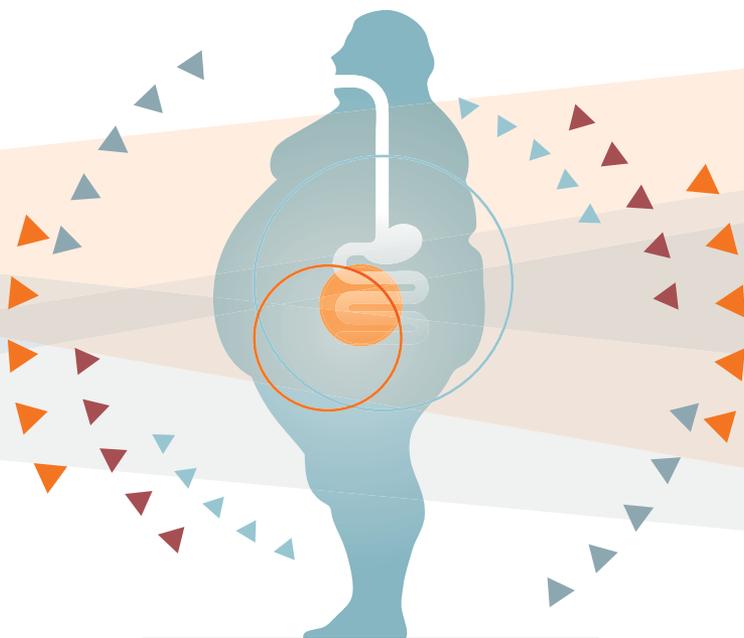


Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый



# **ОЖИРЕНИЕ**

## **И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ КОМОРБИДНОСТЬ**

Москва  
2021



Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый

# **ОЖИРЕНИЕ И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ КОМОРБИДНОСТЬ**

Москва

2021

УДК: 616.3:616.399-008.9-056.257-085(07)

ББК: 54.13я7+54.152.11-5я7

А65

Андреев Д. Н.

Ожирение и гастроэнтерологическая коморбидность: [пособие] Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. – М.: Прима Принт, 2021. – 56 с.: ил. – ISBN 978-5-6046640-1-8

В пособии отражены современные представления о связи ожирения с рядом заболеваний гастроэнтерологического профиля, продемонстрированы потенциальные механизмы коморбидности, а также освещены важнейшие элементы адекватного подхода к комплексному лечению ожирения и профилактике ассоциированных с этим патологическим состоянием рисков.

Пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

Андреев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники.

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница», лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники.

УДК 616.3:616.399-008.9-056.257-085(07):

ББК 54.13я7+54.152.11-5я7:

ISBN 978-5-6046640-1-8

© Коллектив авторов, 2021 г.

Сдано в набор 15.06.2021.

Подписано в печать 10.07.2021.

Формат А5. Бумага мелованная, 115 г.

Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная.

Тираж 5000 экз. Заказ ДФ403.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима принт»

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие .....	4
Список сокращений .....	5
Дефиниция .....	6
Эпидемиология .....	7
Классификационные принципы .....	11
Причины .....	13
Заболевания, ассоциированные с избыточной массой тела и ожирением.....	15
Заболевания пищевода .....	18
Заболевания желудка.....	22
Заболевания желчного пузыря.....	23
Заболевания поджелудочной железы.....	24
Заболевания печени .....	25
Заболевания кишечника.....	27
Принципы лечения.....	29
Заключение .....	46
Литература .....	46

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время можно без преувеличения сказать, что ожирение приобретает характер неинфекционной пандемии XXI века. С 1975 по 2016 год число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое и сейчас составляет 650 млн человек. Начавшаяся в декабре 2019 года пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 может являться катализатором роста доли лиц с избыточной массой тела и ожирением, что обусловлено повсеместным введением карантинных мер, локдауна, самоизоляции и ассоциированным с этими факторами снижением физической активности населения. С клинической точки зрения ожирение является важной медико-социальной проблемой современной медицины, имеющей мультитаргетные риски различной патологии, включая поражение органов пищеварительной системы.

В настоящем пособии мы постарались отразить современные представления о связи ожирения с рядом заболеваний гастроэнтерологического профиля, продемонстрированы потенциальные механизмы коморбидности, а также освещены важнейшие элементы адекватного подхода к комплексному лечению ожирения и профилактике ассоциированных с этим патологическим состоянием рисков. Мы надеемся, что предлагаемое издание будет полезно широкому кругу специалистов, включая врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, эндокринологов, а также врачей смежных специальностей, принимающих непосредственное участие в лечении соматических заболеваний у больных ожирением.

*Искренне ваши,  
авторы*

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>АКП</b>	– аденокарцинома пищевода
<b>ГЦК</b>	– гепатоцеллюлярная карцинома
<b>ГЭРБ</b>	– гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
<b>ДИ</b>	– доверительный интервал
<b>ЖКБ</b>	– желчнокаменная болезнь
<b>ЖКТ</b>	– желудочно-кишечный тракт
<b>ИМТ</b>	– индекс массы тела
<b>ИФР</b>	– инсулиноподобный фактор роста
<b>КРР</b>	– колоректальный рак
<b>ЛПВП</b>	– липопротеины высокой плотности
<b>ЛПНП</b>	– липопротеины низкой плотности
<b>МЗФ</b>	– метаболически здоровый фенотип
<b>МНЗФ</b>	– метаболически нездоровый фенотип
<b>НАЖБП</b>	– неалкогольная жировая болезнь печени
<b>НАСГ</b>	– неалкогольный стеатогепатит
<b>НПС</b>	– нижний пищеводный сфинктер
<b>ОБ</b>	– окружность бедер
<b>ОБХ</b>	– Общество бариатрических хирургов
<b>ОП</b>	– острый панкреатит
<b>ОР</b>	– относительный риск
<b>ОТ</b>	– окружность талии
<b>ОШ</b>	– отношение шансов
<b>ПБ</b>	– пищевод Барретта
<b>РАЭ</b>	– Российская ассоциация эндокринологов
<b>СЖК</b>	– свободные жирные кислоты
<b>СОЗ</b>	– стандартизованное отношение заболеваемости
<b>СРК</b>	– синдром раздраженного кишечника
<b>СРНПС</b>	– спонтанные релаксации нижнего пищеводного сфинктера
<b>СРС</b>	– стандартизованная разность средних
<b>УДХК</b>	– урсодезоксихолевая кислота

## ДЕФИНИЦИЯ

Ожирение – это хроническое заболевание обмена веществ, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений, повышающее риск развития различных заболеваний и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания курса лечения.

С современных позиций ожирение рассматривается как важный компонент метаболического синдрома – комплекса метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития ряда социально значимых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность. На сегодняшний день, помимо ожирения, в качестве компонентов метаболического синдрома рассматривают диабет и другие нарушения толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию, гиперурикемию, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), нарушения фибринолитической активности крови, гиперандрогению и синдром поликистозных яичников у женщин, гипоандрогению у мужчин, гиперурикемию, микроальбуминурию, причем перечень патологических состояний, объединенных этим термином, неуклонно растет.

В системе международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ВОЗ ожирение кодируется следующим образом:

- E66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов
- E66.1 Ожирение, вызванное приемом лекарственных средств
- E66.2 Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией
- E66.8 Другие формы ожирения
- E66.9 Ожирение неуточненное

Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11, утвержденный 25 мая 2019 года странами – участниками Всемирной ассамблеи здравоохранения ВОЗ, который должен вступить

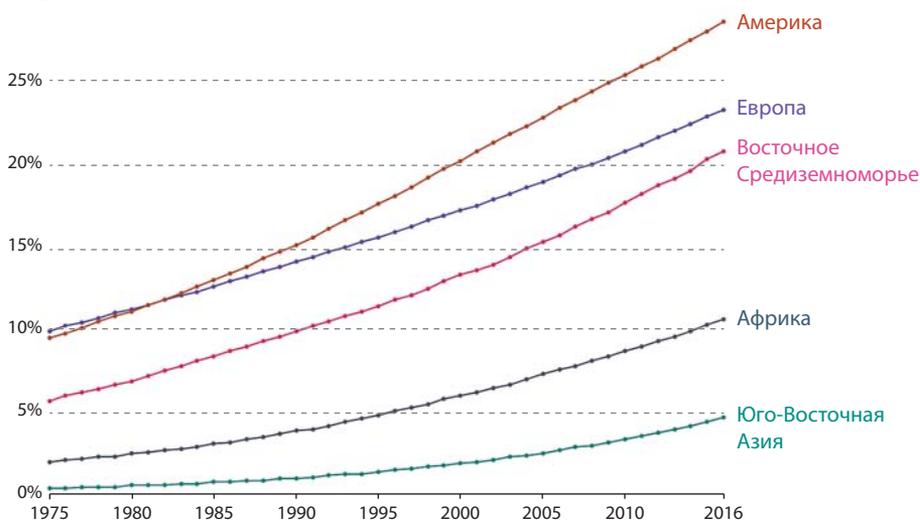
в действие 1 января 2022 года, предлагает использовать следующие кодировки:

- 5B81 Ожирение
  - 5B81.0 Ожирение, обусловленное дисбалансом потребления и расхода энергии
  - 5B81.1 Лекарственно-индуцированное ожирение
  - 5B81.Y Другие формы ожирения
  - 5B81.Z Ожирение неуточненное

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

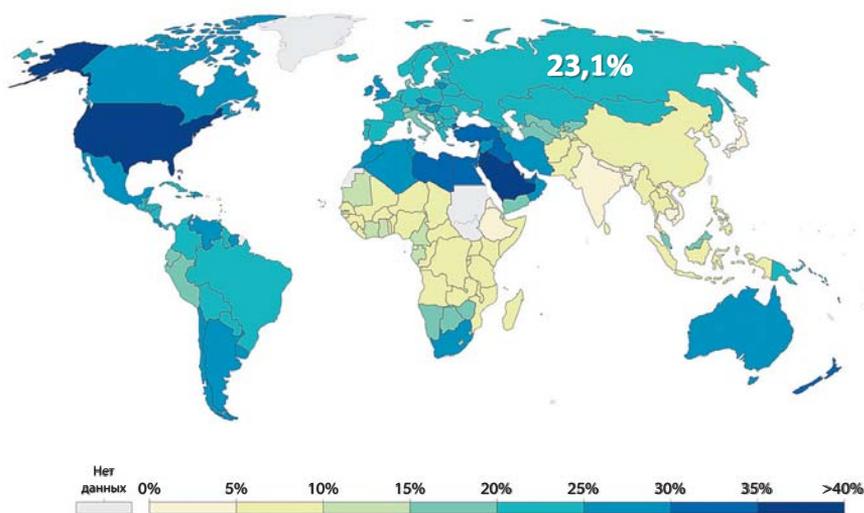
Рост количества лиц, страдающих ожирением, начался в 1970 – 80-х годах и отчетливо прослеживается как в детской, так и во взрослой популяции. Без преувеличения можно сказать, что в настоящее время ожирение приобретает характер неинфекционной пандемии. С 1975 по 2016 год число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое (рис. 1). В настоящее время до 10% бюджета здравоохранения в развитых странах направлены на лечение ожирения и его осложнений.

**Рисунок 1. Динамика роста ожирения в крупных регионах мира (1975-2016 гг.)**



Согласно данным ВОЗ, в 2016 году около 13% лиц в возрасте от 18 лет страдали ожирением (11% мужчин и 15% женщин), что составляет более 650 млн человек. На эпидемиологическом уровне частота ожирения выше в развитых странах Европы, Северной Америки и Океании, тогда как наиболее низкие показатели отмечаются в странах Южной Азии и Африки к югу от Сахары (рис. 2). В странах Американского региона обобщенная распространенность ожирения составляет 28,6%, Европы – 23,3%, Восточного Средиземноморья – 20,8%, Африки – 10,6%, Юго-Восточной Азии – 4,7%. Наиболее высокие показатели распространенности ожирения отмечаются в США (36,2%) и Саудовской Аравии (35,4%), тогда как минимальные – во Вьетнаме (2,9%), Индии (3,9%) и Японии (4,3%). Организация экономического сотрудничества и развития прогнозирует общемировой тренд роста показателей ожирения к 2030 году, особенно в США, Мексике и Англии, где распространенность этого патологического состояния может достичь 47%, 39% и 35% соответственно.

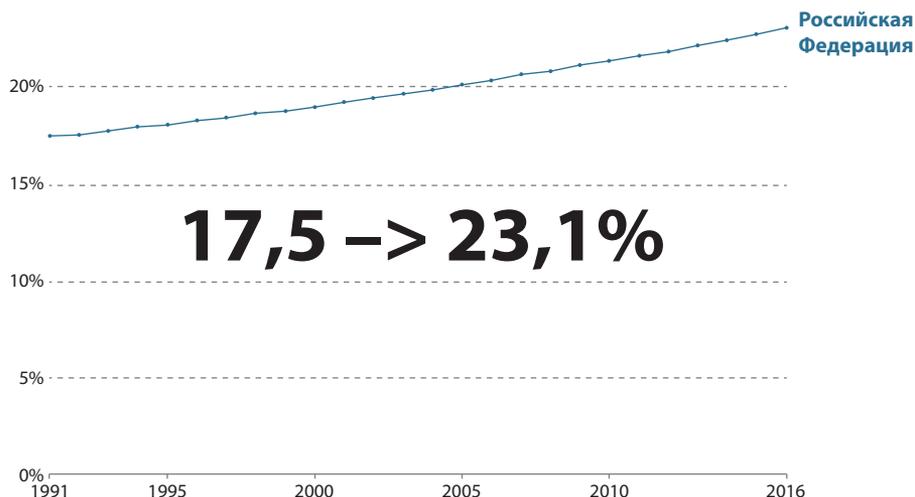
**Рисунок 2. Распространенность ожирения в мире**



В Российской Федерации избыточная масса тела и ожирение регистрируются у 61,1% населения, тогда как доля истинного ожирения (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) составляет 23,1%. Таким образом, более

33 млн человек в России страдают от ожирения. С 1991 по 2016 год рост ожирения в нашей стране составил 5,6%, и тенденция к повышению данного показателя сохраняется (рис. 3).

