное снижение уровня гликемии натощак после терапии УДХК

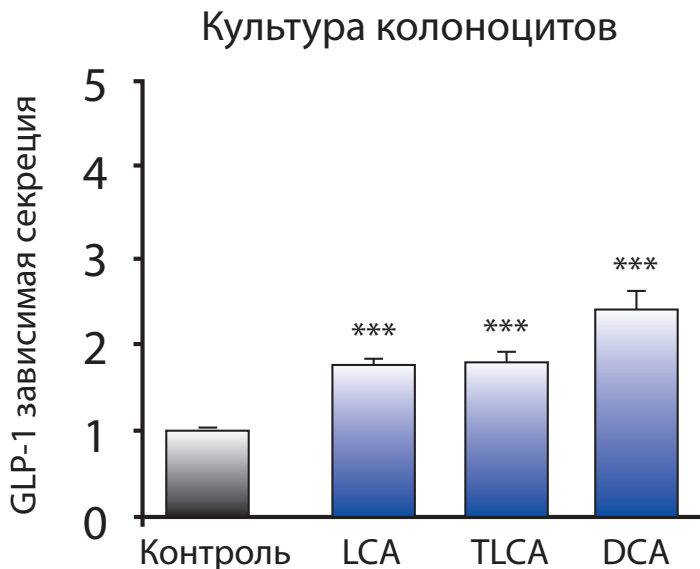
**Рисунок 41. Рецептор-зависимая и рецептор-независимая регуляция метаболических и сигнальных путей под воздействием ЖК при МС (по Danic M. et al., 2018 [45])**



Влияние ЖК-активированных рецепторов FXR и TGR5 на метаболизм глюкозы, липидов и энергии, а также атеросклероз-ассоциированные кардиоваскулярные события. FXR и TGR5 опосредуют значительное количество разнообразных и взаимосвязанных эффектов. С другой стороны, влияние УДХК не связано с непосредственной активацией указанных рецепторов ЖК, вместо этого УДХК оказывает различные физиологические/фармакологические воздействия, опосредованные ее специфическими структурными свойствами.

(ВРС:  $-3,30$  ммоль/л; 95% ДИ: от  $-6,36$  до  $-0,24$ ;  $p=0,034$ ) [86]. Отмечено также значимое снижение концентрации гликированного гемоглобина (ВРС:  $-0,41\%$ ; 95% ДИ: от  $-0,81$  до  $-0,01$ ;  $p=0,042$ ), уровня инсулина в плазме крови (ВРС:  $-1,50$  мг/дл; 95% ДИ: от  $-2,81$  до  $-0,19$ ;  $p=0,025$ ) и недостоверное влияние на значения НОМА-IR (ВРС:  $-0,20$ ; 95% ДИ: от  $-0,42$  до  $0,01$ ;  $p=0,057$ ) (рис. 43) [86]. Результаты этого метаанализа доказали, что УДХК достоверно снижает концентрацию глюкозы в плазме крови натощак, уровень гликированного гемоглобина и инсулина, что свидетельствует о положительном влиянии этой ЖК на гомеостаз глюкозы.

**Рисунок 42. Интестинальная секреция GLP-1 в энтероэндокринных L-клетках (по Gribble F.M., 2012 [55])**

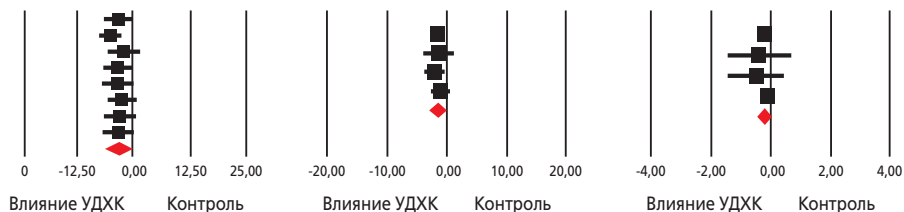


DCA – дезоксихолевая кислота

LCA – литохолевая кислота

TLCA – тауролитохолевая кислота

**Рисунок 43. Влияние УДХК на углеводный обмен (по Sanchez-Garcia A. et al., 2018 [86])**



**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**

## ***Желчные кислоты и неалкогольная жировая болезнь печени***

НАЖБП, характеризующаяся избыточным накоплением ТГ в гепатоцитах, является одной из наиболее распространенных хронических заболеваний печени [38]. НАЖБП ассоциирована с некоторыми компонентами МС, в частности СД 2-го типа и ожирением [63], являясь, таким образом, важным фактором риска смертности, как от патологии печени, так и от ССЗ [63]. В настоящее время НАЖБП рассматривается как гепатологическое проявление МС. ИР является одним из основополагающих факторов формирования НАЖБП и СД 2-го типа. Помимо ИР, прогрессированию НАЖБП способствуют окислительный стресс, гипoadипонектинемия и висцеральное ожирение [56]. Накопление ТГ в гепатоцитах является результатом липолиза вследствие ИР, воспаления, увеличения количества жировой ткани, нарушения митохондриального окисления жирных кислот или нарушения образования и экспорта ЛПНП [37].

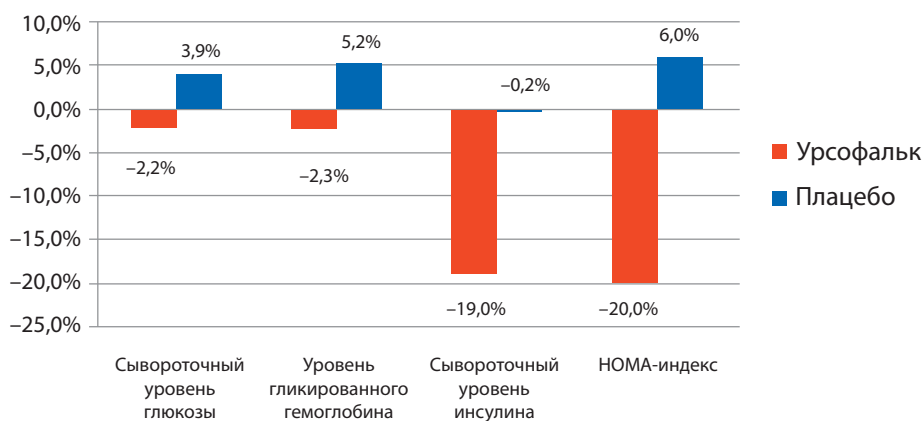
Положительное влияние FXR и TGR5-опосредованной активации ЖК в целом ряде метаболических процессов, включая метаболизм глюкозы, ТГ, ХС и инсулиновый сигнальный путь, является основанием для применения препаратов их содержащих, для коррекции гепатологических проявлений МС. По данным Hu J. et al., 2019, анализировавших влияние раствора УДХК на содержание липидов в линии клеток LO2 со стеатозом, индуцированным введением ОК, УДХК подавляет активацию АКТ, mTOR, CRTC2 и экспрессию nSREBP-1, тормозит развитие стеатоза, спровоцированного ОК, за счет регуляции трансдукции сигнала АКТ/mTOR/SREBP-1 [59].

Согласно результатам клинического исследования, проведенного под руководством Пироговой И.Ю., 24-недельный прием УДХК пациентами мужского пола, страдающими НАЖБП и МС (n=70), сопровождался снижением уровня гликированного гемоглобина на 17% (p<0,05), индекса НОМА на 15% (p<0,04), общего ХС на 12% (p<0,05), ТГ на 21% (p<0,05), ЛПНП на 21% (p<0,05), ростом ЛПВП на 28% (p<0,05), уменьшением выраженности стеатоза печени (dB/m<sup>2</sup>)

на 26% ( $p < 0,01$ ) и снижением стадии фиброза печени по Metavir в 40% случаев [21].

В работе Ratziu V. et al. [82] продемонстрированы дополнительные эффекты высоких доз УДХК (25-30 мг/кг) при НАСГ, в частности улучшение показателей углеводного обмена при СД 2-го типа и нарушении толерантности к глюкозе (рис. 44).

**Рисунок 44. Влияние высоких доз УДХК (25-30 мг/кг) на показатели углеводного обмена у больных НАСГ (по Ratziu V. et al., 2011 [82])**



### **Какой препарат урсодезоксихолевой кислоты является оптимальным?**

Оптимальным препаратом УДХК является Урсофальк. Урсофальк производится на заводах в Германии с 1979 года – это старейший и самый надежный препарат УДХК в Европе. Субстанция для Урсофалька производится в Италии. Для производства Урсофалька не применяется субстанция, полученная в Индии, Китае или других странах, а изготовление финальных лекарственных форм осуществляется только в Германии.

