МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ОЖИРЕНИЕ: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Учебно-методическое пособие

Минск БГМУ 2025

УДК 613.25:616-07-08(075.8)
ББК 54.15я73
М86

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 21.05.2025 г., протокол № 9

Авторы: д-р мед. наук, проф. Т. В. Мохорт; канд. мед. наук, доц. Е. И. Шишко; канд. мед. наук Ю. В. Дыдышко; д-р мед. наук, проф. А. П. Шепелькевич; канд. мед. наук, доц. Е. Г. Мохорт; канд. мед. наук, доц. И. К. Билодид

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. общей врачебной практики с курсом гериатрии и паллиативной медицины Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета В. Л. Лобашова; каф. внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии Гомельского государственного медицинского университета

Ожирение: общие вопросы профилактики, диагностики и лечения : учебно-методическое пособие / Т. В. Мохорт, Е. И. Шишко, Ю. В. Дыдышко [и др.]. – Минск : БГМУ, 2025. – 48 с.

М86

ISBN 978-985-21-2069-2.

Отражены современные аспекты диагностики и профилактики ожирения, освещены терапевтические подходы к коррекции заболевания.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов лечебного факультета, военно-медицинского института и медицинского факультета иностранных учащихся.

УДК 613.25:616-07-08(075.8)
ББК 54.15я73

ISBN 978-985-21-2069-2

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2025

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГИП — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИМТ — индекс массы тела
ИЛ-6 — интерлейкин-6
КТ — компьютерная томография
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
МКГ — меланин-концентрирующий гормон
ПОМК — проопиомеланокортин
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
СД — сахарный диабет
ADA — Американская диабетологическая ассоциация
AgRP — белок, связанный с агути (agouti)
FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration)
αМСГ — α-меланоцитостимулирующий гормон
NPY — нейропептид Y
TNFα — фактор некроза опухоли α

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: «Сахарный диабет: классификация и диагностика сахарного диабета. Ожирение».

Общее время занятия: 7 ч.

Ожирение — это хроническое заболевание, характеризующееся повышенным накоплением энергии в жировой ткани. Возникающая в результате этого адипопатия становится клинически значимым фактором риска возникновения множества серьезных медицинских проблем и ранней смертности. Ожирение также связано с ухудшением качества жизни и значительным экономическим и социальным бременем из-за увеличения расходов на здравоохранение, снижения производительности труда и потери лет жизни.

Цель занятия: предоставить студентам, клиницистам, исследователям и другим заинтересованным лицам информацию о компонентах ожирения, общих целях лечения и инструментах для оценки качества медицинской помощи.

Задачи занятия:

1. Получить общее представление о патогенетических особенностях ожирения, уметь дифференцировать различные виды этого заболевания.
2. Изучить классификацию ожирения.

3. Изучить диагностические тесты на ожирение.

4. Изучить основные направления профилактики ожирения с учетом изменения образа жизни и фармакологических возможностей.

5. Овладеть терапевтическими подходами к нормализации массы тела.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы необходимо повторить:

– основные механизмы, регулирующие массу тела;

– закономерности распределения жира в организме.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Анатомия и топография закономерностей распределения жира.

2. Физиологическая роль адипоцитов.

3. Центральные механизмы регуляции гомеостаза.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение понятия ожирения.

2. Классификация ожирения.

3. Основные причины первичного и вторичного ожирения.

4. Центральные и периферические механизмы развития ожирения.

5. Клинические проявления ожирения.

6. Современные виды диагностики ожирения, факторы риска развития.

7. Дифференциальная диагностика различных вариантов ожирения.

8. Основные подходы к профилактике ожирения — модификация образа жира, поведенческие программы, питание, физическая активность.

9. Возможности фармакологического лечения ожирения.

10. Понятие о бариатрической хирургии.

ИСТОРИЯ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение — явление не новое. Фигурки из палеолитического периода изображают женские тела с ожирением, датируемые 38 тыс. лет назад, которые демонстрируют выгодные метаболические адаптации к экстремально холодному климату, существовавшему в тот период. Ожирение также описывал Гиппократ, который подчеркивал важность диеты для людей с избыточной массой тела, отмечая, что скифы страдали ожирением, потому что вели малоподвижный образ жизни.

Во втором веке н. э. Гален описал ожирение как болезнь, от которой он прописывал диету и упражнения, и использовал термин полисархия для обозначения крайнего ожирения. Несмотря на то, что ожирение было задокументировано и в более ранние эпохи, распространенность патологии, затрагивающая значительную часть населения, начала расти в 1960-х гг., что

соответствовало началу индустриализации и использования обработанных и высококалорийных пищевых продуктов.

Разрастание городов и увеличение их количества приводит к тому, что все больше населения Земли проживает в городах, где формируется «жирогенная» среда (obesogenic environment), для которой характерны гиперкалорийное питание и гиподинамия, что в перспективе создаст почву для увеличения доли детей, подростков и взрослых с ожирением по всему миру.

Распространенность заболевания варьирует от 5 до 40 % в различных странах, что может быть обусловлено национальными традициями питания и ориентированностью системы здравоохранения на выявление избыточной массы тела и ожирения.