**Рисунок 3. Динамика роста ожирения в Российской Федерации (1991-2016 гг.)**



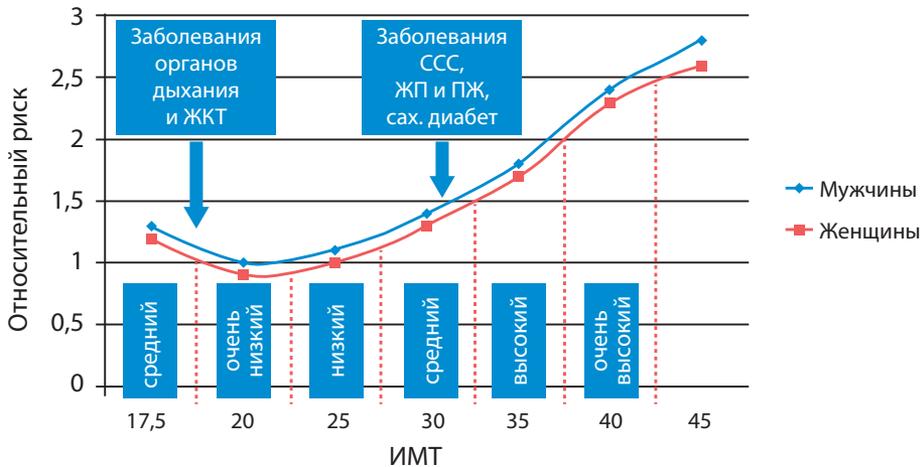
Начавшаяся в начале 2020 года пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 может являться катализатором роста доли лиц с избыточной массой тела и ожирением, что обусловлено повсеместным введением карантинных мер, локдауна, самоизоляции и ассоциированным с этими факторами снижением физической активности населения.

В целом, в мире от последствий избыточного веса и ожирения умирает больше людей, чем от последствий аномально низкой массы тела. Повышение ИМТ коррелирует со смертностью в популяции фактически во всех исследованиях (рис. 4). Согласно крупнейшему метаанализу, обобщившему результаты 97 исследований, ожирение является неблагоприятным прогностическим признаком смертельных исходов (ОШ 1,18; 95% ДИ: 1,12-1,25).

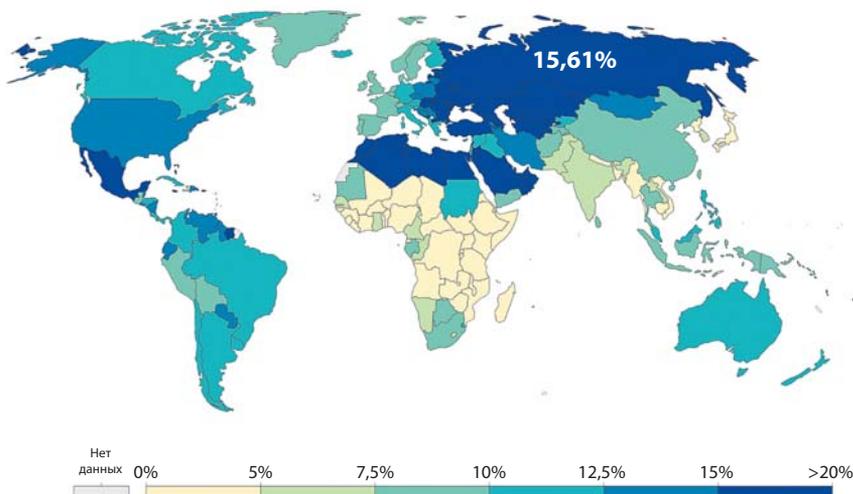
В 2017 году около 8% смертей во всем мире были ассоциированы с ожирением. Глобальный средний уровень смертности от ожирения составляет 60 случаев на 100 000 населения. Во многих

странах со средним уровнем дохода, особенно в Восточной Европе, Центральной Азии, Северной Африке и Латинской Америке, более 15% смертей связаны с ожирением. В развитых странах с высоким уровнем доходов эта доля составляет от 8 до 12%. Исключением являются Япония и Южная Корея, где этот показатель составляет около 5% (рис. 5).

**Рисунок 4. Влияние ИМТ на относительный риск смертности**



**Рисунок 5. Частота ассоциированных с ожирением смертей в мире**



Российская Федерация относится к категории стран с высоким уровнем смертности от ожирения. В 2017 году 15,61% смертей, ассоциированных с этим патологическим состоянием, были зарегистрированы в нашей стране. Средний уровень смертности от ожирения в Российской Федерации составляет 123,27 случаев на 100 000 населения.

## КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ПРИНЦИПЫ

Согласно этиологическому принципу, ожирение классифицируется на:

- первичное (экзогенно-конституциональное, алиментарное) ожирение;
- вторичное (симптоматическое) ожирение, в структуре которого выделяют:
  - ожирение с установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением);
  - церебральное ожирение (адипозогенное ожирение, синдром Пехкранца–Бабинского–Фрелиха) вследствие опухолей головного мозга, диссеминации системных поражений и инфекционных заболеваний, психических заболеваний;
  - ожирение вследствие эндокринопатий: заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, гипотиреоидное, гипоовариальное ятрогенное;
  - ожирение на фоне приема лекарственных препаратов, способствующих увеличению массы тела.

В клинической практике для диагностики ожирения используют количественный параметр – индекс массы тела (ИМТ), который связывает массу (в килограммах) с ростом (в метрах) в виде отношения  $\text{масса}/\text{рост}^2$ . Нормальным показателем ИМТ считается диапазон от 18,5 и меньше 25  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Избыточная масса определяется, если ИМТ больше 25 и меньше 30  $\text{кг}/\text{м}^2$ . При ожирении ИМТ равен или превышает 30  $\text{кг}/\text{м}^2$ .

Согласно классификации ВОЗ, выделяют 3 степени ожирения:

- ожирение первой степени (ИМТ 30-34,99 кг/м<sup>2</sup>);
- ожирение второй степени (ИМТ 35-39,99 кг/м<sup>2</sup>);
- ожирение третьей степени (морбидное) (ИМТ 40 и более кг/м<sup>2</sup>).

В 2014 году в рекомендациях AACE/ACE, 2014 (The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology) было предложено перейти от количественной оценки ожирения на основе ИМТ к оценке ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением заболеваний или болезненных состояний – подход, ориентированный на осложнения (таблица 1.).

**Таблица 1. Классификация ожирения по стадиям (AACE/ACE, 2014 г.)**

Диагноз	Антропометрические данные	Связанные осложнения
Нормальный вес	ИМТ <25 кг/м <sup>2</sup>	Нет
Избыточная масса тела	ИМТ =25-29,99 кг/м <sup>2</sup>	Нет
Ожирение 0 стадии	ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup>	Нет
Ожирение 1 стадии	ИМТ ≥35 кг/м <sup>2</sup>	Имеется одно или несколько осложнений средней тяжести
Ожирение 2 стадии	ИМТ ≥40 кг/м <sup>2</sup>	Имеется одно или несколько тяжелых осложнений

Согласно последним национальным рекомендациям «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний» (2017 г.), представляется целесообразным использовать дополненную классификацию ВОЗ, позволяющую провести стратификацию пациентов по риску осложнений ожирения, кардиометаболическому риску с использованием простых методов антропометрического и клинического обследования (табл. 2).

**Таблица 2. Классификация ожирения, предложенная национальным рекомендациям «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний» (2017 г.)**

Степень ожирения	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	ОТ/ОБ	Метаболический фенотип
Нормальный вес	<25	≤0,9 (муж) ≤0,85 (жен)	МЗФ*
		>0,9 (муж) >0,85 (жен)	МНЗФ**
Избыточный вес	25-29,99	≤0,9 (муж) ≤0,85 (жен)	МЗФ
		>0,9 (муж) >0,85 (жен)	МНЗФ
Ожирение, степень 1	30-34,9	≤0,9 (муж) ≤0,85 (жен)	МЗФ
		>0,9 (муж) >0,85 (жен)	МНЗФ
Ожирение, степень 2	35-39,9	≤0,9 (муж) ≤0,85 (жен)	МЗФ
		>0,9 (муж) >0,85 (жен)	МНЗФ
Ожирение, степень 3	≥40	≤0,9 (муж) ≤0,85 (жен)	МЗФ
		>0,9 (муж) >0,85 (жен)	МНЗФ

ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, МЗФ – метаболически здоровый фенотип, МНЗФ – метаболически нездоровый фенотип

## ПРИЧИНЫ

Согласно современным представлениям, ожирение является многофакторным заболеванием, в формировании которого, помимо дисбаланса между потреблением и расходом энергии, участвуют различные нейрогуморальные механизмы и средовые факторы.

Главным образом формированию избыточной массы тела и ожирения способствует положительный энергетический баланс, который ассоциирован с высококалорийным питанием. Избыток калорий аккумулируется в организме в виде триглицеридов в жировой ткани. Помимо этого, в основе накопления избыточного количества жира в организме лежит повышенное поглощение животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Избыток последних провоцирует структурные и конформационные изменения фосфолипидов клеточных мембран, а также альтерацию экспрессии ряда генов, контролирующих процессы внутриклеточной сигнальной трансдукции инсулина.

Гиподинамия – второй по значимости фактор, способствующий развитию ожирения и кофактор формирования инсулинорезистентности. При гиподинамии происходит регресс липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой тканях и снижается транслокация транспортеров глюкозы в мышцах, что приводит к развитию инсулинорезистентности.

Прием ряда фармакологических средств может обусловить лекарственно-индуцированное ожирение. К таким препаратам относятся транквилизаторы, антидепрессанты, противосудорожные, антидиабетические, антигистаминные, бета-блокаторы, глюкокортикоиды, препараты половых гормонов, пероральные контрацептивы и др.

Полиморфизмы ряда генов строго ассоциированы с развитием ожирения, включая ген рецептора меланокортина 4 (*MC4-R*), ген лептина (*LEP*) и ген про-опиомеланокортина (*POMC*). В частности, генетические альтерации *MC4-R* лежат в основе 6% случаев раннего дебюта ожирения у детей. Помимо этого, существует несколько редких наследственных заболеваний, ассоциированных с развитием ожирения: синдром Прадера–Вилли, синдром Барде–Бидля, синдром Альстрема, синдром Карпенстера, наследственная остеодистрофия Олбрайта.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Ожирение как неотъемлемый компонент метаболического синдрома является актуальной проблемой современной медицины, так как несет в себе мультитаргетные риски различной патологии, что подтверждается многочисленными исследованиями. Согласно крупнейшему когортному исследованию (123 234 амбулаторных пациента в возрасте 65 лет и старше), риск возникновения коморбидных заболеваний у пациентов с ожирением превышает 20 кратную отметку, уступая лишь почечной недостаточности (табл. 3).

**Таблица 3. Риск возникновения коморбидных заболеваний в различных клинических группах<sup>1</sup> (van den Bussche H. et al., 2011)**

Заболевание/нозологическая группа	ОР (общий)	ОР (женщины)	ОР (мужчины)
<b>Высокий риск мультиморбидности (ОР &gt;15)</b>			
Почечная недостаточность	25,5	34,3	23,2
<b>Ожирение</b>	<b>20,3</b>	<b>19,0</b>	<b>22,1</b>
Заболевания печени	18,1	19,3	17,9
Хронический холецистит / ЖКБ	17,8	16,5	19,1
Дивертикулярная болезнь кишечника	17,1	18,8	14,9
Мочекаменная болезнь	16,7	27,0	15,5
Нарушение обмена пуриновых и пиримидиновых оснований	16,2	31,4	12,9
Атеросклероз	16,1	16,8	16,2
Анемия	15,8	17,3	14,5
Нейропатия	15,2	14,9	15,6
<b>Низкий риск мультиморбидности (ОР &lt;5)</b>			
АГ	3,7	3,4	4,1
Деменция	3,9	3,4	4,9
Злокачественные новообразования	4,3	4,4	4,5
Тяжелые нарушения зрения	4,5	4,4	4,6

<sup>1</sup> Мультиморбидность учитывалась как наличие 3 и более хронических заболеваний из 46, включенных в список.

Риск коморбидности возрастает с возрастом больного, увеличивая вероятность летального исхода. Действительно, мультиморбидность увеличивается с 10% у пациентов в возрасте до 19 лет, до 80% у лиц 80 лет и старше. Более чем у 50% пожилых пациентов встречается 3 и более хронических заболеваний. Важно отметить, что на сегодняшний день коморбидность рассматривается как независимый фактор риска летального исхода. Так, у больных с коморбидными заболеваниями прогрессивно увеличивается трёхлетняя смертность: при двух и более заболеваниях она достигает 82%.

Существует два основных механизма, объясняющих ассоциацию ожирения с формированием коморбидной патологии. Ряд заболеваний развивается в результате непосредственного повышения жировой массы организма, что объясняет формирование социальной стигматизации пациента, а также риск развития заболеваний опорно-двигательной системы. В основе генеза других патологий, ассоциированных с ожирением, лежит увеличение синтеза и изменение профиля адипокинов, продуцируемых жировыми клетками. К таким веществам относят лептин, ангиотензиноген, адипсин и ряд других метаболитов. Ангиотензиноген представляет собой фермент, участвующий в контроле артериального давления. Адипсин – фактор системы комплемента, играющий роль в процессах свертывания крови и опосредованно влияющий на ремоделирование костной ткани. При ожирении уменьшается продукция адипонектина, участвующего в процессе регуляции чувствительности тканей к инсулину. Низкие уровни этого вещества ассоциированы с инсулинорезистентностью. В целом изменение профиля секреции адипокинов и других метаболитически активных веществ у лиц с ожирением опосредованно может приводить к различным значимым метаболическим нарушениям и формированию заболеваний (рис. 6).