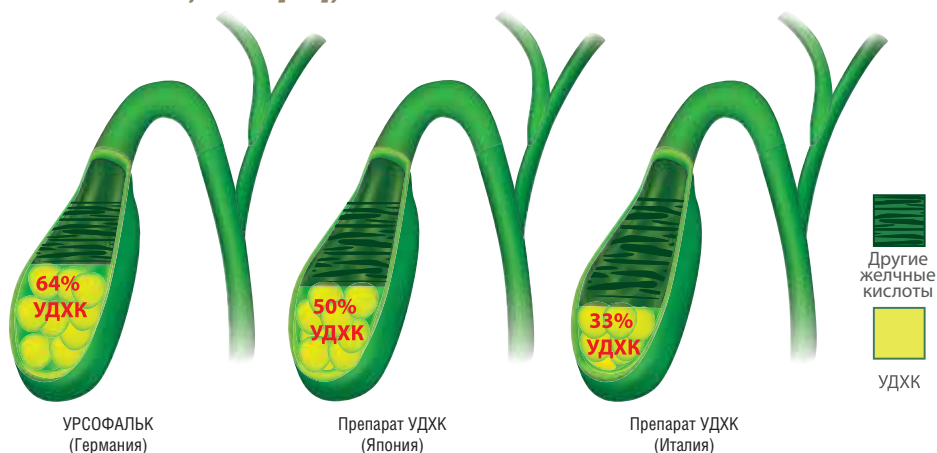
Урсофальк производится в трех лекарственных формах:

- капсулы 250 мг, которые применяются в широкой клинической практике;

- таблетки 500 мг, которые более удобны для тучных людей, в т. ч. при лечении заболеваний печени и желчных путей, т. к. доза УДХК подбирается по массе тела: например, пациенту весом 100 кг нужно принять минимум 1000 мг в сутки, а иногда и больше, что составляет 4 и более капсул по 250 мг или 2-3 таблетки Урсофалька по 500 мг. При этом размер таблетки даже чуть меньше, чем размер стандартной капсулы;
- суспензия, содержащая 250 мг УДХК в 5 мл, общий объем флакона 250 мл; изначально суспензия Урсофалька была разработана для лечения грудных детей, страдающих тяжелыми заболеваниями печени, которые не могут проглотить капсулу, но она также прекрасно подходит для применения у тех пациентов, которые по тем или иным причинам не хотят или не любят, не могут глотать таблетки и капсулы.

Выбор Урсофалька среди препаратов УДХК различных производителей определяется тем, что концентрация УДХК в желчи, по данным различных исследований с использованием одинаковых доз у пациентов, существенно отличалась (рис. 45). Самая высокая концентрация УДХК в желчи определяется при лечении именно Урсофальком.

**Рисунок 45. Применение препарата Урсофальк может ускорить достижение перорального литолиза за счет более высокого содержания УДХК в ЖП по сравнению с другими препаратами УДХК (no Angelin B. et al., 1986 [35], Nakagawa M. et al., 1990 [76], Stiehl A. et al., 1980 [95])**



Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе препарата, достижении максимального эффекта за оптимальные сроки. Для всех других препаратов УДХК при регистрации в соответствующих странах мира должны предоставляться доказательства о фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку.

Урсофальк обосновано является референтным препаратом УДХК в странах Европы (EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs, June 2009), а также в России ([http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=7861a4e9-5b12-49cf-bdf1-48aadd866ce5&t=f1d0f80d-a505-4833-aab8-254211d346a4](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7861a4e9-5b12-49cf-bdf1-48aadd866ce5&t=f1d0f80d-a505-4833-aab8-254211d346a4)) (рис. 46).

Подавляющая часть исследований по эффективности и безопасности УДХК в Европе проведена с применением Урсофалька (более 4000 научных работ).

В 2007 году Обществом по изучению расстройств пищеварения и нарушений метаболизма (Германия) и Обществом хирургии пищеварительного тракта (Германия) были приняты рекомендации по диагностике и лечению ЖКБ, в которых указано, что УДХК в дозе  $\geq 500$  мг в день в течение 3-6 месяцев достоверно снижает риск развития ЖКБ, связанной с быстрым снижением массы тела (более 1,5 кг в неделю), и должна назначаться до тех пор, пока вес пациента полностью не стабилизируется [64]. Но даже при целевом снижении веса на 1,0-1,5 кг в неделю риск образования камней увеличен (рис. 47).

Эффективность профилактики формирования конкрементов в ЖП с помощью назначения УДХК у этой категории пациентов проанализирована в метаанализе Stokes C.S. et al., 2014 [96]. В метаанализ были включены 13 рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовало 1836 пациентов. В 8 трайлах снижение массы тела больных достигалось путем соблюдения низкокалорийной диеты, в 5 исследованиях пациентам выполняли бариатрические оперативные вмешательства. Снижение веса было более значимым у пациентов после бариатрической хирургии (медиана – 41 кг; диапазон – 25-51 кг) по сравнению с пациентами на низкокалорийной диете (медиана – 10 кг; диапазон – 6-25 кг). Однако профилактическое действие УДХК было более выраженным у пациентов на низкокалорий-

**Рисунок 46. Сведения о препарате Урсофальк капсулы в Государственном реестре лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ** [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=7861a4e9-5b12-49cf-bdf1-48aadd866ce5&t=f1d0f80d-a505-4833-aab8-254211d346a4](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7861a4e9-5b12-49cf-bdf1-48aadd866ce5&t=f1d0f80d-a505-4833-aab8-254211d346a4)

1	Номер П N 014714/01	Дата регистрации 05.03.2009	Срок введения в гражданский оборот <b>Бессрочный</b>				
	Дата переоформления 19.05.2015						
2	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Наименование Д-р Фальк Фарма ГмбХ					
	Страна	Германия					
3	Торговое наименование лекарственного препарата	Урсофальк					
4	Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование	Урсолезоксиколовая кислота					
	Формы выпуска:	Капсулы	Дозировка 250 мг	Срок годности 5 лет			
5	Условия хранения	Лекарственная форма (лФ)	Дозировка	Срок годности			
		капсулы	250 мг	5 лет			
6	Сведения о стадиях производства:	№ л/п	Стадия производства	Производитель	Адрес производителя	Страна	
		1	Производитель (готовой ЛФ)	Алфрамед Фарбил Арцнайmittel ГмбХ	Hildebrandstrasse 10-12, 37081 Göttingen, Germany	Германия	
6	Сведения о стадиях производства:	2	Производитель (готовой ЛФ)	Лозан Фарма ГмбХ	Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany	Германия	
		3	Упаковки/фасовщик (в первичную упаковку)	Упаковки/фасовщик (в первичную упаковку)	Алфрамед Фарбил Арцнайmittel ГмбХ	Göttingen, Germany	Германия
		4	Упаковки/фасовщик (в первичную третичную упаковку)	Упаковки/фасовщик (в первичную третичную упаковку)	Лозан Фарма ГмбХ	Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany	Германия
		5	Упаковки/фасовщик (вторичная/ третичная упаковка)	Упаковки/фасовщик (вторичная/ третичная упаковка)	Алфрамед Фарбил Арцнайmittel ГмбХ	Hildebrandstrasse 10-12, 37081 Göttingen, Germany	Германия
		6	Упаковки/фасовщик (вторичная/ третичная упаковка)	Упаковки/фасовщик (вторичная/ третичная упаковка)	Лозан Фарма ГмбХ	Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany	Германия
		7	Выпускающий контроль качества	Д-р Фальк Фарма ГмбХ	Leitenweberstrasse 5, 79108 Freiburg, Germany	Германия	

**A**



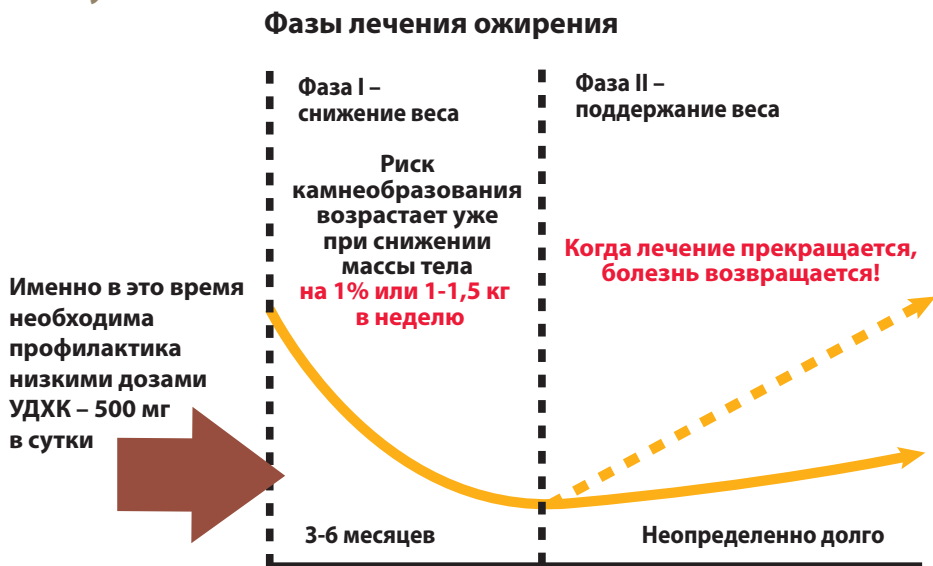
А. Сведения о странах, где осуществляются разные этапы производства.