В настоящее время 2,11 млрд взрослых в возрасте 25 лет и старше и 493 млн детей и молодых людей в возрасте от пяти до 24 лет имеют избыточный вес или страдают ожирением. По прогнозам ученых, к 2050 г. более половины взрослых и треть детей и молодых людей во всем мире будут иметь избыточный вес или страдать ожирением, что создаст «беспрецедентную угрозу» ранней смерти, болезней и огромной нагрузки на системы здравоохранения.

Более половины взрослых, имеющих избыточный вес или страдающих ожирением, проживают всего в восьми странах: Китай (402 млн), Индия (180 млн), США (172 млн), Бразилия (88 млн), Россия (71 млн), Мексика (58 млн), Индонезия (52 млн) и Египет (41 млн).

В Республике Беларусь под эгидой Всемирной организации здравоохранения в 2016–2017 гг. впервые было проведено общенациональное исследование распространенности основных факторов риска неинфекционных заболеваний среди населения в возрасте 18–69 лет. Результаты оформлены в виде отчета Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения «Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь STEPS 2016». По данным антропометрических измерений 60,6 % населения Республики Беларусь имеют избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м^2), четверть из них (25,4 %) имеют ожирение (ИМТ > 30 кг/м^2), при этом доля женщин с ожирением (30,2 %) в полтора раза выше, чем мужчин (20,2 %).

Учитывая, что генетические характеристики людей существенно не изменилась за время, в течение которого произошел резкий рост показателей ожирения, рост распространенности ожирения стал результатом сложного взаимодействия генов и окружающей среды.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение — это хроническое, рецидивирующее и многофакторное заболевание, вызванное множеством генетических, культурных и социальных факторов, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), сердечно-сосудистые (ССЗ) и другие заболевания.

Ожирение может быть самостоятельным заболеванием либо синдромом, развивающимся при различных заболеваниях (в последнем случае избыток массы тела может устраниться после излечения или компенсации основного заболевания).

Классификация ожирения согласно МКБ-10:

E66 Ожирение

E66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов

E66.1 Ожирение, вызванное приемом лекарственных препаратов

E66.2 Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией

E66.8 Другие формы ожирения

E66.9 Ожирение неуточненное

E67 Другие виды избыточности питания

Этиопатогенетическая классификация:

1. Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, алиментарно-конституциональное, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов):

1) гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип);

2) андроидное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип).

2. Симптоматическое (вторичное) ожирение:

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

2) церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского–Пехкранца–Фрелиха):

- опухоли головного мозга;
- диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания;
- на фоне психических заболеваний;

3) эндокринное:

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

4) ятрогенное (обусловленное приемом ряда лекарственных препаратов).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОЖИРЕНИЯ

Выделяют следующие факторы, приводящие к развитию ожирения:

– метаболические (переедание);

– генетические (гены, детерминирующие развитие ожирения — дефект гена лептина (LEP), рецептора лептина (LEPR), проопиомеланокортина (ПОМК), прогормон-конвертазы 1 (PCSK1), рецептора меланокортина 4 (MC4R), однонаправленного гомолога 1 (SIM1), нейротрофического фактора головного мозга (НТФГМ) и нейротрофического тирозина, семейный анамнез);

– демографические (возраст, пол, этническая принадлежность);

– социально-экономические (образование, профессия, семейное положение);

– психологические (наличие депрессии, хронический стресс);

– поведенческие (привычки в питании, физическая активность, стрессы, алкоголь, прекращение курения);

– эндокринные заболевания (СД 2-го типа и другие причины гиперинсулинизма, гиперкортизолизм, гипотиреоз, гипогонадизм, включая менопаузу и возрастное снижение андрогенов, гиперпролактинемия);

– гинекологический анамнез (беременность, гестационный диабет, лактация, менопауза).

Основной причиной ожирения является дисбаланс между поступлением энергетических веществ (избыточная калорийность пищи — потребление высококалорийных продуктов, богатых жирами и сахарами) и их расходованием (гиподинамия). Превышение потребления калорий приводит к избыточному накоплению жира, который откладывается в жировых депо. Немаловажную роль в развитии ожирения играет преобладание в рационе жиров и нарушение суточного ритма приема пищи.

Энергетический гомеостаз, определяемый как баланс между потреблением и расходом энергии, регулируется сложными молекулярными и физиологическими процессами. Контроль энергетического гомеостаза требует физиологической интеграции биологических сигналов от органов, таких как печень и мозг, а также от жировой ткани, мышц, желудка и кишечника; сигналов, связанных с питательными веществами и постпрандиальных нейронных и гормональных влияний.

Регулирование потребления энергии является сложным, поскольку оно включает как гомеостатические, так и гедонистические факторы потребления пищи. Гомеостатическое питание является компонентом, реагирующим на сигналы, направленные на поддержание веса, такие как голод, возникающий с длительными интервалами между приемами пищи, тогда как гедонистическое питание определяется как избыточная еда в состоянии сытости на основе доступности очень вкусной пищи или социальных сигналов, которые

поощряют прием пищи. На потребление пищи также могут влиять эмоциональные состояния, такие как стресс или депрессия, которые у одних людей приводят к чрезмерному потреблению энергии, в то время как у других — к снижению аппетита.