На сегодняшний день доказано, что ожирение ассоциировано с целым рядом заболеваний гастроэнтерологического профиля, при этом механизмы этих связей крайне гетерогенны и мультифакториальны. Гипертрофия и гиперплазия адипоцитов при ожи-

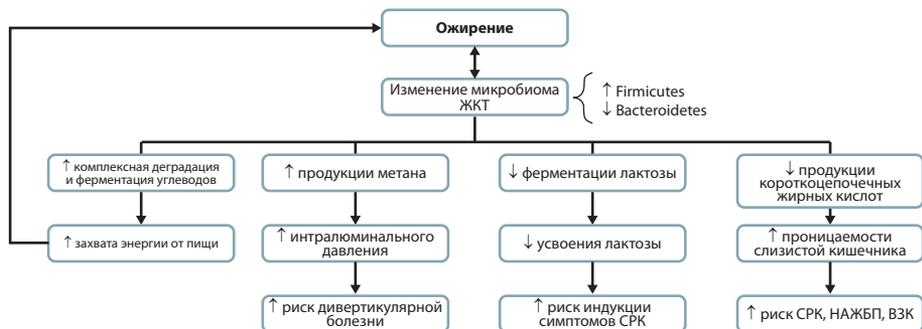
**Рисунок 6. Концепция основных патогенетических связей ожирения и коморбидной патологии**



рениии приводят к изменению профиля продукции адипокинов (снижение адипонектина, повышение лептина), повышению продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, -6, -8, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), С-реактивного белка, свободных жирных кислот (СЖК), а также активных форм кислорода (супероксидные радикалы,  $H_2O_2$ ). Все вышеперечисленное индуцирует развитие хронического медленно прогрессирующего воспаления, оксидативного стресса, а также инсулинорезистентности. Помимо этого, пептиды, секретируемые адипоцитами (адипонектин, лептин, несфатин-1 и апелин), способны модулировать моторику ЖКТ, действуя как центрально, так и периферически. Наблюдаемые у пациентов с ожирением качественные и количественные изменения микробиоты кишечника (повышение *Firmicutes* и снижение *Bacteroidetes*) приводят к снижению продукции короткоцепочечных жирных кислот и повышению проницаемости кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов, что ведет к повышенной транслокации бактерий и эндотоксинов

в системный кровоток. Обсуждаются и другие патогенетические связи изменения микробиома ЖКТ при ожирении и заболеваний гастроэнтерологического профиля (рис. 7).

**Рисунок 7. Патогенетические связи изменения микробиома ЖКТ при ожирении и заболеваний гастроэнтерологического профиля (Emerenziani S. et al., 2019)**



## Заболевания пищевода

Избыточная масса тела и ожирение являются доказанными факторами риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ее осложнений, таких как пищевод Барретта (ПБ) и аденокарцинома пищевода (АКП).

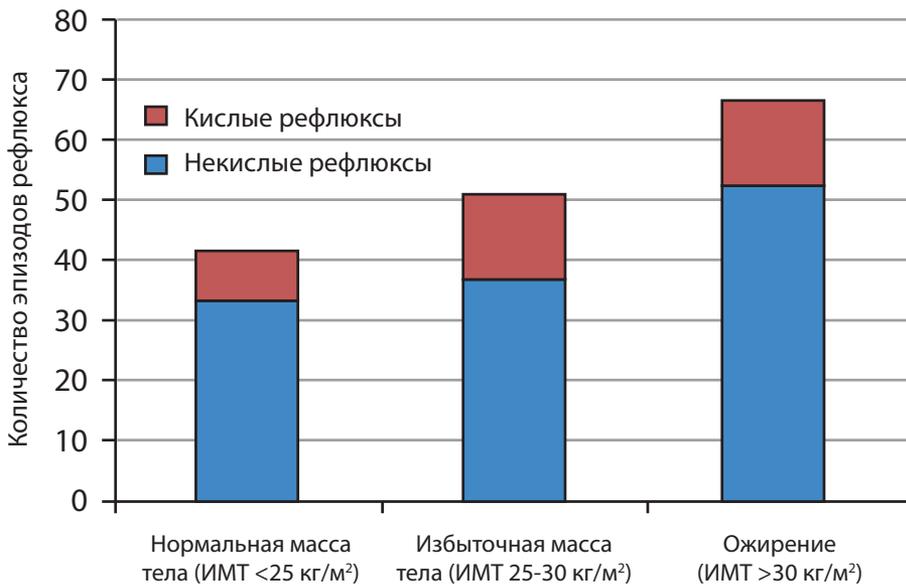
ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, повреждающего слизистую оболочку дистального отдела пищевода, а также индуцирующего клиническую симптоматику заболевания (изжога и регургитация). На сегодняшний день выделяют два основных фенотипа ГЭРБ: эрозивный рефлюкс-эзофагит, выявляемый примерно у 30% пациентов, а также неэрозивную рефлюксную болезнь, частота которой составляет около 70% случаев. Согласно последнему метаанализу Nirwan J.S. и соавт. (2020 г.), обобщившему результаты 102 исследований, глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% ДИ: 12,47-15,56%).

В метаанализе, включившем в себя 9 исследований, было показано, что достоверными предикторами развития ГЭРБ являлись избыточная масса тела (ОШ 1,43; 95% ДИ: 1,16-1,77) и ожирение (ОШ 1,94; 95% ДИ: 1,46-2,57). В другом метаанализе было выявлено существенное повышение риска развития эрозивной формы ГЭРБ у больных с ожирением (ОШ 1,87; 95% ДИ: 1,51-2,31). Последний метаанализ наглядно показал, что самая низкая распространенность ГЭРБ выявлена у лиц с ИМТ  $<18,5$  кг/м<sup>2</sup> (6,64%; 95% ДИ: 3,40%-110,82%), тогда как самая высокая распространенность регистрировалась у лиц с ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> (22,63%; 95% ДИ: 17,33%-128,41%). Абдоминальное ожирение, вне зависимости от ИМТ, ассоциировано с повышенным риском ПБ и АКП (суммарное ОШ 2,51; 95% ДИ: 1,54-4,06). Риск развития АКП у пациентов с ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup> в 2,39 раза выше, чем у людей с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, и соответственно еще выше для лиц с более высоким показателем ИМТ.

Избыточная масса тела и ожирение являются ведущими независимыми факторами риска развития ГЭРБ, повышая внутрибрюшное давление и способствуя развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Исследования с применением рН-импедансометрии демонстрируют, что частота возникновения кислых и некислых рефлюксов прямо коррелирует с показателем ИМТ (рис. 8). Существует целый спектр патофизиологических изменений, ассоциированный с повышенным риском ГЭРБ у лиц с ожирением (рис. 9). При этом основными механизмами, индуцирующими возникновение патологических рефлюксов у лиц с избыточной массой тела, являются:

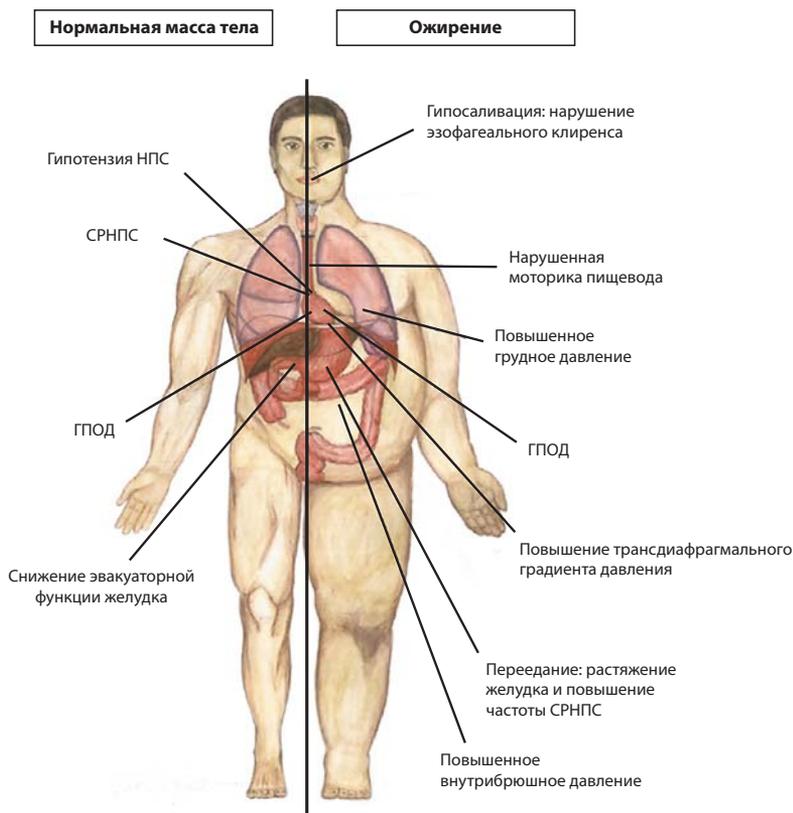
- высокое внутрибрюшное давление;
- повышенный желудочно-пищеводный градиент, в том числе на фоне замедления желудочной эвакуации;
- низкое давление в области нижнего пищеводного сфинктера (НПС), в том числе из-за нарушения его анатомической конфигурации, например, при перерастяжении области дна желудка, характерного для пациентов с ожирением, или при наличии ГПОД.
- повышенная частота спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера (СРНПС).

**Рисунок 8. Частота эпизодов рефлюкса в зависимости от ИМТ (Hajar N. et al., 2012)**



Важно отметить, что абдоминальное ожирение часто ассоциировано с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые являются общеизвестными факторами риска различных неоплазий человека. Помимо этого, абдоминальное ожирение тесно связано с изменениями уровня циркулирующих цитокинов и пептидов (IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, лептин, адипонектин), которые ассоциированы с риском развития ПБ и формированием АКП. Последний метаанализ Xie S.H. и соавт. (2020 г.) продемонстрировал, что факторами риска ПБ являются высокие циркулирующие уровни лептина (ОШ 1,68; 95% ДИ: 0,95-2,97) и инсулина (ОШ 1,47; 95% ДИ: 1,06-2,00), тогда как факторами риска АКП – высокие уровни С-реактивного белка (ОШ 2,06; 95% ДИ: 1,28-3,31), а также интерлейкина-6 (ОШ 1,50; 95% ДИ: 1,03-2,19). Метаболический синдром также ассоциирован с риском развития ПБ и АКП, хотя подобная тенденция не наблюдается у лиц с сахарным диабетом. В частности, согласно метаанализу 2016 года, метаболический синдром повышает риск развития ПБ (ОШ 1,23; 95 % ДИ: 1,03-1,47;  $p=0,024$ ). Одним из важнейших компонентов метаболического синдрома

**Рисунок 9. Патофизиологические механизмы ГЭРБ у пациентов с ожирением (Nadaletto B.F. et al., 2016)**



является инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. К настоящему времени было показано, что инсулиноподобный фактор роста (ИФР) и сигнальные пути, ассоциированные с ним, в большей мере влияют на развитие АКП, чем фактор гиперинсулинемии. Уровень циркулирующего ИФР-связывающего белка 3 обратно ассоциирован с наличием ПБ. Полиморфизмы гена, кодирующего ИФР-1, связаны с ПБ, а гена, кодирующего рецептор к ИФР-1, влияют на риск ПБ и риск АКП у пациентов с ожирением.

Ожирение также является фактором риска моторных нарушений пищевода. Время эзофагеального транзита у пациентов с ожирением значительно выше, чем у лиц с нормальной массой тела.

В недавнем популяционном исследовании симптомы дисфагии чаще встречались у пациентов с ожирением по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,22; 95% ДИ: 1,04-1,43). В двух других исследованиях аномальные манометрические данные при изучении моторики пищевода регистрировались у 41-50% пациентов с ожирением. Недавний метаанализ Wahba G. и Bouin M. (2020 г.) продемонстрировал, что гиперсократимость пищевода (так называемый пищевод «Jackhammer») значительно чаще выявляется у пациентов с морбидным ожирением (в сравнении с общей популяцией) с частотой 5,18% (95% ДИ: 1,76%-14,3%).

### **Заболевания желудка**

При ожирении изменяется нейрогуморальная регуляция и моторика желудка, однако остается до конца неясным, являются ли эти нарушения причиной или следствием ожирения. Сцинтиграфические исследования и однофотонная эмиссионная компьютерная томография демонстрируют, что у пациентов с избыточной массой тела и ожирением достоверно чаще регистрируется увеличение объема желудка натощак и ускорение эвакуаторной функции органа. В ретроспективном исследовании Jung J.G. и соавт. (2016 г.) при проведении многофакторного анализа было показано, что висцеральное ожирение является независимым фактором риска функциональной диспепсии. В недавнем когортном исследовании Tambucci R. и соавт. (2019 г.), проведенном на педиатрической популяции было показано, что избыточная масса тела/ожирение достоверно чаще регистрировались при функциональной диспепсии (23,33% против 6,95%;  $p=0,001$ ).

В единичных исследованиях показана связь ожирения с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка. Так, в исследовании Kim H.J. и соавт. (2007 г.) независимыми факторами риска эрозивного гастрита и язвенной болезни желудка являлись избыточная масса тела (ОШ 1,31; 95% ДИ: 1,22-1,40) и ожирение (ОШ 1,40; 95% ДИ: 1,14-1,72).

Ранний метаанализ продемонстрировал, что избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с повышенным риском рака желудка (ОШ 1,22; 95% ДИ: 1,06-1,41). Эти данные были подтверж-

дены в метаанализе, обобщившем результаты 16 исследований, который показал, что ожирение связано с повышенным риском рака желудка (ОШ 1,13; 95% ДИ: 1,03-1,24). Другая метааналитическая работа выявила связь кардиального рака желудка с избыточной массой тела (стандартизованное отношение заболеваемости (СОЗ): 1,21) и ожирением (СОЗ: 1,82).

### **Заболевания желчного пузыря**

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является ведущей патологией билиарной системы, ассоциированной с избыточной массой тела и ожирением. В развитых странах это заболеваний относится к числу наиболее частых патологий пищеварительной системы (желчные камни выявляются у 10-15% населения). С возрастом частота ЖКБ существенно увеличивается.