Б. Сведения о происхождении лекарственной субстанции, наличии в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и референтности препарата.

Инструкция по применению лекарственного препарата		Показать инструкцию				
№ п/п	Номер НД	Год	№ изм	Наименование		
1	П N014714/01-050309	2009		УРСОФАЛЫК		
2	П N014714/01-050309	2011	1	Урсофалык		
3	П N014714/01-050309	2015	2	Урсофалык		
Фармако-терапевтическая группа Фармако-терапевтическая группа						
генатопротекторное средство						
Анатомо-терапевтическая химическая классификация		АТХ				
A05A.A02		Урсодезоксихолевая кислота				
Международное непатентованное или группировочное или наименование	Торг. наименование	Продавитель	Адрес	Срок годности хранения	Фармакоп. статья, номер НД	Входит в перечень нарк. средств, псих. веществ и их прекурсоров
Урсодезоксихолевая кислота	Продолти Кимизи Эд Алментари	Basaluzzo (AL) - Nia Novi 78, Italy			НД	Нет
Наличие лекарственного препарата в Перечне ЖНВЛП						
Наличие в лекарственном препарате наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года и Конвенцией о психотропных веществах 1971 года						
Референтный						
Особые отметки						
Да						
Нет						
Да						

**Б**

**Рисунок 47. На этапе снижения массы тела существенно возрастает риск поражения печени (развитие НАЖБП) и желчных путей**



ной диете. Так, назначение УДХК способствовало снижению частоты формирования конкрементов в ЖП в группе диетических рекомендаций с 19% до 3%, а в группе бариатрической хирургии – с 28% до 9% [96]. Важно, что УДХК после бариатрической хирургии не только предотвращает образование камней в ЖП, но и снижает частоту манифестации имеющейся ЖКБ, ставя под сомнение концепцию профилактической холецистэктомии у пациентов с бессимптомными камнями. 97% пациентов с желчными конкрементами, получавших терапию УДХК в течение 6 месяцев после бариатрической хирургии, оставались бессимптомными. Обычно у 20% пациентов с ЖКБ заболевание манифестирует сразу же после бариатрической хирургии, требуя лечения, в том числе хирургического [48, 67].

На основании результатов указанных выше исследований Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует в ситуациях, которые связаны с быстрой потерей веса (например, при очень низкокалорийной диете, бариатрической хирургии), временный прием УДХК (по крайней мере 500 мг/сут) до стабилизации массы тела [51].

Важно, что профилактика с помощью УДХК экономически выгодна и существенно снижает затраты на возможное в перспективе лечение ЖКБ [28].

Дозы УДХК и сроки лечения при профилактике ЖКБ существенно ниже лечебных при возникновении конкрементов/сладжа в желчных путях или активации стеатогепатита (рис. 48).

### **Рисунок 48. Примерный расчет дозы Урсофалька для профилактики формирования желчных конкрементов**

Суточная доза 8-10 мг/кг	
 <p>Взрослый, масса тела 70 кг</p> <p>Доза Урсофалька 500-750 мг 2-3 капсулы в сутки</p> 	 <p>Ребенок, масса тела 15 кг</p> <p>Доза Урсофалька 120-150 мг 1/2-2/3 мерной ложки (~2-3 мл)</p> 

**Однократно на ночь!**

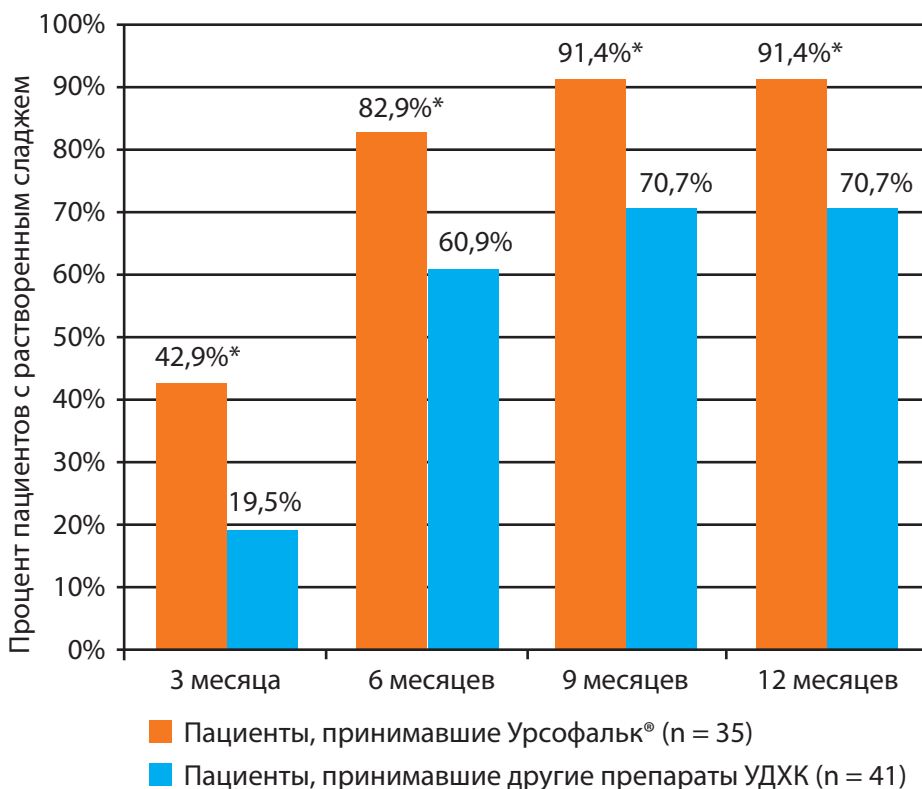
**Для профилактики образования желчных конкрементов Урсофальк назначают в дозе 8-10 мг/кг массы тела в сутки (вся доза однократно на ночь) в течение 1-3 месяцев [27].**

Благодаря своим литолитическим свойствам Урсофальк является высокоэффективным средством в профилактике формирования не только желчных камней, но и билиарного сладжа у больных, находящихся на низкокалорийной диете с целью снижения массы тела [39, 91, 92, 114]. Показано также, что у пациентов с идиопатическим панкреатитом, ассоциированным с билиарным сладжем, Урсофальк способствует исчезновению кристаллов ХС в желчи, предотвращает рецидивы ЖКБ, панкреатита и прогрессирование билиарного

сладжа [84, 87]. Сходные результаты получили Lee S.P. et al., 1992 [66]. Длительная терапия Урсофальком предотвращает панкреатические атаки при рецидивирующем панкреатите более чем в 75% случаев [99]. Чубенко С.С., 2004 [31], показал, что Урсофальк в дозе 10 мг/кг эффективен в лечении билиарного сладжа в 87% случаев.

Хлынов И.Б. с соавт., 2019 [30], продемонстрировали преимущества Урсофалька перед другими препаратами УДХК в растворении билиарного сладжа (рис. 49).

**Рисунок 49. Эффективность референтного препарата Урсофальк в растворении билиарного сладжа (по Хлынову И.Б. с соавт., 2019 [30])**



Через 3 месяца эффективность растворения сладжа на Урсофальке составила около 43% и была в 2 раза выше, чем на других препаратах УДХК; \*статистически достоверная разница в эффективности между Урсофальком и другими препаратами УДХК сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (12 месяцев). Максимальная эффективность на Урсофальке достигалась к 9-му месяцу терапии и составляла 91%, тогда как на других препаратах УДХК – только 71%.

Буторова Л.И. с соавт., 2020, доказали превосходство Урсофалька как в отношении растворения билиарного сладжа (рис. 50), так и в отношении уменьшения выраженности клинических проявлений билиарного сладжа (рис. 51) и оптимизации функции ЖП [4].