Гомеостатическая регуляция потребления энергии — роль центральной нервной системы

При отсутствии нарушения пищевого поведения аппетит регулируется определенными областями гипоталамуса — центром голода (вентролатеральное ядро гипоталамуса) и центром сытости (вентромедиальное ядро гипоталамуса). Кора головного мозга получает из центра голода сигналы, стимулирующие поток пищи и аппетит. Данный процесс модулируется центром насыщения и посылает в центр голода ингибиторные импульсы. На функцию аппетит-насыщение оказывают влияние различные нейромедиаторы и гормоны, которые увеличивают (нейропептид Y, галанин, опиоиды, соматолиберин, грелин, β-эндорфин, соматостатин) и снижают (серотонин, норадреналин, кортиколиберин, холецистокинин, лептин, меланоцитостимулирующий гормон и др.) потребление пищи. Гипоталамус необходим для интеграции сложных сигналов, управляющих приемом пищи. Проорексигенные нейроны в дугообразном ядре, которые экспрессируют нейропептид Y (NPY) и белок, связанный с агути (AgRP), и нейроны, подавляющие аппетит, которые экспрессируют ген проопиомеланокортина (ПОМК) и перерабатывают его продукт в α-меланоцитстимулирующий гормон (αМСГ), представляют собой две хорошо изученные гипоталамические сети, которые обратно регулируют аппетит и, следовательно, запасание энергии (рис. 1).

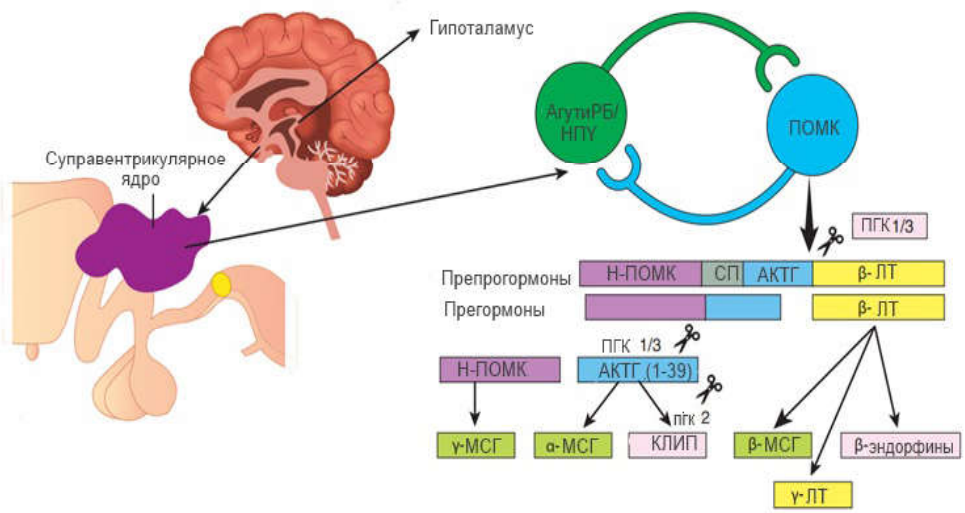

Рис. 1. Роль центральной нервной системы в гомеостатической регуляции потребления энергии

Другие области гипоталамуса также ответственны за питание и массу тела. Например, латеральный гипоталамус содержит популяции нейронов, экспрессирующих нейропептидный меланин-концентрирующий гормон (МКГ), а отдельная популяция экспрессирует орексин. У грызунов введение МКГ в мозг приводит к острому, сильному увеличению потребления пищи, тогда как генетическая делеция нейропептида приводит к худобе. Нейроны МКГ получают входные сигналы от дугообразного ядра и важны для действия лептина.

Орексин — еще один латеральный гипоталамический пептид, участвующий в стимуляции пищевого поведения. Тем не менее, его роль в генерализованном возбуждении более важна для его физиологической функции.

Эндоканнабиноидная система (ЭКС) также участвует в регуляции потребления пищи, являясь универсальной сигнальной системой, регулирующей энергетический обмен, метаболический гомеостаз, пищевое поведение, состояние иммунитета, моторную активность, активность сердечно-сосудистой системы, а также модулирует когнитивные и эмоциональные процессы. Активация ЭКС стимулирует повышение аппетита, всасывание в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), способствует липогенезу, увеличению запаса жира в мышцах и жировой ткани, то есть приводит к ожирению. Чрезмерная активность трансформирует ЭКС из системы отрицательной обратной связи в самоусиливающуюся систему позитивной обратной связи, способствующую положительному балансу калорий, липогенезу, резистентности к инсулину и дислипидемии. Ряд многоцентровых клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности антагонистов каннабиноидных рецепторов у людей с ожирением, показали снижение массы тела, однако выраженные побочные действия, проявляющиеся депрессией и ангедонией (утрата способности получать удовольствие от многих занятий, доставляющих радость), усложнило попытки нацелить систему на снижение веса.