Согласно данным метаанализа у лиц, страдающих ожирением, риск развития ЖКБ составляет 1,43 (95% ДИ: 1,04-1,96) у мужчин и 2,32 (95% ДИ: 1,17-4,57) у женщин. Частично связь холелитиаза с ожирением объясняется изменением метаболизма холестерина. Продукция холестерина линейно связана с уровнем жира в теле (например, на 1 кг массы жира в день синтезируется примерно 20 мг дополнительного холестерина). Увеличение массы тела на 10 кг приводит к синтезу такого количества холестерина, который содержится в одном желтке куриного яйца. Повышение уровня холестерина, экскретируемого с желчью, увеличивает риск образования холестериновых камней в желчном пузыре. Во время снижения веса риск камнеобразования также увеличивается, поскольку выход холестерина из жировой ткани увеличивает его циркуляцию в билиарной системе.

Метаанализ Tan W. и соавт. (2015 г.), обобщивший результаты 12 когортных и 8 исследований типа «случай – контроль», показал, что риск рака желчного пузыря значительно выше у пациентов с избыточной массой тела (ОШ 1,14; 95% ДИ: 1,04-1,25) и ожирением (ОШ 1,56; 95% ДИ: 1,41-1,73) в сравнении с лицами, у которых диапазон ИМТ находится в пределах нормы. При этом риск рака желчного пузыря у женщин с ожирением выше, чем у мужчин с этим патологическим состоянием (СОЗ: 1,67 против 1,42).

## Заболевания поджелудочной железы

Ожирение является общепризнанным фактором риска острого панкреатита (ОП) и потенциатором его осложнений. ОП – это полиэтиологическое острое деструктивное поражение паренхимы поджелудочной железы, окружающих тканей и органов. Первичная заболеваемость ОП в различных регионах мира составляет 13-15 случаев на 100 тыс. населения.

Повышенный ИМТ является существенным фактором риска тяжелого ОП (ОШ 2,8;  $p=0,048$ ) и летальности (ОШ 11,2;  $p=0,022$ ). Средний ИМТ у больных с тяжелым ОП достоверно превышает аналогичный показатель у пациентов с легким течением ОП ( $31,2 \pm 5,6$  кг/м<sup>2</sup> по сравнению с  $23,3 \pm 5,6$  кг/м<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что риск более тяжелого и осложненного течения ОП увеличивается по мере увеличения ИМТ. Так, в рамках проспективного исследования (250 больных ОП) было показано, что избыточная масса тела (ИМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>) является фактором риска тяжелого течения ОП (ОШ 3,55; 95% ДИ: 1,5-8,4). Ожирение I степени (ИМТ 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>) является фактором риска системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности, а также местных осложнений (ОШ 3,469; 95% ДИ: 1,15-10,43). При ожирении II и III степени (ИМТ 35-49,9 кг/м<sup>2</sup>) риск системных и местных осложнений увеличивается более чем в 2 раза по сравнению с I степенью. В метаанализе было показано, что у лиц с ожирением отмечается высокий риск развития тяжелого ОП (ОР 2,20; 95% ДИ: 1,82-2,66), локальных осложнений (ОР 2,68; 95% ДИ: 2,09-3,43), системных осложнений (ОР 2,14; 95% ДИ: 1,42-3,21), а также высокий риск госпитальной смерти (ОР 2,59; 95% ДИ: 1,66-4,03) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Последний метаанализ Aune D. и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 10 проспективных исследований, показал, что увеличение ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> ассоциировано с увеличением относительного риска ОП на 18% (95% ДИ: 1,03-1,35), а увеличение окружности талии на 10 см повышает риск на 36% (95% ДИ: 1,29-1,43).

У больных ожирением преимущественный этиологический фактор развития панкреатита – билиарнозависимый. Однако били-

арнозависимый механизм, по всей видимости, не единственный, поскольку у больных ожирением часто имеются тяжелые нарушения углеводного (сахарный диабет) и жирового обмена (гиперлипидемия). При этих состояниях включаются самостоятельные патогенетические механизмы поражения поджелудочной железы. Считается, что увеличение жировых отложений в перипанкреатической зоне и забрюшинном пространстве может увеличивать риск некроза перипанкреатической клетчатки, нагноительных осложнений заболевания и летальных исходов.

Ряд исследований и метаанализов выявили связь между повышенным ИМТ или абдоминальным ожирением с риском возникновения рака поджелудочной железы. Согласно одному из релевантных метаанализов, повышение ИМТ на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> увеличивает риск на 10% (95% ДИ: 1,07-1,14), тогда как увеличение окружности талии на каждые 10 см повышает риск на 11% (95% ДИ: 1,05-1,18).

### **Заболевания печени**

В настоящее время ожирение рассматривается как ведущий фактор риска неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП представляет собой широко распространенную нозологическую группу, объединяющую в себя спектр патологических состояний, включая жировой стеатоз печени, который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, а также неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Согласно метаанализу Younossi Z.M. и соавт. (2016 г.) мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24% (95% ДИ: 22,10-28,65).

Ожирение является основным фактором риска НАЖБП на эпидемиологическом уровне. Недавний метаанализ Liu J. и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 116 исследований (n = 2 667 052), показал, что глобальная распространенность НАЖБП у взрослых лиц с избыточной массой тела и ожирением составляет 50,7% (95% ДИ: 46,9-54,4). Согласно метаанализу Li L. и соавт. (2016 г.), обобщившему результаты 21 когортного иссле-

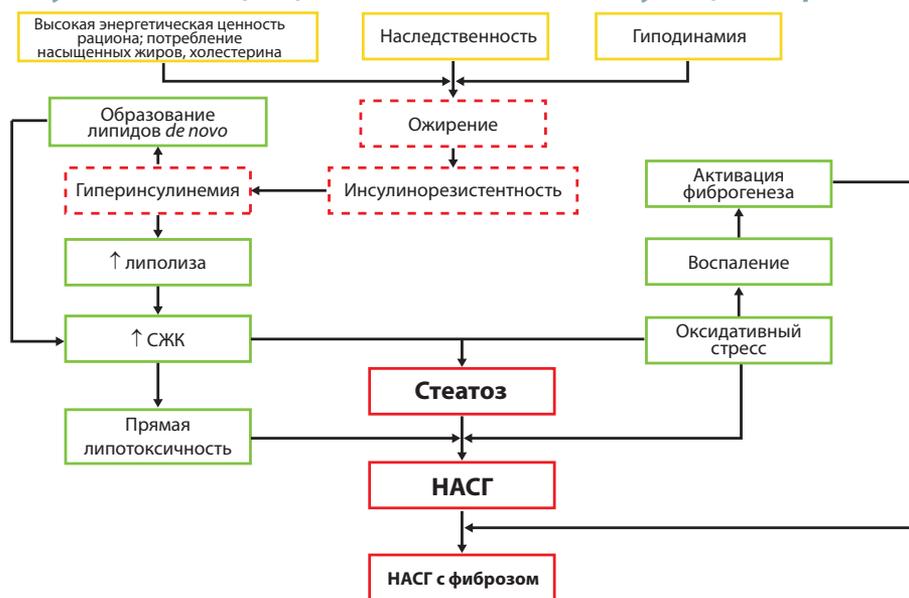
дования ( $n = 381\ 655$ ), ожирение является независимым фактором риска НАЖБП (ОШ 3,53; 95% ДИ: 2,48-5,03). При этом в другой метааналитической работе Lu F.B. и соавт. (2018 г.) отмечено, что ожирение является фактором риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с НАЖБП (ОШ 3,22; 95% ДИ: 2,13-4,87).

Стеатоз печени – это ключевой гистологический признак НАЖБП, развитие которого опосредовано инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и избыточным количеством циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК). У лиц с ожирением гиперинсулинемия и активация симпатико-адреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества СЖК, в то время как в печени снижается скорость их окисления. Избыточное накопление СЖК в условиях инсулинорезистентности является основным механизмом формирования стеатоза у пациентов, страдающих НАЖБП. Изолированный стеатоз печени может рассматриваться как адаптивный механизм организма в ответ на избыток СЖК в ткани печени. Однако в условиях увеличенного притока СЖК в гепатоцитах возрастает роль  $\beta$ -пероксисомного и  $\Omega$ -микросомального окисления, протекающего с участием изоферментов CYP2E1 и CYP4A, что сопровождается накоплением активных форм кислорода. СЖК, являясь высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов, активируют этот процесс и инициируют развитие окислительного стресса. Перекисное окисление липидов приводит к нарушению целостности мембран гепатоцитов и их последующей гибели. Помимо этого, СЖК могут оказывать прямое липотоксическое действие на гепатоциты в условиях недостаточности протективных механизмов, активируя большое количество сигнальных каскадов, приводя к апоптозу гепатоцитов и активации звездчатых клеток Ито, играющих ключевую роль в процессах фиброгенеза. Данные процессы опосредуют формирование НАСГ и последующий прогрессирующий паттерн заболевания (рис. 10).

Ожирение мультиплицирует риск развития терминальных стадий заболеваний печени, включая гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Ранний метаанализ, обобщивший результаты 11 когортных

исследований, показал, что риск ГЦК значительно выше у лиц с избыточной массой тела (ОШ 1,17; 95% ДИ: 1,02-1,34) и ожирением (ОШ 1,89; 95% ДИ: 1,51-2,36). В последней метааналитической работе Sohn W. и соавт. (2021 г.), объединившей результаты 28 когортных исследований ( $n = 8\,135\,906$ ), также была выявлена прямая корреляция между ИМТ и риском развития ГЦК: у лиц с ИМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ 1,36; 95% ДИ: 1,02-1,81), ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ 1,77; 95% ДИ: 1,56-2,01), ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ 3,08; 95% ДИ: 1,21-7,86).

**Рисунок 10. Концепция патогенеза НАЖБП у лиц с ожирением**



## Заболевания кишечника

На эпидемиологическом уровне показано, что ожирение ассоциировано с рядом заболеваний кишечника. Метаанализ Aune D. и соавт. (2017 г.), обобщивший результаты 6 когортных исследований, показал, что повышение ИМТ на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> увеличивает риск развития дивертикулярной болезни на 28% (95% ДИ: 1,18-1,40), а также мультиплицирует риск осложненного течения этого заболевания (ОР 1,20; 95% ДИ: 1,04-1,40) и дивертикулита (ОР 1,31; 95% ДИ: 1,09- 1,56). В другой метааналитической работе было продемонстрировано, что увеличение ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> повы-

шает риск формирования колоректальных аденом (ОР 1,19; 95% ДИ: 1,13-1,26). Недавний метаанализ Rahmani J. и соавт. (2019 г.) продемонстрировал, что ожирение является значимым фактором риска болезни Крона (ОР 1,42; 95% ДИ: 1,18-1,71), тогда как для язвенного колита такая ассоциация выявлена не была (ОР 0,96; 95% ДИ: 0,80-1,14).

Помимо органических заболеваний кишечника, у пациентов с ожирением повышен риск формирования функциональных заболеваний этого органа, включая синдром раздраженного кишечника (СРК). В крупном популяционном исследовании, проведенном в Швеции, симптоматика, характерная для СРК, достоверно чаще регистрировалась у лиц с ожирением (ОШ 1,58; 95% ДИ: 1,05-2,38). Аналогичные результаты были получены в крупном популяционном исследовании, выполненном в Австралии. Исследование Sadik R. и соавт. (2010 г.) продемонстрировало, что тяжесть симптоматики СРК прямо коррелировала с ИМТ пациентов. В недавнем когортном исследовании Tambucci R. и соавт. (2019 г.), проведенном на педиатрической популяции, было показано, что избыточная масса тела/ожирение достоверно чаще выявлялись при СРК (10,67% против 2,60%;  $p=0,024$ ). Несколько факторов риска являются общими как для ожирения, так и для СРК, включая особенности диеты (большое количество рафинированных углеводов, низкое содержание пищевых волокон), изменение микробиоты кишечника, повышение проницаемости слизистой кишечника и нарушение моторной активности, что может объяснять данную связь.

Несколько систематических обзоров и метаанализов, проведенных к настоящему времени, продемонстрировали значимую связь между ожирением и колоректальным раком (КРР). Каждое повышение ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> увеличивает риск развития КРР примерно на 18%. Данная ассоциация наиболее выражена у мужчин (ОР 1,24; 95% ДИ: 1,20-1,28), нежели у женщин (ОР 1,09; 95% ДИ: 1,04-1,12). Последний метаанализ O'Sullivan D.E. и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 20 исследований, показал, что ожирение является независимым предиктором раннего дебюта (до 50 лет)

KPP (OR 1,54; 95% ДИ: 1,01-2,35). Воспалительные цитокины, по-видимому, играют ключевую роль в канцерогенезе толстой кишки у лиц с ожирением, особенно IL-6, IL-13 и TNF- $\alpha$ .

## ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Главной целью лечения пациентов с ожирением является снижение риска развития коморбидной патологии, улучшение качества жизни, а также увеличение ее продолжительности. Для достижения поставленной цели требуется комплексный подход лечебных мероприятий, включающий в себя коррекцию питания, физические нагрузки, а также применение политаргетных препаратов, влияющих на множественные факторы риска ожирения.

Как правило, для достижения оптимального результата лечения ожирения необходим комплексный подход с привлечением врачей различных специальностей (диетолог, эндокринолог, медицинский психолог, врач ЛФК / физиотерапевт, гастроэнтеролог, бариатрический и пластический хирурги), работающих по единому алгоритму, по принципу преемственности (рис. 11). Учитывая, что ожирение является хроническим заболеванием, контроль над ним необходимо осуществлять на протяжении всей жизни под постоянным наблюдением специалистов для предотвращения восстановления потерянной массы тела, а также для мониторинга рисков коморбидных заболеваний или их адекватной коррекции.

Первым этапом лечения ожирения является немедикаментозная терапия. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) и Общества бариатрических хирургов (ОБХ) по ведению пациентов с ожирением (2020 г.), изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок является основой лечения ожирения и рекомендуется как первый, обязательный и постоянный этап лечения ожирения. Для снижения массы тела рекомендуется гипокалорийная диета (дефицит 500-700 ккал от физиологической потребности с учетом массы тела, возраста и пола), сбалансированная по пищевым ингредиентам.