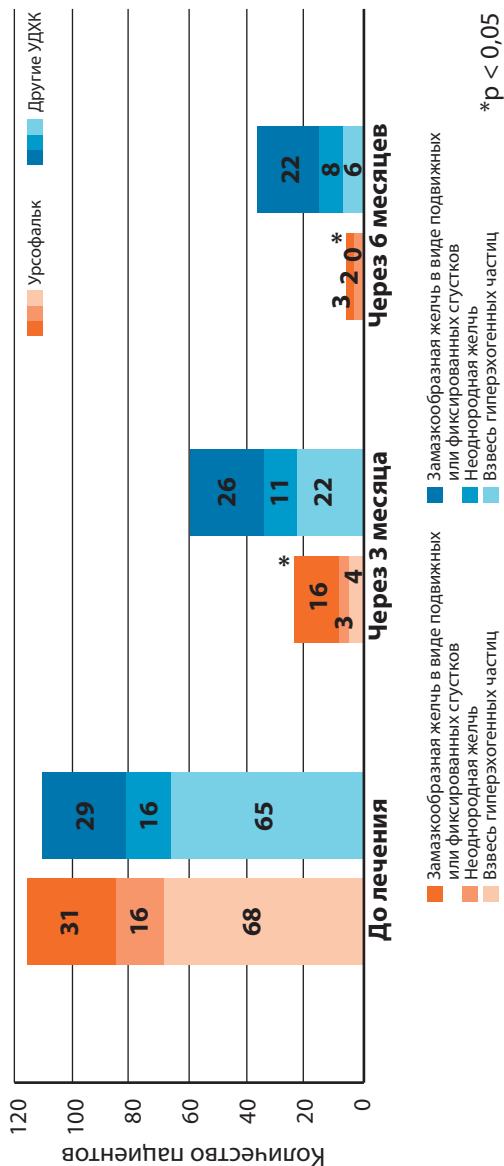
**При билиарном сладже Урсофальк назначают в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки (вся доза однократно на ночь). Длительность лечения – 3-6 месяцев; поддерживающая терапия – 5-8 мг/кг курсами по 3 месяца 1-2 раза в год [27].**

Препарат Урсофальк обеспечивает создание максимальной и физиологически предельно возможной концентрации УДХК в ЖП (содержание УДХК 64%) уже за 3 месяца терапии в стандартной дозе 10 мг/кг, что обуславливает быстрое начало действия и, соответственно, снижает риск принятия ложного решения о неэффективности самой литолитической терапии (рис. 52). Увеличение дозы до 15 мг/кг не приводит к увеличению концентрации УДХК в желчи по сравнению с дозой 10 мг/кг (рис. 53). Следовательно, доза Урсофалька 10 мг/кг обеспечивает максимальный эффект и считается оптимальной. Через 3 месяца проводится первичная оценка эффективности литолитической терапии [95]. Именно в этот срок оценивают эффективность медикаментозного литолиза и принимают решение о целесообразности его продолжения. Сопоставимый литолитический эффект к шестому месяцу терапии при приеме другого препарата УДХК можно достичь только при увеличении дозы до 15 мг/кг, что усложняет схему лечения и повышает его стоимость. Принципиально важно, что существенная разница в эффективности между референтным препаратом УДХК Урсофальком и другими препаратами сохраняется и при оценке эффективности терапии не только через 6 [25] (рис. 54), но и 9, 12 месяцев. При использовании существенно более дешевого препарата УДХК (Индия) у больных со стеатогепатитом и билиарным сладжем в ЖП не удалось добиться эффективного литолиза у 30% пациентов даже при использовании более высоких доз препарата, что, возможно, потребует хирургического лечения в перспективе (рис. 55).

Влияние фармакокинетических свойств Урсофалька на эффективность медикаментозной литолитической терапии, оценка ее эффективности представлены на рисунке 56.

**Рисунок 50. Эффективность Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в отношении растворения билиарного сладжа (по Буторовой Л.И. с соавт., 2020 [4])**

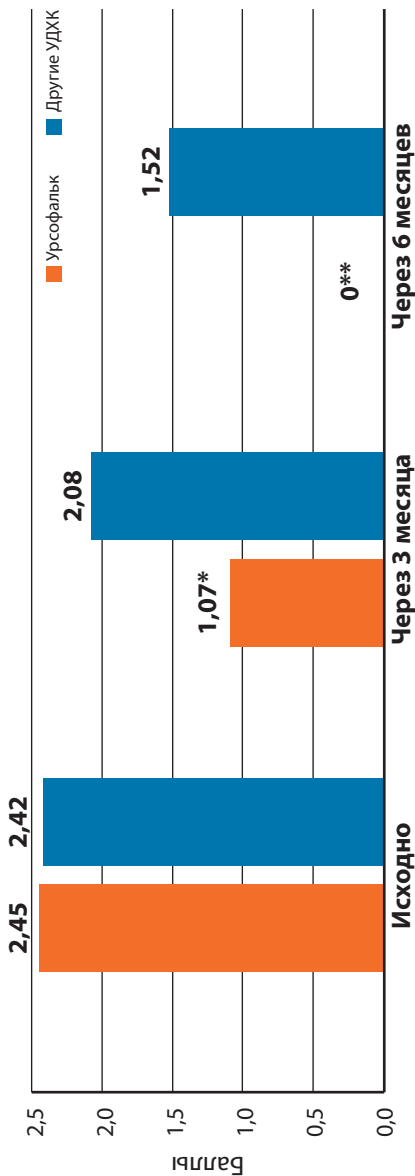
**Количество пациентов с сохраненным билиарным сладжем в группе Урсофальк через 3 и 6 месяцев терапии было 20% и 4% соответственно, тогда как в группе других УДХК – 54% и 33%**



**Урсофальк был более эффективен по сравнению с другими УДХК в отношении наиболее выраженной стадии сладжа – замаскообразной желчи в виде подвижных или фиксированных сгустков**

**Рисунок 51. Эффективность Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в отношении уменьшения выраженности клинических проявлений билиарного сладжа (по Буторовой Л.И. с соавт., 2020 [4])**

**В группе Урсофальк через 3 месяца терапии выраженность билиарной боли уменьшалась в 2 раза, и боль прекращалась к 6-му месяцу терапии**



**Степень выраженности билиарной боли:**

**0 баллов** – симптомов нет;

**1 балл** – симптом слабо выраженный, не требующий приема лекарственных средств;

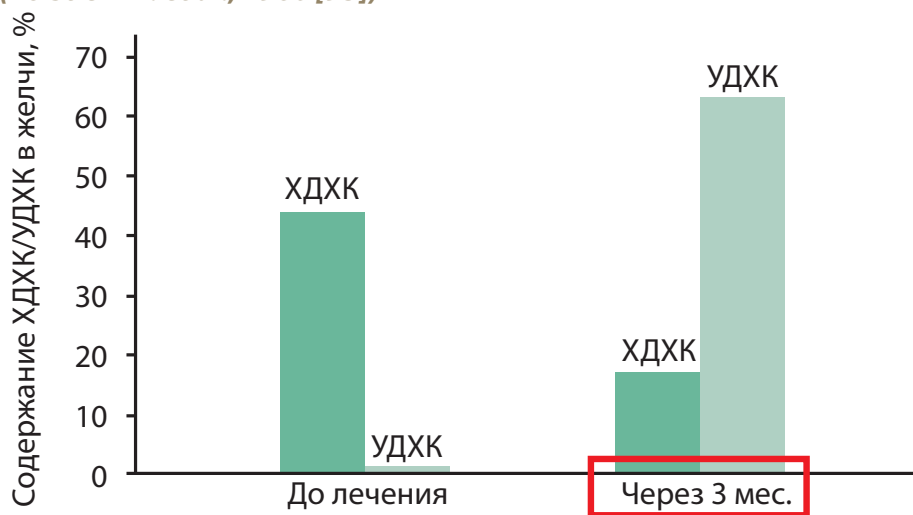
**2 балла** – симптом умеренно выраженный, существенно не нарушающий дневную активность больного, но заставляющий принимать лекарственные средства;