Гипоталамус и стволовые структуры мозга участвуют в восприятии сигналов насыщения, опосредуемых гормонами, адипокинами, нейропептидами и их метаболитами и трансформации полученной информации в поведенческие реакции. Преобразование периферического сигнала происходит при помощи нейротрансмиттеров, к которым относятся катехоламины (дофамин, адреналин, норадреналин) и индоламины (серотонин) и другие синаптические медиаторы, роль которых в регуляции пищевого поведения крайне важна. Аноректигенным влиянием обладают норадреналин, серотонин. Дофамин часто называют «гормоном удовольствия», т. к. прием вкусной пищи, алкоголь, приятные ощущения (в том числе секс) вызывают повышение дофамина. Понимание роли нейротрасмиттеров актуально с позиций потенциала использования лекарственных средств, направленных на регуляцию чувства голода и насыщения.

Жировая ткань как эндокринный и иммунный орган

В патогенезе ожирения определенную роль отводят жировой ткани, которая является источником синтеза целого ряда факторов, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действием, что позволяет отнести жировую ткань к эндокринным органам.

До недавнего времени адипоциты традиционно рассматривались как пассивное, эффективное хранилище триглицеридов (ТГ), которые высвобождаются при голодании для обеспечения организма топливом. Это мнение изменилось, когда выяснилось, что адипоциты выделяют множество факторов, называемых адипокинами, которые выполняют метаболические и иммунные функции (табл. 1).

Таблица 1

Вещества, секретируемые адипоцитами

Категория	Белок
Гормоны	Лептин, резистин, ангиотензиноген, адипонектин, эстрогены, висфатин, глюкокортикоиды, ангиопоэтин 4, апелин
Цитокины	Интерлейкины 1, 6, 8, 10; белок-хемоаттрактант моноцитов 1; интерферон-γ; фактор некроза опухоли α
Белки внеклеточного матрикса	Различные подтипы коллагена α1, различные металлопротеиназы, фибронектин, остеонектин, ламинин, энтактин, тромбоспондин 1 и 2
Факторы комплемента	Адипсин, комплемент С3, фактор В
Ферменты	Белок-переносчик сложных эфиров холестерина, липопротеинлипаза
Белки острой фазы	α1-кислый гликопротеин, гаптоглобин
Другие	Жирные кислоты, ингибитор активатора плазминогена 1, простациклин, фактор роста эндотелия сосудов

Одним из первых секретируемых факторов был адипсин, сериновая протеаза семейства комплемента, экспрессия которой была нарушена как при генетическом, так и при приобретенном ожирении. Хотя с момента этого первоначального наблюдения прошло более 30 лет, роль адипсина в адипоцитарной и системной биологии остается относительно неясной и служит примером некоторых трудностей, возникающих при понимании биологии адипоцитов. Понимание иммунных реакций при ожирении еще больше осложняется обнаружением повышенной инфильтрации иммунных клеток в жир. Первоначально они считались патологическими, но полученные данные свидетельствуют о том, что они также могут играть положительную роль в метаболизме жировой ткани, очищая ее от липидов и стареющих жировых клеток. Различные типы инфильтрирующих иммунных клеток могут играть различную роль в жировой ткани.

Лептин. Потенциально наиболее важным продуктом жизнедеятельности адипоцитов является белок лептин, который синтезируется в адипоцитах и выделяется в кровоток. Лептин необходим для нормального энергетического баланса, поскольку его отсутствие, возникающее в результате мутаций гена, связано с отсутствием контроля аппетита, что приводит к патологическому ожирению. Синтез лептина регулируется, и его уровень резко снижается при голодании, что приводит ко многим функциональным последствиям, включая снижение фертильности. Уровень лептина также повышается при остром переедании, хотя дефицит лептина приводит к патологическому ожирению. Большинство людей, страдающих ожирением, имеют высокий уровень лептина, что приводит к концепции резистентности к лептину. Это позволяет предположить, что лептин не является биологическим «адипостатиком» и что его основная функция — сигнализировать о голодании.

Резистин. Резистин является еще одним сигнальным полипептидом, секретируемым адипоцитами. Концентрация резистина повышается с ожирением и инсулинорезистентностью, обусловленными диетой и генетическими факторами. Введение рекомбинантного резистина нормальным мышам приводит к нарушению толерантности к глюкозе и ослаблению действия инсулина. Основываясь на этих результатах, было высказано предположение, что резистин является гормоном, который связывает ожирение с диабетом, вызывая резистентность к инсулину.

Адипонектин. Адипонектин — ключевой сигнальный пептид, вырабатываемый адипоцитами. Концентрация адипонектина в плазме крови снижается при ожирении и резистентности к инсулину. Потеря веса, независимо от типа диеты, также связана с увеличением уровня циркулирующего адипонектина, который оказывает плейотропное действие и обладает способностью повышать чувствительность к инсулину. Он также демонстрирует антидиабетические свойства и эффекты противодействия развитию ожирения, воспаления, атеросклероза и, кроме того, еще и проявляет кардио- и нейропротективные свойства. С другой стороны, помимо вышеперечисленных защитных свойств и возможности предотвращения развития различных патологических процессов в разных типах клеток, адипонектин может быть связан с развитием ряда системных заболеваний и злокачественных опухолей. Снижение уровней адипонектина, как оказалось, наблюдается в том числе при дыхательной недостаточности, связанной с коронавирусной инфекцией COVID-19, что обусловлено в основном развитием феномена, называемого «адипонектиновый парадокс».