Рисунок 11. Этапы работы с больным ожирением



Физическая активность рекомендуется как неотъемлемая часть лечения ожирения и поддержания достигнутой в процессе лечения массы тела. Всем лицам с избыточной массой тела и ожирением показаны регулярные аэробные физические упражнения продолжительностью не менее 150 минут в неделю. В рамках терапии НАЖБП регулярная физическая активность позволяет добиться редукции висцерального ожирения, уменьшения уровня триглицеридов и концентрации СЖК в плазме крови, а также уменьшения инсулинорезистентности. Помимо аэробных, силовые тренировки также успешно позволяют добиться регресса массы тела и улучшения гистологической картины печени. Один из последних метаанализов Wang S.T. и соавт. (2020 г.) показал, что

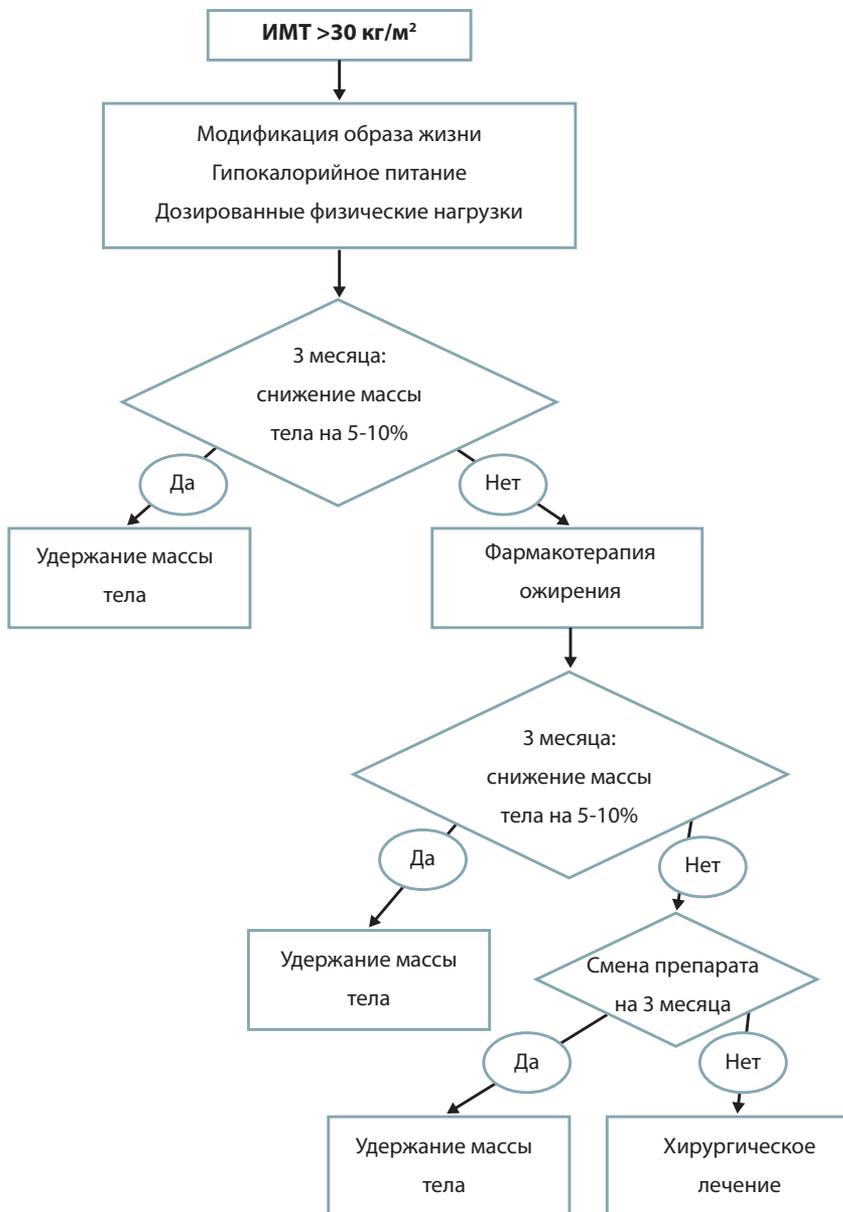
регулярная физическая активность у пациентов с МАЖБП способствует снижению АЛТ (стандартизированная разность средних (СРС):  $-0,17$ ; 95% ДИ:  $-0,30$  до  $-0,05$ ), АСТ (СРС:  $-0,25$ ; 95% ДИ:  $-0,38$  до  $-0,13$ ), ГГТП (СРС:  $-0,22$ ; 95% ДИ:  $-0,36$  до  $-0,08$ ), общего холестерина (СРС:  $-0,22$ ; 95% ДИ:  $-0,34$  до  $-0,09$ ), триглицеридов (СРС:  $-0,18$ ; 95% ДИ:  $-0,31$  до  $-0,06$ ) и холестерина ЛПНП (СРС:  $-0,26$ ; 95% ДИ:  $-0,39$  до  $-0,13$ ).

Если снижение веса в 5-10% не достигнуто в течение 3 месяцев, следующим этапом является та же самая базовая тактика в сочетании с медикаментозной терапией (рис. 12). Согласно клиническим рекомендациям РАЭ-ОБХ (2020 г.), назначение лекарственных средств для терапии ожирения рекомендовано при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или при ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний. Оценку эффективности лекарственной терапии ожирения рекомендуется проводить спустя 3 месяца после начала лечения. Неэффективным может считаться снижение массы тела менее чем на 5% от исходной в течение 3 месяцев. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения: орлистат, сибутрамин, лираглутид. Выбор препарата должен проводиться персонафицировано в зависимости от наличия сходствующей патологии, которая может являться противопоказанием для назначения (табл. 4).

**Таблица 4. Алгоритм выбора препаратов для фармакотерапии ожирения (клинические рекомендации РАЭ-ОБХ, 2020)**

	Орлистат	Сибутрамин	Лираглутид
Артериальная гипертензия	+	-	+
ИБС, цереброваскулярная болезнь	+	-	+
Хроническая сердечная недостаточность	+	-	+
Панкреатиты	+	+	-
Медулярный рак щитовидной железы	+	+	-
ЖКБ	+/-	+	+/-
Холестаз	-	+	+
Заболевания ЖКТ, сопровождающиеся диареей	-	+	+
Предиабет	+	+	+

Рисунок 12. Алгоритм ведения пациента с экзогенно-конституциональным ожирением (клинические рекомендации РАЭ-ОБХ, 2020)



Хирургическое лечение рекомендуется пациентам с морбидным ожирением в возрасте 18-60 лет при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий при ИМТ  $>40$  кг/м<sup>2</sup> (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и при ИМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup> и наличии тяжелых заболеваний, на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела. В данном случае применяются бариатрические хирургические вмешательства (резекция желудка с формированием анастомоза по Ру, лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка, рукавная гастропластика, желудочное шунтирование (Sleeve), билиопанкреатическое шунтирование с исключением двенадцатиперстной кишки). В современной клинической практике данные методы уже достаточно изучены и продемонстрировали свою эффективность, однако остаются альтернативными. В рамках лечения НАЖБП применение бариатрических хирургических вмешательств положительно влияет на морфоструктурные компоненты заболевания. Последний в этом направлении метаанализ Fakhry T.K. и соавт. (2019 г.) , обобщивший результаты 21 исследования, продемонстрировал, что выполнение бариатрических операций у лиц с МАЖБП приводит к регрессу стеатоза у 88% пациентов (95% ДИ: 80-94), стеатогепатита – у 59% (95% ДИ: 38-78), а фиброза – у 30% (95% ДИ: 21-41).

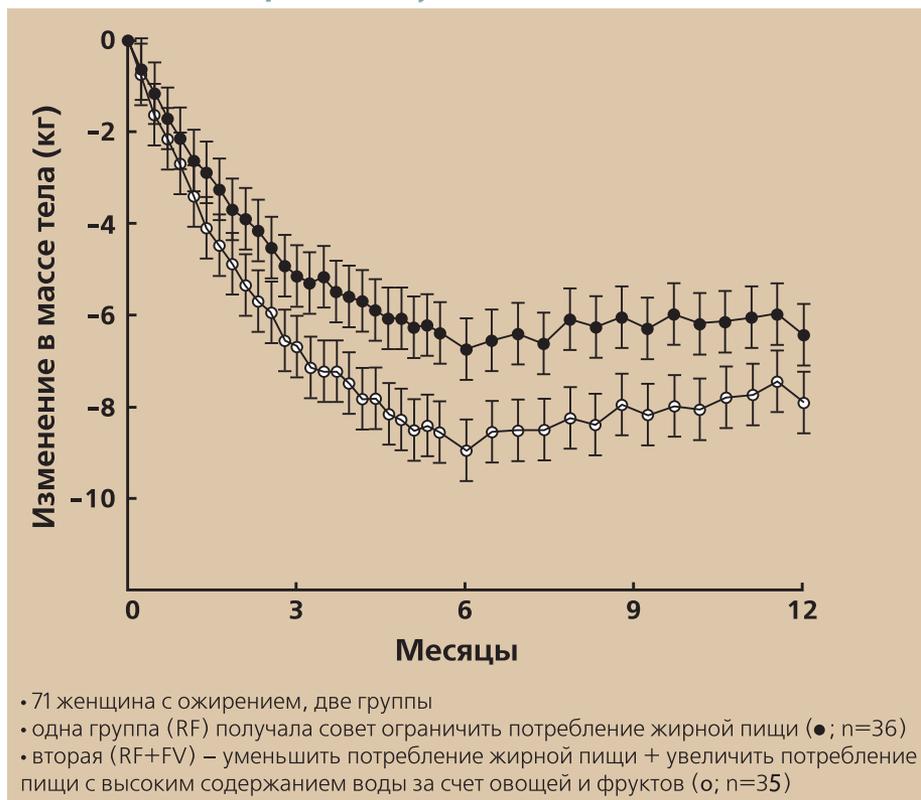
Важно отметить, что после бариатрического вмешательства многократно возрастает риск камнеобразования в желчном пузыре, что требует применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в качестве метода профилактики. Согласно рекомендациям EASL (2016 г.), в ситуациях, которые связаны с быстрой потерей веса (например, при очень низкокалорийной диете, бариатрической хирургии), временный прием УДХК (по крайней мере, 500 мг/сут) может быть рекомендован до стабилизации массы тела. Достаточно иллюстративным являются результаты недавнего метаанализа Magouliotis D.E. и соавт. (2017 г.), в котором было показано, что использование УДХК у лиц, перенесших бариатрические операции, значимо профилактировало процесс камнеобразования (ОШ 0,25; 95% ДИ: 0,17-0,38;  $p < 0,00001$ ).

В настоящее время в современной диетологии в рамках терапии избыточной массы тела происходит смещение фокуса от роли соотношения нутриентов пищи и функциональных ингредиентов в сторону цельной диеты и пищевого поведения. В первую очередь акцент делается на удовлетворяющих пациента порциях пищи с меньшим содержанием калорий, но при этом богатой нутриентами.

Приоритет отдается пище с низкой энергетической емкостью. Для снижения энергетической емкости пищи целесообразно увеличение количества пищи с высоким содержанием воды (прием воды отдельно от пищи не оказывает эффекта), уменьшение количества потребляемого жира и уменьшение количества простых сахаров. В исследовании, в котором сравнивалась эффективность двух диетических режимов (RF – ограничение потребления жирной пищи и RF+FV – ограничение потребления жирной пищи и одновременно увеличение потребления пищи с высоким содержанием воды) у женщин с ожирением было продемонстрировано более выраженное достоверное снижение веса тела пациенток во второй группе (RF+FV) ( $6,4 \pm 0,9$  кг vs.  $7,9 \pm 0,9$  кг,  $p=0,002$ ) (рис. 13).

Практически все современные диеты, включая коммерческие, рекомендуют прием большого количества пищевых волокон (20-30 г в сутки). Однако важно отметить, что продукты, имеющие высокое содержание пищевых волокон, все равно содержат дополнительные калории за счет других компонентов, что требует углубленного учета калорийности рациона при составлении плана диетотерапии. В этой связи целесообразно применение псиллиума (Мукофальк) как оптимального волокно-пищевового модификатора в программах снижения веса, так как этот препарат обладает минимальной калорийностью (0,1 ккал/100 г) и на 100% состоит из мягких пищевых волокон. Важно отметить, что псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду. Так, 1 грамм псиллиума связывает 40 мл в воды, а 1 пакетик Мукофалька связывает 150-200 мл воды.

**Рисунок 13. Увеличение доли продуктов, богатых водой, приводит к более выраженному снижению массы тела**



Мукофальк является источником пищевых волокон, уникальным по своему составу – пищевые волокна Мукофалька состоят из трех фракций, каждая из которых обеспечивает собственный терапевтический эффект:

- фракция А (30%) – фракция, не ферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем);
- гель-формирующая фракция В (55%) – частично ферментируемая фракция, обеспечивающая образование слизи;
- фракция С (15%) – быстроферментируемая кишечными бактериями фракция, при распаде образуются короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся энергетическим субстратом для нормальной микрофлоры и клеток эпителия кишечника.

При приеме псиллиума перед основными приемами пищи, он увеличивает время пребывания пищи в желудке, объем пищи и тем самым снижает калорийность питания, необходимого для поддержания пищевого комфорта. Другой механизм действия псиллиума при ожирении – адсорбция части жиров и холестерина из пищи.

По данным НИИ диетологии и диетотерапии (г. Самара), включение в терапию пациентов с ожирением препарата Мукофальк потенцирует эффект снижения избыточной массы тела (табл. 5). Эти данные были подтверждены в работе Комиссаренко И.А. и соавт. (2014 г.), показавшей тенденцию к регрессии ИМТ у пациентов с ожирением, принимающих псиллиум в течение 18 мес. Наиболее значимым, в среднем на 11,6% (с  $32,7 \pm 1,9$  до  $28,9 \pm 0,087$  кг/м<sup>2</sup>), и статистически достоверным уменьшение ИМТ было в группе больных, у которых он изначально составлял 30-34,9 кг/м<sup>2</sup> (рис. 14).