**3 балла** – симптом выраженный, делающий невозможным выполнение обычной деятельности и требующий обращения к врачу.

\*  $p < 0,05$

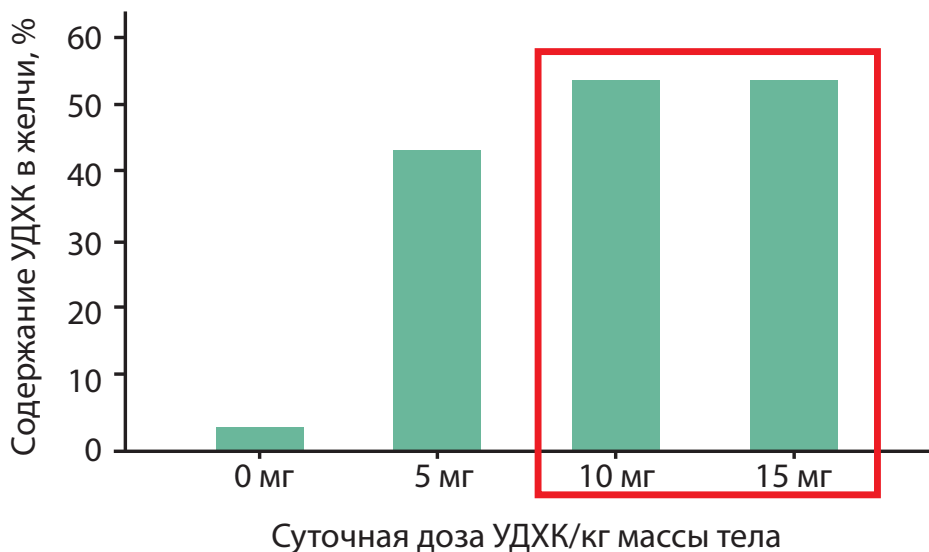
\*\*  $p < 0,01$

**Рисунок 52. Максимальный уровень УДХК в желчи при приеме Урсофалька достигается уже к 3 месяцам, когда проводится первичная оценка эффективности литолитической терапии (no Stiehl A. et al., 1980 [95])**



ХДХК - хенодезоксихолевая кислота

**Рисунок 53. Зависимость содержания УДХК в желчи от принимаемой дозы препарата (no Stiehl A. et al., 1980 [95])**

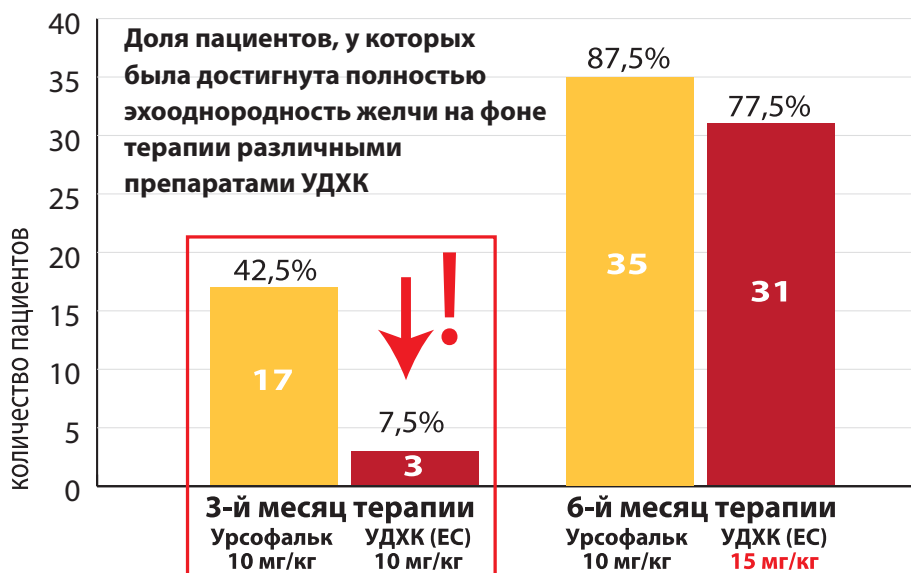




Прогноз эффективности литолитической терапии у конкретного пациента зависит от выполнения следующих рекомендаций:

- провести все необходимые исследования (ультразвуковое исследование, оценка сократительной функции ЖП, компьютерная томография);
- для исключения неэффективности лечения, связанной с недостаточной концентрацией УДХК в ЖП, необходимо назначить препарат, создающий максимальную концентрацию УДХК в желчи, – Урсофальк, особенно когда не проводятся дополнительные исследования по определению состава и кальцификации камней (компьютерная томография).

**Рисунок 54. Урсофальк обеспечивает эффективное наступление литолиза в дозе 10 мг/кг уже к 3-му месяцу терапии (по Сарвилиной И.В., 2015 [25])**



Через 3 месяца, когда проводится первичная оценка эффективности литолитической терапии, выполнение этих рекомендаций позволит:

- резко снизить вероятность принятия ложного решения о неэффективности самой литолитической терапии;
- получить более выраженную динамику литолиза у большего числа пациентов;

- легче убедить пациента продолжить дальше курс терапии;
- отсутствие необходимости корректировать дозу Урсофалька, пациент продолжает принимать препарат в дозе 10 мг/кг, что обеспечивает самую низкую стоимость курсовой терапии (рис. 56).

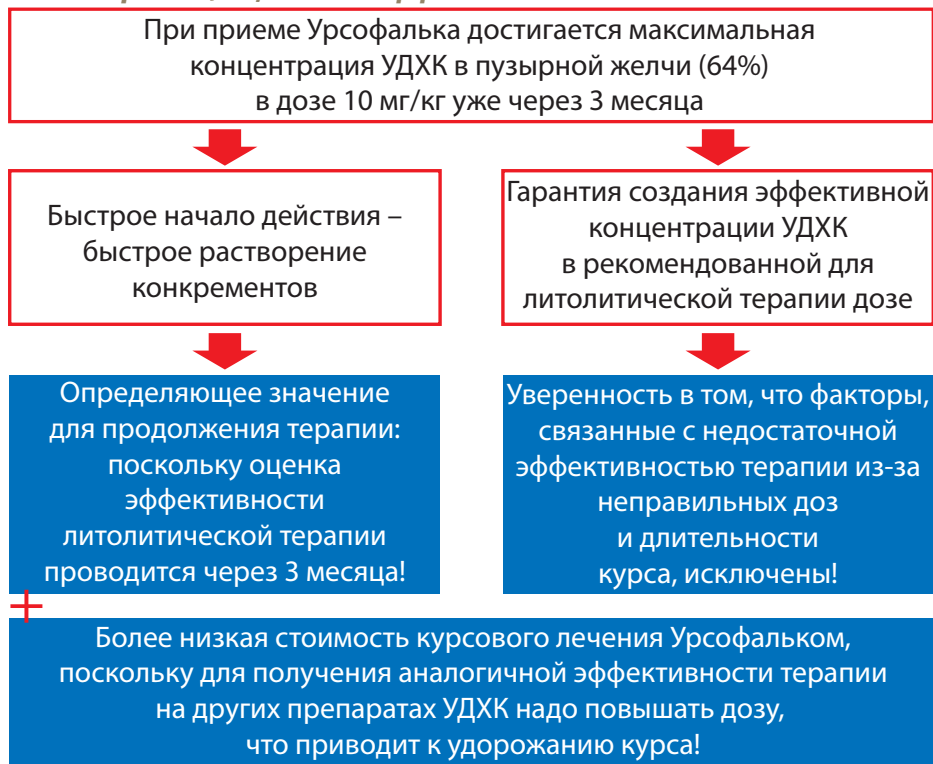
**Рисунок 55. Недостаточная эффективность индийского препарата УДХК (по Яковлеву А.А. с соавт., 2015 [32])**

**Доля пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и билиарным сладжем, у которых была достигнута полностью эхооднородность желчи на фоне терапии высокими дозами УДХК (Индия)**



Урсофальк оказывает противовоспалительное действие на эпителий и мышечный слой желчных путей (снижает активность циклооксигеназы-2 и перекисного окисления липидов), что косвенно способствует нормализации нарушенной моторики и секреции. Так, в исследовании Carotti S. et al., 2010, показано, что лечение Урсофальком способствует отчетливому снижению инфильтрации провоспалительными агентами мышечного слоя ЖП по сравнению с плацебо [41]. УДХК восстанавливает чувствительность рецепторов желчных путей к холецистокинину (рис. 57). Уровень доказательности эффективности УДХК при лечении билиарных дисфункций – В [49, 57, 58]. УДХК принципиально важна в профилактике ЖКБ, ведь билиарные дисфункции являются первым этапом формирования желчных конкрементов. На фоне терапии УДХК у больных микрохолелитиазом выявлено ускорение опорожнения ЖП, замедление времени нуклеации холестеринových кристаллов, снижение индекса насыщения желчи ХС, причем выявлена корреляция между скоростью опорожнения ЖП и составом желчи. Кристаллы в желчи ассоциированы не только с билиарным сладжем, но и с бескаменным холециститом, холестерозом ЖП, идиопатическим панкреатитом, билиарными болями, дисфункцией сфинктера Одди, постхолецистэктомическим синдромом, что объясняют мио-

**Рисунок 56. Влияние фармакокинетических свойств Урсофалька на эффективность медикаментозной литолитической терапии, оценка ее эффективности**



**Рисунок 57. Механизм действия Урсофалька при билиарных дисфункциях**



токсическим действием ХС желчи [7, 108]. УДХК является одним из первых средств лечения идиопатического панкреатита, достоверно снижает частоту панкреатических атак [98, 99, 100].