Эстрогены. Жировая ткань способствует выработке общего сывороточного эстрогена из андрогенов под действием ароматазы, которая катализирует образование эстрона из андростендиона. Скорость превращения андростендиона в эстрон увеличивается с возрастом и при ожирении. У женщин

после менопаузы жировая ткань становится важным источником биосинтеза эстрогена. Повышенный уровень эстрогена связан с риском развития рака молочной железы у женщин с ожирением. Жировая ткань также экспрессирует рецепторы эстрогена ERa и ERβ. Различная экспрессия рецепторов эстрогена в разных депо и гендерные различия в концентрации эстрогена могут частично объяснить различия в накоплении липидов у мужчин и женщин. Женщины в постменопаузе, которые теряют вес, имеют более низкий риск развития рака молочной железы, чем те, у кого вес остается стабильным или увеличивается. Возможно, что этот эффект модулируется с помощью жировых эстрогенов, хотя это остается гипотетическим.

Цитокины. Увеличение жировой ткани приводит к незначительному воспалительному процессу в жировой ткани. Повышенная экспрессия цитокинов в жировой ткани приводит к привлечению макрофагов, что может усугубить воспаление и резистентность к инсулину. Точные последствия привлечения макрофагов неясны, поскольку, способствуя воспалению, они также могут оказывать благотворное воздействие, связанное с буферизацией высвобождаемых липидов (эффероцитоз) и очищением от некротических клеток. В жировой ткани синтезируется несколько десятков цитокинов, по которым было проведено большое количество исследований.

Фактор некроза опухоли α (TNFα) — это воспалительный цитокин, который играет роль во многих патологических процессах. Он синтезируется различными типами клеток, включая адипоциты, макрофаги, моноциты и нейтрофилы. TNFα регулирует экспрессию других цитокинов, факторов роста и транскрипционных факторов. В адипоцитах экспрессия TNFα увеличивается при ожирении и приводит к локализованному воспалению, которое связано со снижением чувствительности к инсулину. Аналогичным образом блокирование действия TNFα повышает чувствительность к инсулину. Существует положительная корреляция между концентрациями циркулирующего TNFα и ожирением; однако представляется вероятным, что основные эффекты TNFα носят локальный характер. Примечательно, что, несмотря на широкое применение анти-TNFα препаратов для лечения ревматологических заболеваний, улучшения чувствительности к инсулину и гликемии у пациентов с СД 2-го типа клинически не проявляются.

Другим провоспалительным цитокином, повышенным при ожирении, является **интерлейкин 6 (ИЛ-6)**, который может способствовать системному воспалению и резистентности к инсулину. Чувствительность к инсулину обратно пропорциональна концентрации ИЛ-6 в плазме: ИЛ-6 непосредственно влияет на передачу сигналов инсулина.

Введение ИЛ-6 вызывает дозозависимое повышение уровня глюкозы в крови натощак у человека, вероятно стимулируя высвобождение глюкагона и других контррегуляторных гормонов, вызывая периферическую рези-

стентность к действию инсулина, или и то, и другое вместе. ИЛ-6 и другие провоспалительные цитокины также могут играть непосредственную роль в регуляции метаболизма адипоцитов и поддержании здоровья сосудов.

Большинство периферических сигналов, не связанных с жировой тканью, которые влияют на энергетический баланс, исходят из кишечника (рис. 2).