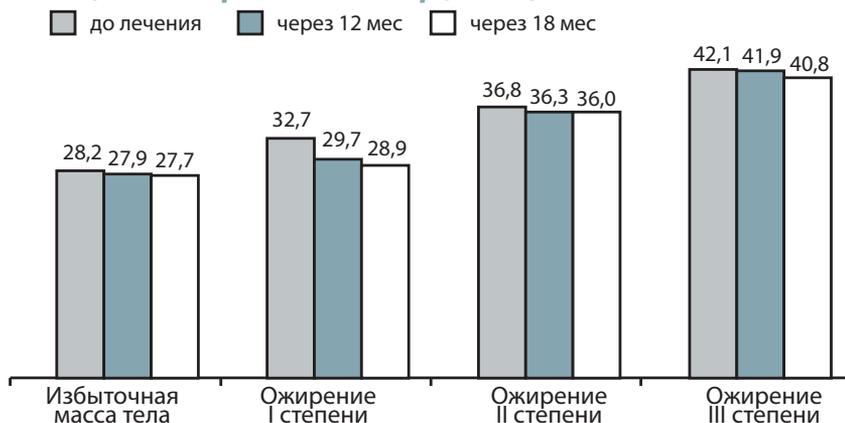
**Таблица 5. Влияние препарата Мукофальк на снижение массы тела у больных с ожирением (Гинзбург М.М., 2010)**

	Среднее изменение ИМТ	% пациентов с хорошим результатом (↓ ИМТ > 10%)
Пациенты с Мукофальком (+ базисное лечение)	-9%	47%
Пациенты без Мукофалька (базисное лечение)	-7%	13%

В нашем собственном исследовании включение псиллиума в дополнение к диете и физическим нагрузкам у больных с ожирением и функциональными запорами приводило к более выраженному снижению массы тела у таких пациентов, тогда как включение в схему терапии препаратов лактулозы не давало подобного дополнительного эффекта (рис. 15).

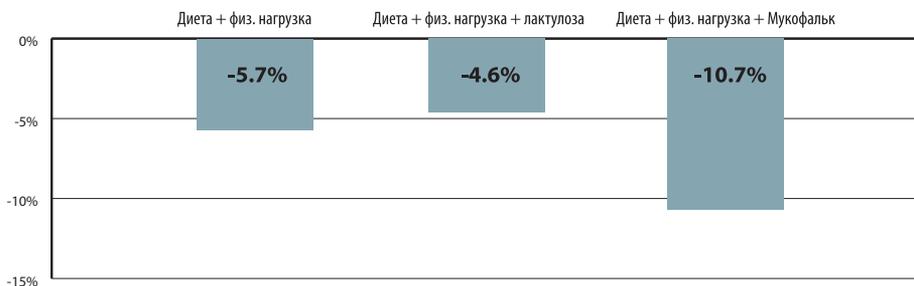
Важно отметить, что для диетотерапии с включением Мукофалька свойственен эффект снижения уровня холестерина и его атерогенной фракции ЛПНП, если они исходно повышены (рис. 16). Механизм снижения холестерина в сыворотке крови и нормализации липидного и углеводного обмена связан с адсорбцией в ки-

**Рисунок 14. Снижение массы тела на фоне терапии Мукофальком (Комиссаренко И.А. и др., 2014)**



Динамика ИМТ (в кг/м<sup>2</sup>) на фоне приема мукофалька

**Рисунок 15. Относительное снижение массы тела через 6 месяцев терапии у пациентов с ожирением и функциональными запорами (Маевская Е.А. и др., 2016)**

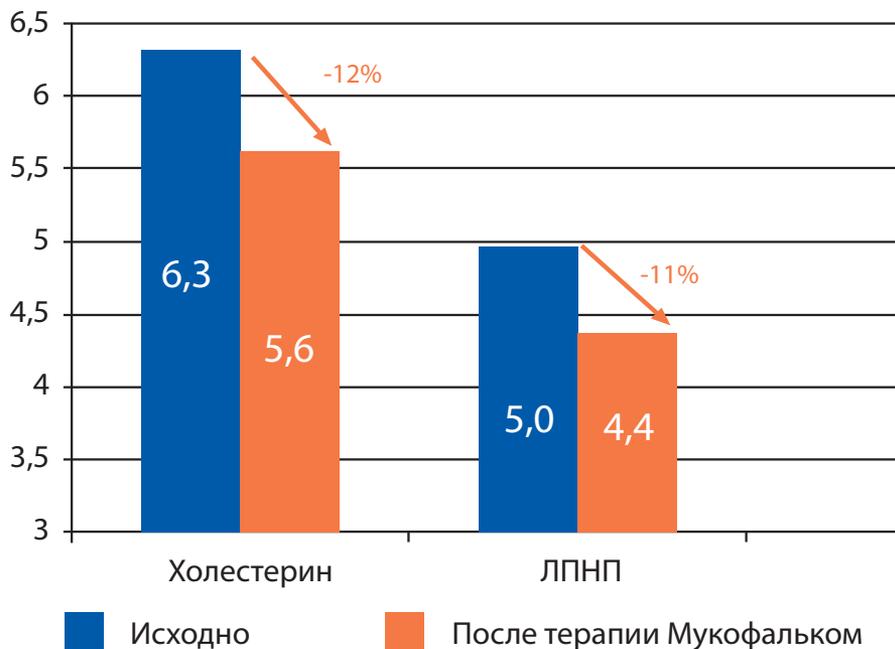


щечнике жиров, желчных кислот и холестерина. При приеме Мукофалька в тонкой кишке гель-формирующая фракция псиллиума связывает желчные кислоты. В результате снижается их реабсорбция и увеличивается их экскреция с калом, что в свою очередь приводит к снижению уровня холестерина в крови.

На сегодняшний день эффективность гиполлипидемического действия псиллиума (табл. 6) была доказана в целом ряде (более 50) рандомизированных клинических исследований и несколькими метаанализами (уровень доказательности А). При этом псиллиум

**Рисунок 16. Влияние препарата Мукофальк на уровни холестерина и ЛПНП у больных с ожирением (Гинзбург М.М., 2010)**

ммоль/л



обладает наибольшей эффективностью среди пищевых волокон в отношении снижения уровня как сывороточного холестерина, так и холестерина в печени (табл. 7). В 1998 году FDA подтвердило, что псиллиум достоверно снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, и совместно с Американской кардиологической ассоциацией рекомендовало назначение его при легкой и умеренной гиперхолестеринемиях.

Отдельно стоит отметить, что терапия псиллиумом положительно влияет на углеводный обмен, что особенно актуально в рамках терапии пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП. Прием псиллиума уменьшает набор веса и увеличивает чувствительность к инсулину при сахарном диабете 2-го типа и ожирении. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании назначение 10 г псиллиума в день (3 пакетика Мукофалька) в течение 8 недель приводило к достоверному снижению уровня глюкозы

**Таблица 6. Эффективность различных гиполипидемических препаратов**

Антигиперлипидемические препараты	ЛПНП, %	Триглицериды, %	ЛПВП, %
Статины	↓ 18-55	↓ 7-30	↑ 5-15
Никотиновая кислота	↓ 5-25	↓ 20-50	↑ 15-35
Фибраты	↓ 5-20	↓ 20-50	↑ 10-20
Секвестранты желчных кислот	↓ 17-30	↓ 0-5	↑ 3-5
Рыбий жир	↓ 0-5	↓ 20-50	↑ 0-5
Фитостеролы	↓ 10-15	↓ 0-5	↑ 0-5
Псиллиум ( <i>Plantago ovata</i> )	↓ 10-15	↓ 0-5	↑ 0-5

**Таблица 7. Эффективность гиполипидемического действия различных пищевых волокон**

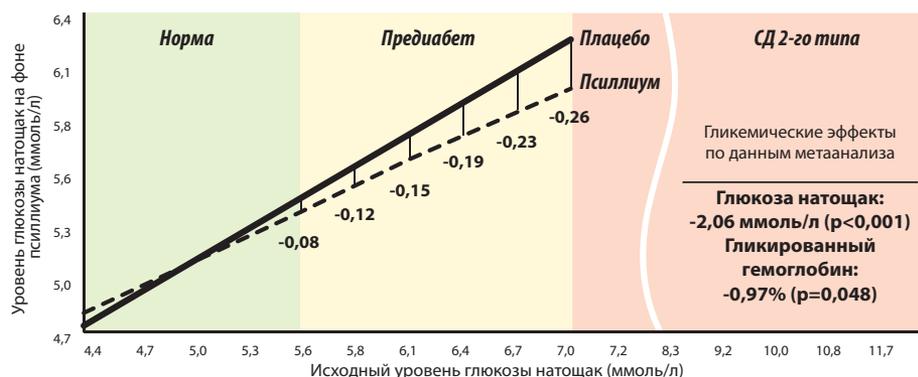
Пищевые волокна	Снижение уровня холестерина в крови (%)	Снижение уровня холестерина в печени (%)
<b>Псиллиум (Мукофальк®)</b>	<b>-34</b>	<b>-53</b>
Пектин	-18	-25
Соевые волокна	-11	-19
Овсяные отруби	-7	-19
Кукурузные отруби	-5	-9
Пшеничные отруби	+7	-2
Рисовые отруби	+9	+16

в крови на 11% по сравнению с плацебо. Более того, в метаанализе было продемонстрировано, что длительный прием псиллиума оказывает существенное положительное влияние на показатели уровня глюкозы натощак в среднем на 2,06 ммоль/л (-37,0 мг/дл;  $p < 0,001$ ) и гликированного гемоглобина почти на 1% (-0,97% (-10,6 ммоль/моль);  $p = 0,048$ ) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Аналогичная тенденция была выявлена и у лиц с преддиабетом, хотя абсолютное снижение в этом случае было менее выраженным (рис. 17). Важно отметить, что у лиц с эугликемией псиллиум не приводит к снижению уровня глюкозы.

Последний метаанализ Ху В. и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 77 исследований ( $n = 4535$ ), продемонстрировал, что

повышенное потребление неперевариваемых ферментируемых углеводов (пищевых волокон) у лиц с избыточной массой тела и ожирением способствует значительному снижению ИМТ на 0,280 кг/м<sup>2</sup>, массы тела – на 0,501 кг, окружности бедер – на 0,554 см, окружности талии – на 0,649 см, холестерина – на 0,36 ммоль/л и ЛПНП – на 0,385 ммоль/л.

**Рисунок 17. Влияние псиллиума на уровень глюкозы у лиц с эугликемией, предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа по данным метаанализа 35 исследований (Gibb R.D. et al., 2015)**



Таким образом, препарат Мукофальк оказывает политаргетное действие у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, приводя к регрессии массы тела, а также реализуя гиполипидемические и гипогликемические свойства. Включение данного препарата в алгоритмы комплексного лечения данной сложной группы больных позволяет снизить риски развития коморбидной патологии и добиться улучшения долгосрочного прогноза. Важно отметить, что Мукофальк сегодня является единственным лекарственным препаратом нерастворимых пищевых волокон с доказанными плеiotропными эффектами среди прочего разнообразия пищевых добавок, не имеющих статуса лекарственного средства в первую очередь из-за отсутствия доказательной базы эффективности и безопасности длительного применения. Данный факт является важнейшим инструментом в работе практикующего врача для налаживания конструктивного диалога с пациентом, желающим использовать научно обоснованные стратегии.

Схема применения препарата Мукофальк в составе диеты для снижения массы тела: 2-3 саше в день (6-10 г псиллиума в день). Длительность курса лечения: не менее 2-3 месяцев, длительно. Принимать за 15-30 минут до приема пищи или во время еды (рис. 18). Следует отметить, что сорбционный эффект псиллиума, обеспечивающий снижение сывороточных уровней холестерина и глюкозы не является таргетным, поэтому при необходимости приема других лекарственных средств в составе комбинированной терапии следует выдерживать интервал в пределах часа с целью избежать снижения потенциальной эффективности других лекарственных средств.