Дозы Урсофалька для лечения различных заболеваний представлены на рисунке 58.

**Рисунок 58. Урсофальк при различных заболеваниях (дозы и сроки лечения) (по Скворцовой Т.Э. с соавт., 2014 [26] с изменениями и дополнениями Н.Б. Губергриц)**

## Дозы и длительность терапии Урсофальком



### Дисфункция желчного пузыря

– 10 мг/кг массы тела в сутки в 2 приема  
– курсами от 2 недель до 2 месяцев  
(курсы рекомендуется повторять)



### Первичный билиарный холангит

– 13-15 мг/кг массы тела в сутки  
– постоянно



### Хронический бескаменный холецистит

– 10 мг/кг массы тела в сутки  
– курсами от 1-3 месяца



### Первичный склерозирующий холангит

– 12-15 мг/кг массы тела в сутки, возможно до 20-30 мг/кг в 2-3 приема  
– от 6 месяцев до нескольких лет



### Билиарный сладж

– 10 мг/кг массы тела в сутки  
– курсами по 3-6 месяцев



### Алкогольная болезнь печени

– 10-15 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема  
– 6-12 месяцев и более



### Холестероз желчного пузыря

– 10-15 мг/кг массы тела в сутки  
– 6-12 месяцев и больше



### Вирусный гепатит

– 10-15 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема  
– 6-12 месяцев и более



### Желчнокаменная болезнь

– 10-15 мг/кг массы тела в сутки  
– 6-18 месяцев



### Неалкогольный стеатогепатит

– 10-15 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема  
– 6-12 месяцев и более



### Постхолецистэктомический синдром

– 8 мг/кг массы тела в сутки  
– курсами по 1-3 месяца



### Поражение печени при муковисцидозе

– 12-15 мг/кг массы тела в сутки, возможно до 20-30 мг/кг в 2-3 приема  
– от 6 месяцев до нескольких лет



### Билиарный рефлюкс

– по 1 капсуле (0,5 табл.) 250 мг на ночь  
– от 10-14 дней до 2 месяцев



### Внутрипеченочный холестаз беременных

– 5-20 мг/кг массы тела в сутки на 1-3 приема  
– 3 недели



### Профилактика колоректального рака

– 8-15 мг/кг массы тела в сутки  
– непрерывно длительное время



### Профилактика гепатоцеллюлярной карциномы

– 250-750 мг/день  
– непрерывно длительное время

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В., Ерофеев Н.П. Роль кишечной микробиоты в обмене холестерина и рециркуляции желчных кислот. Лечение и профилактика. 2013; 3: 65-73.
2. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002; 4: 21-25.
3. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003; 3: 2-7.
4. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А., Дробышева А.Э., Загребина Е.А., Кадникова Н.Г., Калашникова М.А., Лукьянова Е.И., Павлова Л.Н., Плавник Р.Г., Саютина Е.В., Топчий Т.Б., Трунова С.Н., Туаева Е.М., Шустова Н.Ю. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. Терапевтический архив. 2020; 8: 60-65.
5. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Рус. мед. журнал. 2001; 9(2): 56.
6. Гинзбург М.М. Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Самара: НИИ диетологии и диетотерапии. 2010: 9.
7. Григорьева И.Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. Москва. 2012: 152.
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм. 2006; 1: 6-13.
9. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: Издательство Медицинское информационное агентство. 2011: 220.
10. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010; 1: 4-13.
11. Комиссаренко И.А. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых. Клин. геронтология. 2009; 1: 29-38.
12. Костюкевич О.И. Современные представления о патогенезе и терапии атеросклероза в свете новейших данных о кишечной микробиоте. Кардио Ньюс. 2015; 2: 4-5.
13. Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Маевская Е.А., Сутугина Е.А. Взаимосвязь синдромов раздраженного кишечника и избыточного бактериального роста: есть ли она? Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 2: 5-14.
14. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф. Рос. мед. журн. 2003; 6: 331.
15. Маевская Е.А., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит: от механизмов патогенеза к патогенетической терапии. Леч. врач. 2014; 8: 1-4.
16. Маевская Е.А., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайная или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога? Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2015; 1: 21-35.
17. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. Леч. врач. 2016; 4: 1-8.
18. Метаболический синдром. Под ред. Г.Е. Ройтберга. М.: МЕД-пресс-информ. 2007: 224.
19. Передерий В.Г., Кач С.М., Кутовой В.И., Роттер М.М. Избыточный вес и ожирение: последствия для здоровья и жизни, современные рекомендации по достижению и поддержанию нормальной массы тела. Киев: Старт-98. 2013: 240.
20. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств. Москва. 2016: 160.
21. Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Неуймина Т.В., Синицын С.П., Чулков В.С. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме. Consilium Medicum. 2019; 21(8): 65-70.
22. Плотникова Е.Ю. Микробный пейзаж кишечника и метаболический синдром – что общего? Вестник Клуба панкреатологов. 2016; 2: 63-72.
23. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011; 2: 35-39.
24. Самородская И.В. Ожирение: оценка и тактика ведения. СПб : СпецЛит. 2016: 103.
25. Сарвилина И.В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью 1 стадии. Леч. врач. 2015; 2: 64-68.
26. Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ткаченко Е.И. Желчнокаменная болезнь: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. М. 2014: 40.

27. Урсофальк в клинической практике: эффективная терапия заболеваний печени и желчных путей. Под ред. С. Ситкина. Freiburg (Germany). 2019: 20.
28. Урсофальк – европейский эталон урсодезоксихолевой кислоты: схемы терапии при различных заболеваниях и синдромах. Freiburg (Germany). 2019: 22.
29. Федосьина Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 6: 73-81.
30. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. Леч. врач. 2019; 4: 2-5.
31. Чубенко С.С. Микрохолелитиаз. Doctor. 2004; 3: 23-24.
32. Яковлев А.А., Волков А.С., Баштовая О.А., Столярова И.Г., Писковец В.А. Клиническая эффективность и безопасность курсовой литолитической терапии больных с хроническим холециститом и билиарным сладжем препаратом Ливодекса. Эксперимент. клин. гастроэнтерология. 2015; 3: 50-54.
33. Anderson J.W., Randles K.M., Kendall C.W., Jenkins D.J. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. J. Am. Coll. Nutr. 2004; 23(1): 5-17. doi: 10.1080/07315724.2004.10719338.
34. Anderson J.W., Zettwoch N., Feldman T., Tietyen-Clark J., Oeltgen P., Bishop C.W. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men. Arch. Intern. Med. 1988; 148(2): 292-296.
35. Angelin B., Carlson L.A. Bile acids and plasma high density lipoproteins: biliary lipid metabolism in fish eye disease. Eur. J. Clin. Invest. 1986; 16(2): 157-162.
36. Aro P., Ronkainen J., Talley N.J., Storskrubb T., Bolling-Sternevald E., Agréus L. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study. Gut. 2005; 54(10): 1377-1383. doi: 10.1136/gut.2004.057497.
37. Bellanti F., Villani R., Tamborra R., Blonda M., Iannelli G., di Bello G., Facciorusso A., Poli G., Iuliano L., Avolio C., Vendemiale G., Seraviddio G. Synergistic interaction of fatty acids and oxysterols impairs mitochondrial function and limits liver adaptation during NAFLD progression. Redox. Biol. 2018; 15: 86-96.
38. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: an expanded review. World J. Hepatol. 2017; 9: 715-732.
39. Broomfield P.H., Chopra R., Sheinbaum R.C., Bonorris G.G., Silverman A., Schoenfeld L.J., Marks J.W. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. N. Engl. J. Med. 1988; 319: 1567-1572.
40. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007; 56: 1766-1772.
41. Carotti S., Guarino M.P., Cicala M., Perrone G., Alloni R., Segreto F., Rabitti C., Morini S. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. Neurogastroenterol. Motil. 2010; 22(8): 866-873.
42. Chak A., Falk G., Grady W.M., Kinnard M., Elston R., Mittal S., King J.F., Willis J.E., Kondru A., Brock W., Barnholtz-Sloan J. Assessment of familiarity, obesity, and other risk factors for early age of cancer diagnosis in adenocarcinomas of the esophagus and gastroesophageal junction. Am. J. Gastroenterol. 2009; 104(8): 1913-1921. doi: 10.1038/ajg.2009.241.
43. Chang P., Friedenberg F. Obesity and GERD. Gastroenterol. Clin. North. Am. 2014; 43(1): 161-173. doi: 10.1016/j.gtc.2013.11.009.
44. Childhood obesity in Australia statistics 2010. Электронный документ. Режим доступа: <http://www.marshotel.com/photos/childhood-obesity-in-australia-statistics-2010>.
45. Danic M., Stanimirov B., Pavlovic N., Golocorbin-Kon S., Al-Salami H., Stankov K., Mikov M. Pharmacological applications of bile acids and their derivatives in the treatment of metabolic syndrome. Front. Pharmacol. 2018; 9: 1382.
46. de Moraes M.B., Vítolo M.R., Aguirre A.N., Medeiros E.H., Antoneli E.M., Fagundes-Neto U. Intake of dietary fiber and other nutrients by children with and without functional chronic constipation. Arq. Gastroenterol. 1996; 33(2): 93-101.
47. Delgado-Aros S., Locke G.R. 3rd, Camilleri M., Talley N.J., Fett S., Zinsmeister A.R., Melton L.J. 3rd. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. Am. J. Gastroenterol. 2004; 99(9): 1801-1806. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30887.x.
48. Della Penna A., Lange J., Hilbert J., Archid R., Konigsrainer A., Quante M. Ursodeoxycholic acid for 6 months after bariatric surgery is impacting gallstone associated morbidity in patients with preoperative asymptomatic gallstones. Obes. Surg. 2019; 29(4): 1216-1221.
49. Desai A.J., Dong M., Harikumar K.G., Miller L.J. Impact of ursodeoxycholic acid on a CCK1R cholesterolbinding site may contribute to its positive effects in digestive function. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2015; 309(5): G377-G386.
50. Duboc H., Tache Y., Hofmann A.F. The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application. Dig. Liver Dis. 2014; 46(4): 302-312.
51. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. Hepatology. 2016; 65(1): 146-181.