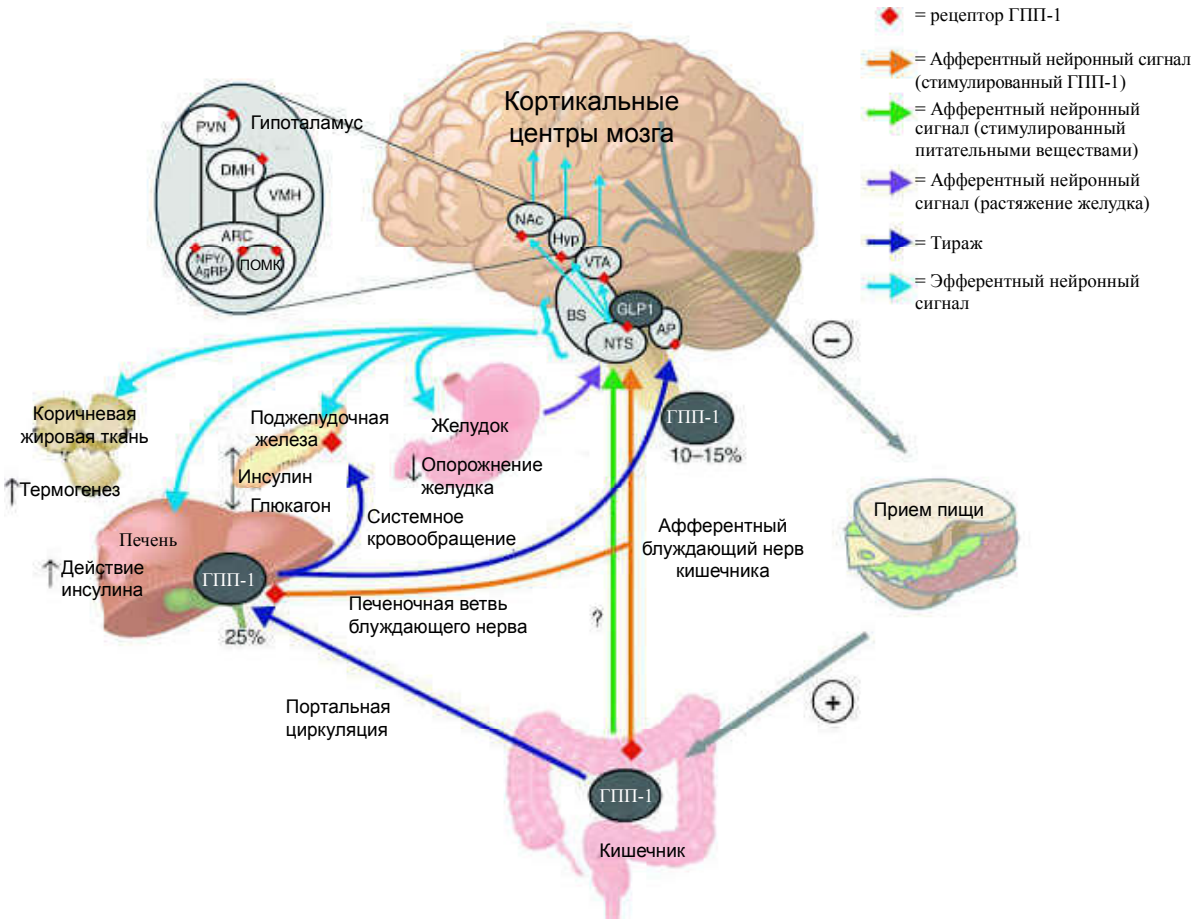

Рис. 2. Множественные периферические сигналы и гормоны, регулирующие массу тела

Грелин — это мощный орексигенный гормон, вырабатываемый желудком, уровень которого повышается перед едой и снижается после. Острое введение грелина заставляет людей потреблять больше пищи, чем обычно, а хроническое введение грелина приводит к ожирению у грызунов. Несколько других кишечных пептидов или инкретиновых гормонов, секретируемых энтероэндокринными клетками, подавляют аппетит. Из них **глюкагонопободный пептид 1 (ГПП-1)**, полученный из препроглюкагона, секретируется L-клетками кишечника, которые также секретируют **пептид YY**. ГПП-1 и пептид YY секретируются совместно после еды и вызывают чувство сытости. ГПП-1 при введении непосредственно в желудочек крысы противодействует действию орексигенных пептидов, включая МКГ и NPY.

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), ранее желудочный ингибиторный полипептид, секретируется из клеток K в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки в ответ на прием пищи. Инкретиновый эффект ГИП в основном заключается в усилении глюкозозависимого высвобождения инсулина из β-клеток поджелудочной железы и, таким образом, в содействии снижению уровня глюкозы в плазме после приема пищи. Роль ГИП в центральной регуляции аппетита не является однозначной, и исследования показали, что лиганды рецепторов ГИП сами по себе слабо влияют на прием пищи.

Напротив, при сочетании с агонистами рецепторов ГПП-1 в одном пептиде подавление аппетита и потеря веса усиливаются, как это было показано с тирзепатидом. Точный механизм подавления аппетита в результате двойного агонизма ГИП и рецепторов ГПП-1 остается предметом дискуссий, при этом исследования указывают на роль ГИП в метаболизме адипоцитов и его влияние на усиление секреции глюкагона. Кроме того, некоторые исследования предполагают, что антагонизм рецептора ГИП, а не агонизм, отвечает за центральное подавление аппетита, что усиливает противоречия вокруг физиологической роли ГИП в энергетическом гомеостазе.

Амилин — это гормон β-клеток, секретируемый совместно с инсулином. Он замедляет опорожнение желудка и тем самым уменьшает размер пищи. Центральным образом он стимулирует нейроны заднего мозга, вызывая анорексию, и восстанавливает чувствительность к лептину в гипоталамусе у грызунов. Аналог амилина длительного действия, в сочетании с агонистом рецептора ГПП-1 семаглутидом, в настоящее время проходит клинические испытания для лечения ожирения.

Генетическая основа ожирения

Лишь у небольшого процента людей, страдающих ожирением, выявлена мутация в одном гене, способствующая развитию заболевания. Наиболее часто выявляемая мутация, связанная с ожирением, связана с мутацией рецептора αМСГ 4-го типа, экспрессирующимся в центральной нервной системе в нейронах, расположенных ниже от тех, которые находятся в дугообразном ядре. Воздействие αМСГ, высвобождающегося из дугообразного ядра, на рецептор подавляет аппетит. Мутации со сдвигом рамки в рецепторе у лиц с детским ожирением, о которых сообщают многочисленные группы, могут составлять около 5 % случаев раннего развития ожирения. Как правило, они гетерозиготны, и наблюдается эффект дозировки генов; индивидуумы, гомозиготные по одной и той же мутации, или дважды гетерозиготные по разным мутациям, будут иметь более выраженное ожирение. Спектр мутаций очень разнообразен. Люди с мутациями рецептора αМСГ 4-го типа будут реагиро-

вать на бариатрическую хирургию, хотя степень реакции может варьироваться в зависимости от конкретной мутации.