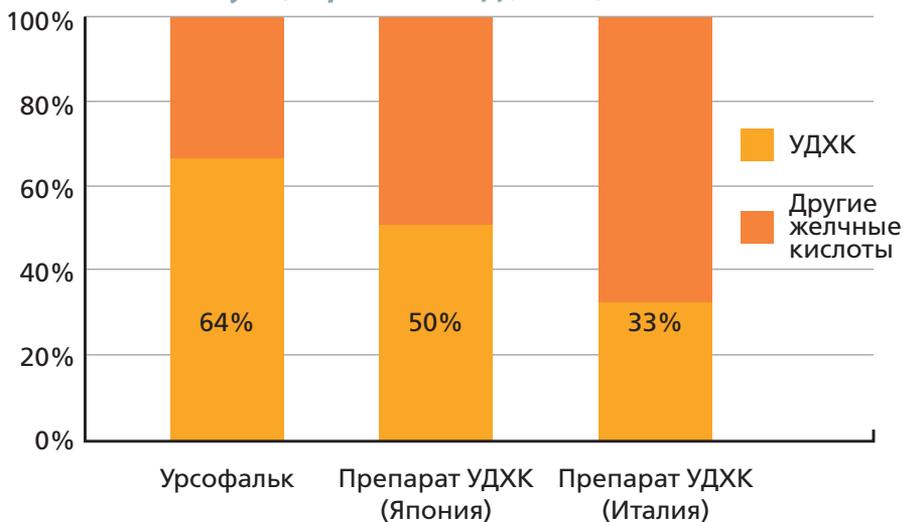
**Рисунок 18. Особенности приема препарата псиллиум (Мукофальк) у пациентов с ожирением**



Отдельно стоит отметить, что быстрое снижение массы тела является фактором риска формирования холестериновых камней в желчном пузыре. В данном случае в качестве мер профилактики целесообразно использовать УДХК, которая способствует снижению литогенности желчи. Метаанализ Stokes C.S. и соавт. (2014 г.), обобщивший результаты 13 исследований (n=1836), продемонстрировал, что применение УДХК у пациентов с ожирением на фоне диетотерапии способствует регрессу риска формирования камней в желчном пузыре (ОР 0,33; 95% ДИ: 0,18-0,60). Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросо-

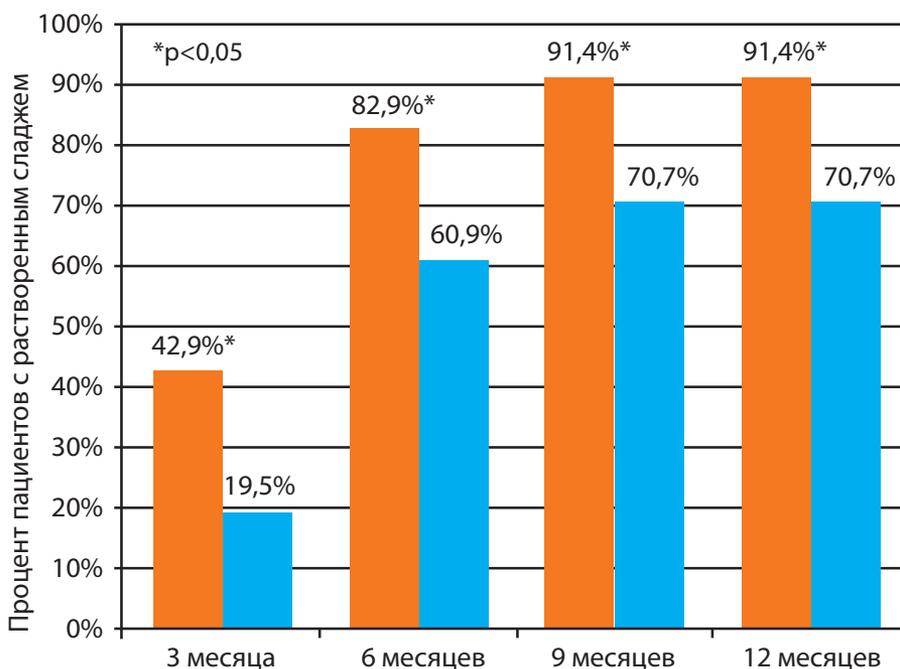
юза и Российской Федерации препарат Урсофальк (Германия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии (рис. 19). Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта. Преимущество в эффективности Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в Российской Федерации, было продемонстрировано в исследовании Хлынова И.Б. и соавт. (2019 г.), оценивающим динамику растворения билиарного сладжа. Так, спустя 3 месяца наблюдения эффективность элиминации сладжа при применении Урсофалька составила 43%, что было в два раза выше, чем при использовании других препаратов УДХК со статистической значимостью. При этом достоверная разница

**Рисунок 19. Концентрация УДХК в желчи при использовании биоэквивалентных препаратов различных производителей в дозе 15 мг/кг/сут (Лоранская И.Д., 2013)**



в эффективности между препаратами сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (до 12 месяцев включительно) (рис. 20). Эквивалентные результаты были получены в недавно завершеном сравнительном исследовании Бакулина И.Г. и соавт. (2021 г.) (рис. 21).

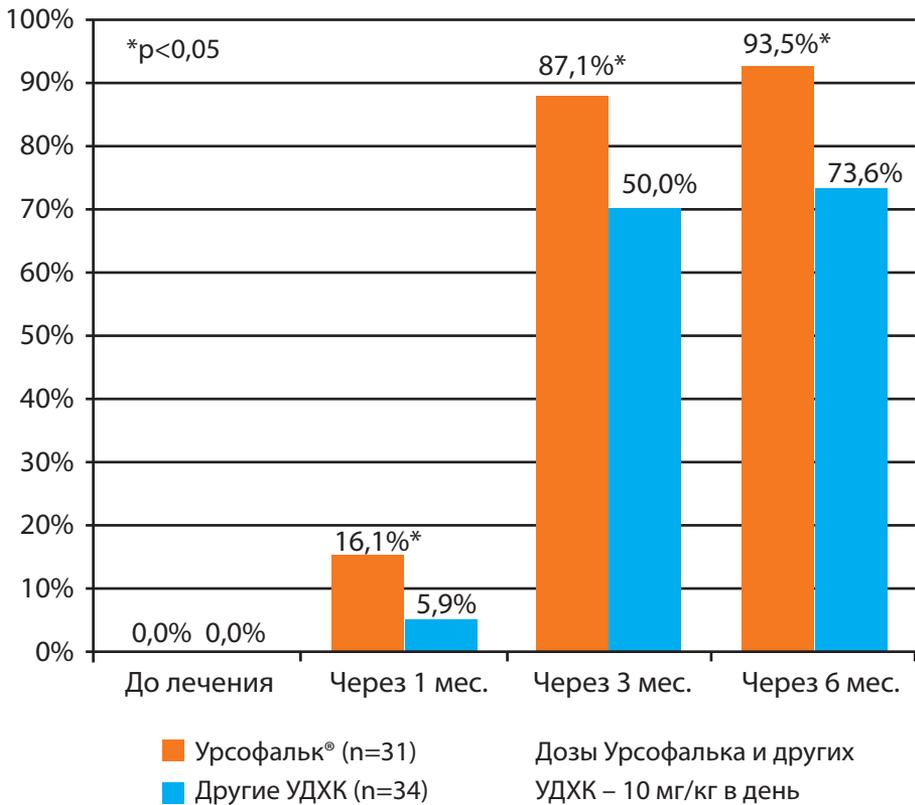
**Рисунок 20. Эффективность референтного препарата Урсофальк в растворении билиарного сладжа (Хлынов И.Б. и др., 2019)**



■ Пациенты, принимавшие Урсофальк® (n=35)      Дозы Урсофалька и других  
■ Пациенты, принимавшие другие УДХК (n=41)      УДХК – 10 мг/кг в день

Литературные данные свидетельствуют, что у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и ассоциированной НАЖБП имеются значимые дисбиотические нарушения, что подтверждается более высоким уровнем плазменного бактериального липополисахарида, зарегистрированным у данной группы пациентов. Один из предполагаемых механизмов связан с повышенной проницаемостью кишечной стенки вслед-

**Рисунок 21. Эффективность референтного препарата Урсофальк в растворении билиарного сладжа (Бакулин И.Г. и др., 2021)**



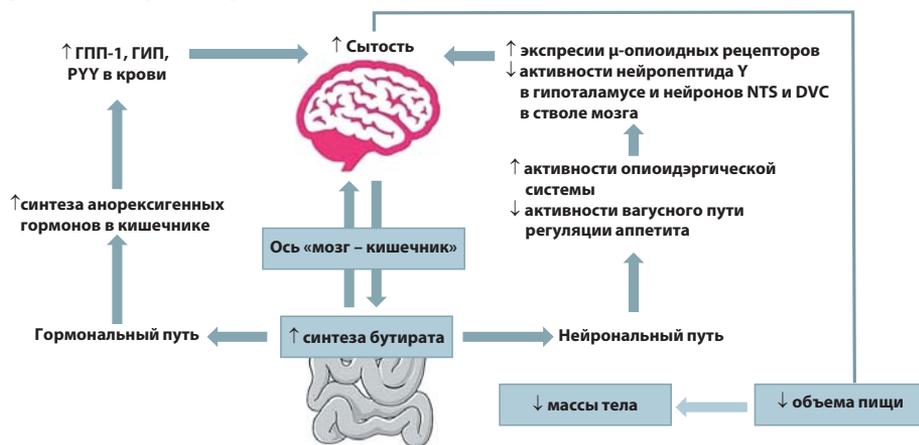
ствии нарушения межклеточных плотных контактов и альтерации муцинового слоя преэпителиальной защиты, что ведет к нарушению проницаемости кишечного барьера, служа морфологическим субстратом для трансколяции бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию. Метаанализ Luther J. и соавт. (2015 г.) продемонстрировал значимую ассоциацию НАЖБП с повышенной кишечной проницаемостью в сравнении со здоровыми лицами (ОШ 5,08; 95% ДИ: 1,98-13,05). Аналогичные данные были получены в последнем метаанализе De Munck T.J.I. и соавт. (2021 г.). В метагеномном исследовании на популяции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа было показано, что одним из путей, увеличивающих кишечную проницаемость, яв-

ляется снижение метаболической активности бутират-продуцирующих бактерий. К сожалению, тактика применения бифидо- и лактосодержащих пробиотических препаратов не обладает потенциалом к восстановлению бутират-продуцирующей микрофлоры. Таким образом, для достижения вышеописанной цели имеет смысл применение у данной категории пациентов препаратов масляной кислоты и инулина (Закофальк). К настоящему времени было показано, что масляная кислота играет важную роль в поддержании барьерной функции слизистой кишечника. В экспериментальных исследованиях было показано, что бутират стимулирует продукцию защитного муцина (MUC2) и увеличивает экспрессию TFF3, обладающего способностью стабилизировать слизистый барьер и повышающим репаративный потенциал слизистой. Помимо этого, было показано, что масляная кислота способствует восстановлению плотных контактов клеток и снижает бактериальную транслокацию в подслизистый слой на животных моделях.

Бутират может способствовать снижению веса за счет уменьшения объема принятой пищи. Данный эффект реализуется путем повышения чувства сытости и снижения аппетита. В исследованиях на животных моделях показано, что бутират влияет как на гормональный, так и нейрональный путь регуляции аппетита оси «мозг – кишечник». Повышение концентрации бутирата в кишечнике приводит к активации синтеза анорексигенных гормонов и увеличению ГПП-1, ГИП, PYY в плазме крови, непосредственно увеличивающих чувство сытости в гипоталамусе (рис. 22).

Данные эффекты бутирата были показаны в исследовании на добровольцах с избыточной массой тела и нормогликемией, у которых ректальное введение бутирата в виде смеси короткоцепочечных жирных кислот достоверно увеличивало окисление жиров и концентрацию PYY в плазме натощак и после приема пищи по сравнению с плацебо.

**Рисунок 22. Предполагаемые механизмы влияния бутирата на повышение чувства насыщения и снижение аппетита (Li Z. et al., 2018)**



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ожирение является важной медико-социальной проблемой современной медицины, имеющей мультитаргетные риски различной патологии, включая поражение органов пищеварения. Снижение массы тела и инсулинрезистентности – важнейшие элементы адекватного подхода к лечению ожирения и профилактике ассоциированных с этим заболеванием рисков. В лечении метаболического синдрома и ожирения наиболее обоснованным представляется применение комбинированных средств патогенетического действия, способных снизить аппетит, усилить потерю калорий, позитивно влиять на патогенетические звенья ожирения и контролировать сцепленные синдромы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. М., ГЭОТАР-Медиа, 2021.
2. Андреев Д., Маевская Е., Дичева Д., Кузнецова Е. Диетотерапия как приоритетная тактика лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Врач.* 2017; 7: 2-6.

3. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: Методическое пособие. М.: 4 ТЕ Арт, 2010.
4. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю. и др. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. Терапевтический архив. 2021; 93(2): 179-186.
5. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(24): 54-63.
6. Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO). Ожирение: Глобальные практические рекомендации. 2011.
7. Гинзбург М.М. Отчет «Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом». НИИ Диетологии и Диетотерапии, Самара, 2010.
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм. 2004; 1: 3-9.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018; 1: 53-70.
10. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и коморбидные состояния: современные принципы управления и ожидаемые перспективы. М., 2018.
11. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017.
12. Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013; 6: 52-63.
13. Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Гудкова Р.Б., Сильвестрова С.Ю. Эффекты длительного применения псиллиума при лечении больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 3: 29-36.
14. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. Ожирение и метаболизм. 2020; 17(1): 48-55.
15. Логвинова О.В., Пойдашева А.Г., Бакулин И.С. и др. Современные представления о патогенезе ожирения и новых подходах к его коррекции. Ожирение и метаболизм. 2018; 2: 11-16.
16. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. М., 2013.
17. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2012; 2: 36-39.
18. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гепатоцеллюлярная карцинома. М., 2018.
19. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. М., 2017.

20. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения. М., 2019.
21. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М., 2020.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Умярова Р.М. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. М., 2021.
23. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А. и др. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Терапевтический архив. 2017; 89(2): 76-83.
24. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
25. Маев И.В., Гегель Н.В., Дичева Д.Т. и др. Расстройства пищевого поведения в свете клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Consilium medicum. 2016; 8: 59-63.
26. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н. и др. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. Consilium Medicum. 2014; 16(8): 5-8.
27. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Дивертикулы желудочно-кишечного тракта: учебно-методическое пособие для врачей. М., 2015.
28. Маев И.В., Каракозов А.Г., Гончаренко А.Ю. и др. Основы клинического питания. Часть 1. М., 2019.
29. Маев И.В., Каракозов А.Г., Гончаренко А.Ю. и др. Основы клинического питания. Часть 2. М., 2019.
30. Маев И.В., Каракозов А.Г., Гончаренко А.Ю. и др. Принципы рационального питания человека. М., 2019.
31. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Consilium Medicum. 2015; 17(8): 20-7.
32. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. М., 2009.
33. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М., 2016.
34. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме. М., 2020.
35. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение. М., 2015.
36. Маев И.В., Москалева А.Б., Сальникова Е.А., Кучерявый Ю.А. Ожирение и болезни поджелудочной железы. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2008; 1: 24-29.
37. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М., 2015.
38. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. Фарматека. 2013; 2: 65-72.

39. Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины. М., 2019.
40. Маев И.В., Юренев Г.Л., Андреев Д.Н. и др. Ожирение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: коморбидность. М., 2017.
41. Маев И.В., Юренев Г.Л., Вьючнова Е.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
42. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. Лечащий врач. 2016; 4: 117-123.
43. Максимов М.Л., Дударева В.А., Дядикова И.Г. и др. Лечение ожирения и метаболического синдрома: диетотерапия и фармакотерапия. Казань, 2020.
44. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Общественная организация «Общество бариатрических хирургов». Ожирение: клинические рекомендации. М., 2020.
45. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М., 2015.
46. Самородская И.В., Болотова Е.В., Бойцов С.А. Актуальные вопросы классификации ожирения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 103-110.
47. Тактика врача-гастроэнтеролога. Практическое руководство / Под редакцией И.В. Маева. М., 2021.
48. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А. и др. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. Лечащий врач. 2019; 4: 80-83.
49. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М., 2016.
50. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. Сибирский медицинский журнал. 2014; 29(1): 7-12.
51. Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Андреев Д.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клинические и патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения. Фарматека. 2017; 13: 30-9.
52. Acosta A., Camilleri M. Gastrointestinal morbidity in obesity. Ann N Y Acad Sci. 2014; 1311: 42-56.
53. Anderson J.W., Allgood L.D., Turner J. et al. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr. 1999; 70(4): 466-473.
54. Anderson J.W., Jones A.E., Riddell-Mason S. Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum and liver lipids of cholesterol-fed rats. J. Nutr. 1994; 124: 78-83.
55. Aro P., Ronkainen J., Talley N.J. et al. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study. Gut. 2005; 54(10): 1377-1383.

56. Aune D., Greenwood D.C., Chan D.S. et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2012; 23(4): 843-852.
57. Aune D., Mahamat-Saleh Y., Norat T., Riboli E. High Body Mass Index and Central Adiposity Is Associated with Increased Risk of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2021; 66(4): 1249-1267.
58. Aune D., Sen A., Leitzmann M.F. et al. Body mass index and physical activity and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr.* 2017; 56(8): 2423-2438.
59. Bardou M., Barkun A.N., Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut.* 2013; 62(6): 933-947.
60. Bays H., Stein E.A. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(11): 1901-1938.
61. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F., Croce L.S., Brandi G., Sasso F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Annals of internal medicine.* 2000; 132(2): 112-117.
62. Ben Q., An W., Jiang Y. et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology.* 2012; 142(4): 762-772.
63. Bird C.L., Frankl H.D., Lee E.R., Haile R.W. Obesity, weight gain, large weight changes, and adenomatous polyps of the left colon and rectum. *American Journal of Epidemiology.* 1998; 147(7): 670-680.
64. Blac E., Holst C., Astrup A. et al. Long-term influences of body-weight changes, independent of the attained weight, on risk of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005; 22: 1199-1205.
65. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1625-1638.
66. Camilleri M., Malhi H., Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology.* 2017; 152(7): 1656-1670.
67. Canfora E.E., van der Beek C.M., Jocken J.W.E. et al. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: a randomized crossover trial. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 2360.
68. Castro A.V., Kolka C.M., Kim S.P., Bergman R.N. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58(6): 600-609.
69. Chen S., Xiong G., Wu S. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *Journal of digestive diseases.* 2012; 13(5): 244-251.
70. Chen Y., Liu L., Wang X. et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(8): 1395-1408.
71. Cheng Y., Kou F., Liu J. et al. Systematic assessment of environmental factors for gastroesophageal reflux disease: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Dig Liver Dis.* 2021; 53(5): 566-573.

72. De Munck T.J.I., Xu P., Verwijfs H.J.A. et al. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020; 40(12): 2906-2916.
73. De Waele B., Vanmierlo B., Van Nieuwenhove Y., Delvaux G. Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis. *Pancreas.* 2006; 32(4): 343-345.
74. Delgado-Aros S., Locke G., Camilleri M. et al. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *The American journal of gastroenterology.* 2004; 99(9): 1801-1806.
75. Derakhshan M.H., Robertson E.V., Fletcher J. et al. Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastro-oesophageal barrier in patients with normal endoscopy. *Gut.* 2012; 61: 337-343.
76. Drahos J., Ricker W., Parsons R. et al. Metabolic Syndrome Increases Risk of Barrett Esophagus in the Absence of Gastroesophageal Reflux: An Analysis of SEER-Medicare Data. *J Clin Gastroenterol.* 2014.
77. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D. et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts.* 2019; 12(1): 40-66.
78. Eliassen A.H., Colditz G.A., Rosner B. et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA.* 2006; 296: 193-201.
79. Ello Martin J.A., Roe L.S., Ledikwe J.H. et al. Dietary energy density in the treatment of obesity: a year long trial comparing 2 weight-loss diets. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 1465-1477.
80. El-Serag H., Kvavil P., Hacken-Bitar J., Kramer J. Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(10): 2151-2156.
81. Emberson J.R., Whincup P.H., Morris R.W. et al. Lifestyle and cardiovascular disease in middle-aged British men: The effect of adjusting for within-person variation. *Eur Heart J.* 2005; 26: 1774-1782.
82. Emerenziani S., Guarino M.P.L., Trillo Asensio L.M. et al. Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease. *Nutrients.* 2019; 12(1): 111.
83. Fabbrini E., Sullivan S., Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. *Hepatology.* 2010; 51(2): 679-689.
84. Fakhry T.K., Mhaskar R., Schwitalla T. et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2019; 15(3): 502-511.
85. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013; 309(1): 71-82.
86. Funnell I.C., Bornman P.C., Weakley S.P. et al. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1993; 80(4): 484-486.
87. Garcia J.M., Splenser A.E., Kramer J. et al. Circulating Inflammatory Cytokines and Adipokines Are Associated With Barrett's Esophagus: A Case-Control Study. *Clinical gastroenterology and hepatology.* 2014; 12: 229-238.

88. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M. et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016; 22 Suppl 3: 1-203.
89. Gibb R.D., McRorie J.W. Jr., Russell D.A. et al. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102(6): 1604-1614.
90. Gray D.S. Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin North Am.* 1989; 73(1): 1-13.
91. Greer K.B., Thompson C.L., Brenner L. et al. Association of insulin and insulin-like growth factors with Barrett's oesophagus. *Gut.* 2012; 61: 665-672.
92. Guh D., Zhang W., Bansback N. et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009; 9: 88.
93. Haidar Y.M., Cosman B.C. Obesity epidemiology. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011; 24(4): 205-210.
94. Hajar N., Castell D.O., Ghomrawi H. et al. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI. *Dig Dis Sci.* 2012; 57(7): 1875-1879.
95. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005; 143(3): 199-211.
96. He Q., Li J.D., Huang W. et al. Metabolic syndrome is associated with increased risk of Barrett esophagus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(31): e4338.
97. Hoyo C., Cook M.B., Kamangar F. et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *International Journal of Epidemiology.* 2012; 41: 1706-1718.
98. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Iribarren C. et al. Body mass index and risk for endstage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 21-28.
99. Ingelsson E., Sundström J., Arnlöv J. et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005; 294: 334-341.
100. Ioannou G.N., Weiss N.S., Kowdley K.V., Dominitz J.A. Is obesity a risk factor for cirrhosis-related death or hospitalization? A population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2003; 125(4): 1053-1059.
101. Jung J.G., Yang J.N., Lee C.G. et al. Visceral adiposity is associated with an increased risk of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(3): 567-574.
102. Kambham N., Markowitz G.S., Valeri A.M. et al. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001; 59: 1498-1509.
103. Karczewski J., Begier-Krasińska B., Staszewski R. et al. Obesity and the Risk of Gastrointestinal Cancers. *Dig Dis Sci.* 2019; 64(10): 2740-2749.
104. Kaur Y., de Souza R.J., Gibson W.T., Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obes Rev.* 2017; 18(6): 603-634.

105. Khatua B., El-Kurdi B., Singh V.P. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017; 33(5): 374-382.
106. Kim B.C., Shin A., Hong C.W. et al. Association of colorectal adenoma with components of metabolic syndrome. *Cancer Causes Control.* 2012; 23(5): 727-735.
107. Kim H.J., Yoo T.W., Park D.I. et al. Influence of overweight and obesity on upper endoscopic findings. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22(4): 477-481.
108. Kubo A., Corley D. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2006; 15(5): 872-878.
109. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis. *J Nutritional Therapeutics.* 2014; 3(3): 122-132.
110. Kumar R.B., Aronne L.J. Obesity. In.: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Laurence J. Brandt. – 11th ed.* 2020.
111. Larsson S., Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer.* 2007; 97(7): 1005-1008.
112. Li L., Liu D.W., Yan H.Y. et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev.* 2016; 17(6): 510-519.
113. Li Z., Yi C.X., Katiraei S. et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut.* 2018; 67(7): 1269-1279.
114. Lin X.J., Wang C.P., Liu X.D. et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2014; 44(9): 783-791.
115. Lindkvist B., Johansen D., Stocks T. et al. Metabolic risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: a prospective study of 580,000 subjects within the Me-Can project. *BMC Cancer.* 2014; 14: 103.
116. Liu J., Ayada I., Zhang X. et al. Estimating global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight or obese adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; S1542-3565(21)00208-1.
117. Lu F.B., Hu E.D., Xu L.M. et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12(5): 491-502.
118. Luther J., Garber J.J., Khalili H. et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2015; 1(2): 222-232.
119. MacDonald K., Porter G.A., Guernsey D.L. et al. A polymorphic variant of the insulin-like growth factor type I receptor gene modifies risk of obesity for esophageal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology.* 2009; 33: 37-40.
120. Magouliotis D.E., Tasiopoulou V.S., Svokos A.A. et al. 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.

121. Mayo Clinic gastroenterology and hepatology board review / editor-in-chief, Stephen C. Hauser; associate editors, Amy S. Oxentenko, William Sanchez. – 5th edition. 2015.
122. McElholm A.R., McKnight A.-J., Patterson C.C. et al. A population-based study of IGF axis polymorphisms and the esophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence. *Gastroenterology*. 2010; 139: 204-12.e3.
123. Miron I., Dumitrascu D.L. Gastrointestinal motility disorders in obesity. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019; 15(4): 497-504.
124. Moghbeli M., Khedmatgozar H., Yadegari M., Avan A., Ferns G.A., Ghayour-Mobarhan M. Cytokines and the immune response in obesity-related disorders. *Adv Clin Chem*. 2021; 101: 135-168.
125. Nadaletto B.F., Herbella F.A., Patti M.G. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery*. 2016; 159(2): 475-486.
126. Nagpal R., Newman T.M., Wang S. et al. Obesity-Linked Gut Microbiome Dysbiosis Associated with Derangements in Gut Permeability and Intestinal Cellular Homeostasis Independent of Diet. *J Diabetes Res*. 2018; 2018: 3462092.
127. Ning Y., Wang L., Giovannucci E.L. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*. 2010; 11(1): 19-30.
128. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U. et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 5814.
129. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014; 311(8): 806-814.
130. O'Sullivan D.E., Sutherland R.L., Town S. et al. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021: S1542-3565(21)00087-2.
131. Ouyang G., Pan G., Liu Q. et al. The global, regional, and national burden of pancreatitis in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med*. 2020; 18(1): 388.
132. Pandolfino J.E., El-Serag H.B., Zhang Q. et al. Obesity: a challenge to esophago-gastric junction integrity. *Gastroenterology*. 2006; 130: 639-649.
133. Papachristou G.I., Papachristou D.J., Avula H. et al. Obesity Increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology*. 2006; 19(4): 279-285.
134. Rahmani J., Kord-Varkaneh H., Hekmatdoost A. et al. Body mass index and risk of inflammatory bowel disease: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *Obes Rev*. 2019; 20(9): 1312-1320.
135. Rolls B.J. Plenary Lecture 1: Dietary strategies for the prevention and treatment of obesity. *Proc Nutr Soc*. 2010; 69(1): 70-79.
136. Sacks F.M., Bray G.A., Carey V.J. et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009; 360(9): 859-873.

137. Sadik R., Björnsson E., Simrén M. The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool frequency in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22(1): 102-108.
138. Shen J., Goyal A., Sperling L. The emerging epidemic of obesity, diabetes, and the metabolic syndrome in china. *Cardiol Res Pract.* 2012; 2012: 178675.
139. Singh S., Sharma A.N., Murad M.H. et al. Central Adiposity Is Associated With Increased Risk of Esophageal Inflammation, Metaplasia, and Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2013; 11: 1399-1412. e7.
140. Sohn W., Lee H.W., Lee S. et al. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol.* 2021; 27(1): 157-174.
141. Stefan N., Häring H.U., Hu F.B., Schulze M.B. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1(2): 152-162.
142. 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.
143. Strate L., Liu Y., Aldoori W. et al. Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology.* 2009; 136(1): 115-1220.
144. Strychar I. Diet in the management of weight loss. *CMAJ.* 2006 3; 174(1): 56-63.
145. 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.
146. Tambucci R., Quitadamo P., Ambrosi M. et al. Association Between Obesity/Overweight and Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 68(4): 517-520.
147. Tan W., Gao M., Liu N. et al. Body Mass Index and Risk of Gallbladder Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2015; 7(10): 8321-8334.
148. Tchernof A., Despres J.P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013; 93(1): 359-404.
149. Tilg H., Moschen A.R. Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014; 28(4): 599-610.
150. Torres D.M., Williams C.D., Harrison S.A. Features, diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10: 837-858.
151. Van den Bussche H., Koller D., Kolonko T. et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health.* 2011; 11: 101.
152. Wahba G., Bouin M. Jackhammer esophagus: A meta-analysis of patient demographics, disease presentation, high-resolution manometry data, and treatment outcomes. *Neurogastroenterol Motil.* 2020; 32(11): e13870.

153. Wang S.T., Zheng J., Peng H.W. et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20(1): 66.
154. Wang Z.Q., Zuberi A.R., Zhang X.H. et al. 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.
155. Xie S.H., Rabbani S., Ness-Jensen E., Lagergren J. Circulating Levels of Inflammatory and Metabolic Biomarkers and Risk of Esophageal Adenocarcinoma and Barrett Esophagus: Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020; 29(11): 2109-2118.
156. Xu B., Cao J., Fu J. et al. The effects of nondigestible fermentable carbohydrates on adults with overweight or obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2021: nuab018.
157. Yang P., Zhou Y., Chen B., Wan H.-W., Jia G.-Q., Bai H.-L. et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2009; 45(16): 2867-2873.
158. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1): 73-84.
159. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019; 70(3): 531-544.