52. Ello-Martin J.A., Roe L.S., Ledikwe J.H., Beach A.M., Rolls B.J. Dietary energy density in the treatment of obesity: a year-long trial comparing 2 weight-loss diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85(6): 1465-1477. doi: 10.1093/ajcn/85.6.1465.
53. Fleming V., Wade W.E. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2010; 8(6): 514-550. doi: 10.1016/S1543-5946(10)80003-0.
54. Gibb R.D., McRorie J.W. Jr., Russell D.A., Hasselblad V., D'Alessio D.A. 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): 1604-1614. doi: 10.3945/ajcn.115.106989.
55. Gribble F.M. The gut endocrine system as a coordinator of postprandial nutrient homeostasis. *Proc. Nutr. Soc.* 2012; 71(4): 456-462.
56. Gruben N., Shiri-Sverdlov R., Koonen D.P., Hofker M.H. Nonalcoholic fatty liver disease: a main driver of insulin resistance or a dangerous liaison? *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 18(42): 2329-2343.
57. Guarino M.P., Carotti S., Morini S., Perrone G., Behar J., Altomare A., Alloni R., Caviglia R., Emerenziani S., Rabbiti C., Cicala M. Decreased number of activated macrophages in gallbladder muscle layer of cholesterol gallstone patients following ursodeoxycholic acid. *Gut.* 2008; 57(12): 1740-1741.
58. Guarino M.P., Cong P., Cicala M., Alloni R., Carotti S., Behar J. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut.* 2007; 56: 815-820.
59. Hu J., Hong W., Yao K.-N., Zhu X.-H., Chen Z.-Y., Ye L. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25(12): 1492-1501.
60. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M., Castelli W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983; 67(5): 968-977. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968.
61. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S., Kelly C.P., Camargo C.A. Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(22): 2340-2348. doi: 10.1056/NEJMoa054391.
62. Klaver F.A., van der Meer R. The assumed assimilation of cholesterol by *Lactobacilli* and *Bifidobacterium bifidum* is due to their bile salt-deconjugating activity. *Appl. Environ. Microbiol.* 1993; 59(4): 1120-1124. doi: 10.1128/AEM.59.4.1120-1124.1993.
63. Lam D., LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012; 19: 93-96.
64. Lammert F., Neubrand M.W., Bittner R., Feussner H., Greiner L., Hagenmuller F., Kiehne K.H., Ludwig K., Neuhaus H., Paumgartner G., Riemann J.F., Sauerbruch T. S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract. *Z. Gastroenterol.* 2007; 45(9): 971-1001.
65. Ledikwe J.H., Rolls B.J., Smiciklas-Wright H., Mitchell D.C., Ard J.D., Champagne C., Karanja N., Lin P.H., Stevens V.J., Appel L.J. Reductions in dietary energy density are associated with weight loss in overweight and obese participants in the PREMIER trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85(5): 1212-1221. doi: 10.1093/ajcn/85.5.1212.
66. Lee S.P., Nicholls J.F., Park H.Z. Biliary sludge as a cause of pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 589-593.
67. Magouliotis D.E., Tasiopoulou V.S., Svokos A.A., Svokos K.A., Chatedaki C., Sioka E., Zacharoulis D. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Obes. Surg.* 2017; 27(11): 3021-3030.
68. Managing and preventing obesity: behavioural factors and dietary interventions. Cambridge, Waltham, Kidlington: Woodhead Publishing. 2014: 372.
69. Marlett J.A., Fischer M.H. The active fraction of psyllium seed husk. *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62(1): 207-209. doi: 10.1079/pns2002201.
70. Marlett J.A., Kajs T.M., Fischer M.H. An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72(3): 784-789. doi: 10.1093/ajcn/72.3.784.
71. Mehmood M.H., Aziz N., Ghayur M.N., Gilani A.H. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (*Isapgula*) in constipation and diarrhea. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56(5): 1460-1471. doi: 10.1007/s10620-010-1466-0.
72. Mencarelli A., Fiorucci S. FXR an emerging therapeutic target for the treatment of atherosclerosis. *J. Cell. Mol. Med.* 2010; 14(1-2): 79-92.
73. Moreyra A.E., Wilson A.C., Koraym A. Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165(10): 1161-1166. doi: 10.1001/archinte.165.10.1161.
74. Mouillot T., Beylot M., Drai J., Hillon P., Gelas P., Lauverjat M., Brondel L., Chambrier C. Effect of bile acid supplementation on endogenous lipid synthesis in patients with short bowel syndrome: a pilot study. *Clin. Nutr.* 2020; 39(3): 928-934.
75. Mueller M., Thorell A., Claudel T., Jha P., Koefeler H., Lackner C., Hoessel B., Fauler G., Stojakovic T., Einarsson C., Marschall H.-U., Trauner M. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J. Hepatol.* 2015; 62(6): 1398-1404.
76. Nakagawa M., Colombo C., Setchell K.D. Comprehensive study of the biliary bile acid composition of patients with cystic fibrosis and associated liver disease before and after UDCA administration. *Hepatology.* 1990; 12: 322-334.