Другие, гораздо менее распространенные мутации в сигнальном пути меланокортина, связаны с мутациями в гене ПОМК, что приводит к потере всех пептидов-продуктов, включая адренокортикотропный гормон и αМСГ. Симптомы у пациентов с мутациями ПОМК, как правило, являются вторичными по отношению к недостаточности надпочечников из-за низкого уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), обычно наблюдаемого в раннем возрасте, и у них, как правило, рыжие волосы и бледная кожа из-за снижения выработки пигмента меланоцитами, что объясняется снижением выработки αМСГ.

Хотя лептин имеет решающее значение для нормального поддержания энергетического баланса, было выявлено очень мало людей с дефицитом лептина, а мутации лептина встречаются крайне редко. В данном случае наблюдается раннее ожирение, гиперфагия, чрезмерное стремление к еде и бесплодие. Нормальное половое созревание не происходит в отсутствие лептина. Немногочисленных людей с дефицитом лептина можно лечить экзогенным лептином, который нормализует вес и потребление пищи, способствует половому созреванию и восстанавливает чувствительность к инсулину. Как и следовало ожидать, лептин бесполезен для людей с дефицитом рецепторов лептина. Лептин также неэффективен при наиболее распространенных формах ожирения, поскольку они представляют собой состояние резистентности к лептину.

Мутация гена Single-Minded Homolog 1

Новая сбалансированная транслокация между хромосомами 1 и 6 была обнаружена у девочки с тяжелым ожирением, которая в возрасте 5 с половиной лет весила 47 кг. Мутация вызвала нарушение в гене *Single-Minded Homolog 1*, человеческом гомологе гена целеустремленности дрозофил, который регулирует нейрогенез. Ген кодирует фактор транскрипции, участвующий в формировании паравентрикулярных и супраоптических ядер.

Дефицит гена Src Homology 2B 1

Адапторный белок, гомологичный Src 2B, взаимодействует с несколькими рецепторами, модулируя передачу сигналов лигандами, включая лептин, инсулин и гормон роста. У людей эта делеция связана с целым рядом аномалий, включая раннее развитие ожирения и гиперфагию. В соответствии с ролью инсулиновой сигнализации, проблемы с чувствительностью к инсулину, по-видимому, непропорциональны тяжести ожирения.

Синдром Прадера–Вилли

Синдром Прадера-Вилли был впервые описан более 60 лет назад как сочетание патологического ожирения, низкого роста, гипогонадизма и когнитивной недостаточности. Болезнь Прадера–Вилли возникает в результате хромосомной аномалии, при которой отцовский сегмент хромосомы 15q11.2-q12 либо удален, либо отсутствует. Интересно, что делеция этого же сегмента у матери связана с особым фенотипом, известным как синдром Ангельмана, который является расстройством аутистического спектра. Распространенность синдрома Прадера–Вилли составляет 1 случай на 15 000–30 000 рождений. Молекулярная этиология была связана с делецией гена антигена меланомы (MAGE), члена семейства L2 (MAGEL2), регулятора убиквитинкиназы.

Синдром Барде–Бидля

Синдром Барде–Бидля встречается редко, его распространенность составляет менее 1 случая на 100 тыс., и в основном наблюдается у кровнородственных людей. Это заболевание клинически неоднородно и включает ожирение, гипогонадизм и аномалии, которые включают дисморфию конечностей, нарушения функции почек и ретинопатии. Тяжелая потеря зрения не является редкостью.

Полигенные причины ожирения

Несомненно, количество жира и его топография во многом генетически детерминированы. Гипотеза о «бережливых» генотипах (thrifty genotype) предполагает, что варианты генов, которые способствовали более эффективному запасанию жира и увеличению ИМТ, подхватывались естественным отбором у предков современного человека и человекообразных обезьян, т. к. повышали шансы на выживание в периоды недостаточного питания или полного его отсутствия. Отбором были закреплены разнообразные мутации, направленные на более полное использование простых углеводов, эффективное всасывание и запасание жира, повышение эффективности отдельных этапов энергетического метаболизма. Современные изменения окружающей среды — гиподинамия и гиперкалорийный рацион — изменили действие «бережливых» генотипов на дезадаптивное. Развитие технологий высокопроизводительного секвенирования позволило проводить полногеномные исследования в области ожирения. В ассоциативных исследованиях были выявлены сотни вариантов генов, связанные с полигенным риском ожирения. Однако по мере накопления этих данных и попытках воспроизвести полученные результаты на независимых выборках стало очевидно, что выявленные маркеры объясняют не более 5 % индивидуальной изменчивости ИМТ. Таким образом, за исключением моногенных форм ожирения, которые поражают 1–6 % населения, использование данных о многочисленных однонукле-

отидных заменах для индивидуального прогноза риска развития ожирения не имеет прогностической ценности.