77. Nilsson M., Johnsen R., Ye W., Hveem K., Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA*. 2003; 290(1): 66-72. doi: 10.1001/jama.290.1.66.
78. Pereira D.I., Gibson G.R. Cholesterol assimilation by lactic acid bacteria and bifidobacteria isolated from the human gut. *Appl. Environ. Microbiol.* 2002; 68(9): 4689-4693.
79. Phatak U.P., Pashankar D.S. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2014; 38(10): 1324-1327. doi: 10.1038/ijo.2014.67.
80. Pourhoseingholi M.A., Kaboli S.A., Pourhoseingholi A., Moghimi-Dehkordi B., Safaee A., Mansoori B.K., Habibi M., Zali M.R. Obesity and functional constipation; a community-based study in Iran. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2009; 18(2): 151-155.
81. Rana S., Bhansali A., Bhadada S., Sharma S., Kaur J., Singh K. Orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetes patients from North India. *Diabetes Technol. Ther.* 2011; 13(11): 1115-1120. doi: 10.1089/dia.2011.0078.
82. Ratziv V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., Sogni P., Maynard M., Larrey D., Serfaty L., Bonnefont-Rousselot D., Bastard J.-P., Riviere M., Spenard J. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2011; 54(5): 1011-1019.
83. Renga B., Mencarelli A., Vavassori P., Brancaloneo V., Fiorucci S. The bile acid sensor FXR regulates insulin transcription and secretion. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1802(3): 363-372.
84. Ros E., Navarro S., Bru C., Garcia-Puges A., Valderrama R. Occult microlithiasis in «idiopathic» acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*. 1991; 101: 1701-1709.
85. Sacks F.M., Bray G.A., Carey V.J., Smith S.R., Ryan D.H., Anton S.D., McManus K., Champagne C.M., Bishop L.M., Laranjo N., Leboff M.S., Rood J.C., de Jonge L., Greenway F.L., Loria C.M., Obarzanek E., Williamson D.A. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(9): 859-873. doi: 10.1056/NEJMoa0804748.
86. Sanchez-Garcia A., Sahebkar A., Simental-Mendia M., Simental-Mendia L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2018; 135: 144-149.
87. Saraswat V.A., Sharma B.C., Agarwal D.K., Kumar R., Negi T.S., Tandon R.K. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 19(10): 1206-1211.
88. Scholtens P.A., Alliet P., Raes M., Alles M.S., Kroes H., Boehm G., Knippels L.M., Knol J., Vandenplas Y. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J. Nutr.* 2008; 138(6): 1141-1147. doi: 10.1093/jn/138.6.1141.
89. Schouten B., van Esch B.C., Hofman G.A., van Doorn S.A., Knol J., Nauta A.J., Garssen J., Willemsen L.E., Knippels L.M. Cow milk allergy symptoms are reduced in mice fed dietary synbiotics during oral sensitization with whey. *J. Nutr.* 2009; 139(7): 1398-1403. doi: 10.3945/jn.109.108514.
90. Schwenger K.J., Allard J.P. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(7): 1712-1723. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1712.
91. Sharma B.C., Agarwal D.K., Dhiman R.K., Bajjal S.S., Choudhuri G., Saraswat V.A. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy. *Gastroenterology*. 1998; 115: 124-128.
92. Shiffman M.L., Kaplan D., Brinkman-Kaplan V., Vickers F.F. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122(12): 899-905.
93. Simental-Mendia L.E., Simental-Mendia M., Sanchez-Garcia A., Banach M., Serban M.C., Cicero A.F.G., Sahebkar A. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019; 18(1): 88.
94. Stanimirov B., Stankov K., Mikov M. Pleiotropic functions of bile acids mediated by the farnesoid X receptor. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2012; 75(4): 389-398.
95. Stiehl A., Raedsch R., Czygan P., Gotz R., Manner C., Walker S., Kommerell B. Effects of biliary bile acid composition of biliary cholesterol saturation in gallstone patients treated with chenodeoxycholic acid/or ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 1980; 79: 1192-1198.
96. 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; 12(7): 1090-1100.
97. Talley N.J., Quan C., Jones M.P., Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol. Motil.* 2004; 16(4): 413-419. doi: 10.1111/j.1365-2982.2004.00530.x.
98. Testoni P.A., Caporuscio S., Bagnolo F., Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95(7): 1702-1707.
99. Testoni P.A. Acute recurrent pancreatitis: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(45): 16891-16901.
100. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Ed. Beger H.G., Warshaw A.L., Hruban R.H., Buchler M.W., Lerch M.M., Neoptolemos J.P., Shimosegawa T., Whitcomb D.C. Oxford, 2018: 1173 p.



101. Tosetti C., Corinaldesi R., Stanghellini V., Pasquali R., Corbelli C., Zoccoli G., Di Febo G., Monetti N., Barbara L. Gastric emptying of solids in morbid obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1996; 20(3): 200-205.
102. Tsuchida T., Shiraishi M., Ohta T., Sakai K., Ishii S. Ursodeoxycholic acid improves insulin sensitivity and hepatic steatosis by inducing the excretion of hepatic lipids in high-fat diet-fed KK-Ay mice. *Metabolism.* 2012; 61(7): 944-953.
103. Tuohy K.M., Rouzaud G.C., Brück W.M., Gibson G.R. Modulation of the human gut microflora towards improved health using prebiotics-assessment of efficacy. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11(1): 75-90. doi: 10.2174/1381612053382331.
104. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444(7122): 1027-1031. doi: 10.1038/nature05414.
105. van Hoffen E., Rüter B., Faber J., M'Rabet L., Knol E.F., Stahl B., Arslanoglu S., Moro G., Boehm G., Garssen J. A specific mixture of short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy. *Allergy.* 2009; 64(3): 484-487. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01765.x.
106. van Oijen M.G., Josemanders D.F., Laheij R.J., van Rossum L.G., Tan A.C., Jansen J.B. Gastrointestinal disorders and symptoms: does body mass index matter? *Neth. J. Med.* 2006; 64(2): 45-49.
107. vd Baan-Slootweg O.H., Liem O., Bekkali N., van Aalderen W.M., Rijcken T.H., Di Lorenzo C., Benninga M.A. Constipation and colonic transit times in children with morbid obesity. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011 Apr; 52(4): 442-445. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181ef8e3c.
108. Wallace M.B., Hawes R.H., Durkalski V., Chak A., Mallery S., Catalano M.F., Wiersma M.J., Bhutani M.S., Ciaccia D., Kochman M.L., Gress F.G., Van Velse A., Hoffman B.J. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest. Endosc.* 2001; 53: 294-299.
109. Wanders A.J., Jonathan M.C., van den Borne J.J., Mars M., Schols H.A., Feskens E.J., de Graaf C. The effects of bulking, viscous and gel-forming dietary fibers on satiation. *Br. J. Nutr.* 2013; 109(7): 1330-1337. doi: 10.1017/S0007114512003145.
110. Wang Z.Q., Zuberi A.R., Zhang X.H., Macgowan J., Qin J., Ye X., Son L., Wu Q., Lian K., Cefalu W.T. Effects of dietary fibers on weight gain, carbohydrate metabolism, and gastric ghrelin gene expression in mice fed a high-fat diet. *Metabolism.* 2007; 56(12): 1635-1642. doi: 10.1016/j.metabol.2007.07.004.
111. Wei Y., Rector R.S., Thyfault J.P., Ibdah J.A. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14(2): 193-199. doi: 10.3748/wjg.14.193.
112. Wei Z.H., Wang H., Chen X.Y., Wang B.S., Rong Z.X., Wang B.S., Su B.H., Chen H.Z. Time- and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild-to-moderate hypercholesterolemia: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009; 63(7): 821-827. doi: 10.1038/ejcn.2008.49.
113. Wolever T.M., Jenkins D.J., Mueller S., Boctor D.L., Ransom T.P., Patten R., Chao E.S., McMillan K., Fulgoni V. 3rd. Method of administration influences the serum cholesterol-lowering effect of psyllium. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 59(5): 1055-1059. doi: 10.1093/ajcn/59.5.1055.
114. Worobetz L.J., Inglis F.G., Shaffer E.A. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88: 1705-1710.
115. Wu A.H., Tseng C.C., Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer.* 2003; 98(5): 940-948. doi: 10.1002/cncr.11568.
116. Wu W.C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14(2): 313-317. doi: 10.3748/wjg.14.313.
117. Wu Y.W., Tseng P.H., Lee Y.C., Wang S.Y., Chiu H.M., Tu C.H., Wang H.P., Lin J.T., Wu M.S., Yang W.S. Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: from FDG PET/CT perspective. *PLoS One.* 2014; 9(3): e92001. doi: 10.1371/journal.pone.0092001.
118. Xing J., Chen J.D. Alterations of gastrointestinal motility in obesity. *Obes. Res.* 2004; 12(11): 1723-1732. doi: 10.1038/oby.2004.213.
119. Yates M., Cheong E., Luben R., Igali L., Fitzgerald R., Khaw K.T., Hart A. Body mass index, smoking, and alcohol and risks of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a UK prospective cohort study. *Dig. Dis. Sci.* 2014; 59(7): 1552-1559. doi: 10.1007/s10620-013-3024-z.
120. Zahorska-Markiewicz B., Jonderko K., Lelek A., Skrzypek D. Gastric emptying in obesity. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* 1986; 40(4): 309-313.
121. Zhang Y., Zheng X., Huang F., Zhao A., Ge K., Zhao Q., Jia W. Ursodeoxycholic acid alters bile acid and fatty acid profiles in a mouse model of diet-induced obesity. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 842.

Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева, Т.Л. Можина,  
А.Е. Клочков, Г.М. Лукашевич, А.А. Зейналова, П.Г. Фоменко

# **Ожирение: современные возможности лечения**

*Пособие для врачей*

Сдано в набор 23.03.2021  
Подписано в печать 20.05.2021  
Формат 60x90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага мелованная, 115 г/м<sup>2</sup>  
Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная  
Тираж 5000 экз. Заказ ДФ381.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»