Эпигенетические факторы также могут вносить свой вклад, регулируя экспрессию генов, связанных с ожирением. Лучшее понимание факторов, способствующих патогенезу ожирения, может быть получено, если использовать диапазон ИМТ для определения относительного риска сопутствующих заболеваний, а не в качестве ориентира для выявления патологии. Поиск генетических вариантов заболеваний мог бы быть более плодотворным, если бы сравнения были сосредоточены на крайней худобе и морбидном ожирении.

Несмотря на приведенные факты, более 90–95 % ожирения обусловлены алиментарным фактором.

ДИАГНОСТИКА ОЖИРЕНИЯ

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и другим национальным рекомендациям, для диагностики ожирения рутинно используется расчет ИМТ.

Текущее практическое определение ожирения осуществляется путем расчета ИМТ посредством деления массы тела человека в килограммах на квадрат роста в метрах:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела [кг]} / \text{рост [м}^2\text{]}.$$

Недостаточный вес, нормальный вес, избыточный вес и ожирение определяются на основе повышенного риска смертности и предрасположенности к сопутствующим заболеваниям (табл. 2).

Таблица 2

Интерпретация ИМТ и риском патологий, ассоциированных с ожирением

Состояние	**Степень ожирения**	**ИМТ (кг/м²)**		**Риск патологий, ассоциированных с ожирением**
		европейцы	**азиаты**	
Дефицит массы тела	–	< 18,5	< 17,5	Увеличен
Норма	–	18,5–24,9	17,5–22,9	Нет
Избыток массы тела	–	25,0–29,9	23,0–27,4	Увеличен
Ожирение	I	30,0–34,9	27,5–32,4	Высокий
	II	35,0–39,9	32,5–37,5	Очень высокий
Выраженное (морбидное) ожирение	III	≥ 40,0	≥ 37,5	Максимально высокий

Однако лица, имеющие развитую мышечную массу, также будут иметь более высокое значение ИМТ, сопоставимое со значением ИМТ у пациентов с ожирением. Кроме того, количественное значение ИМТ не дает представления о характере распределения жировой клетчатки в организме — преимущественно в андроидной или в гиноидной зонах.

Однако ИМТ является несовершенным параметром для характеристики ожирения. При расчете ИМТ не учитывается мышечная масса, не различается распределение жира в организме. При этом повышенный риск метаболических заболеваний обусловлен внутрибрюшным, висцеральным жиром, а не подкожным жиром. Таким образом, два человека с одинаковым ИМТ могут иметь совершенно разный состав тела, если у одного из них больше мышечной массы или подкожного жира, чем у другого, и, таким образом, более низкий метаболический риск. Именно локализующийся в андроидной зоне избыток жира является ключевым фактором патогенеза метаболического синдрома как у взрослых, так и у детей.

В 2025 г. Международная экспертная комиссия 75 организаций предложила поменять подход к определению и диагностике ожирения. Вместо использования только ИМТ как единственного критерия, эксперты рекомендуют разделить ожирение на две формы: клиническую и доклиническую.

Клиническое ожирение связано с наличием подтвержденных нарушений здоровья: документированными метаболическими и органными нарушениями, снижением качества жизни. ***Доклиническое ожирение*** характеризуется избытком жировой ткани без нарушения функций органов, но с повышенным риском развития различных заболеваний.

Этот подход основан на последовательном определении избытка веса с использованием таких показателей, как окружность талии или соотношение талии и бедер в дополнение к индексу массы тела и затем — наличия или отсутствия признаков и симптомов дисфункции органов из-за ожирения и/или функциональных ограничений. Такой подход основан на понимании важности не только определения массы тела, но и учета соотношения мышечной и жировой массы.

Для диагностики клинического ожирения необходимо выполнение двух основных критериев:

1. Антропометрические критерии — подтверждение избыточного жира в организме по крайней мере одним антропометрическим критерием (например, окружностью талии) или путем прямого измерения жира (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия), если доступно, в дополнение к ИМТ (рис. 3).

Рис. 3. Антропометрические диагностические критерии ожирения

Антропометрические параметры, являющиеся критерием ожирения, включают:

– окружность талии более 102 см для мужчин и более 88 см для женщин;

– соотношение окружности талии к окружности бедер более 0,9 для мужчин и более 0,85 для женщин;

– соотношение окружности талии к росту более 0,5 для мужчин и женщин.

В соответствии с протоколом сбора данных ВОЗ, окружность талии следует измерять в средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней части гребня подвздошной кости. Измерение проводится устойчивой к растяжению лентой при обеспечении постоянного натяжения 100 г. Окружность таза измеряется вокруг самой широкой части ягодиц, лента удерживается параллельно полу. Для диагностики клинического ожирения необходимо выявление двух или более патологических антропометрических критериев. ИМТ > 40 кг/м^2 априори является характеристикой клинического ожирения.

2. Клинические критерии (включают один или оба):

– признаки и симптомы продолжающейся дисфункции органов и систем;

– возрастные ограничения подвижности или других основных активностей повседневной жизни (например, купание, одевание, туалет, прием пищи) (рис. 4).

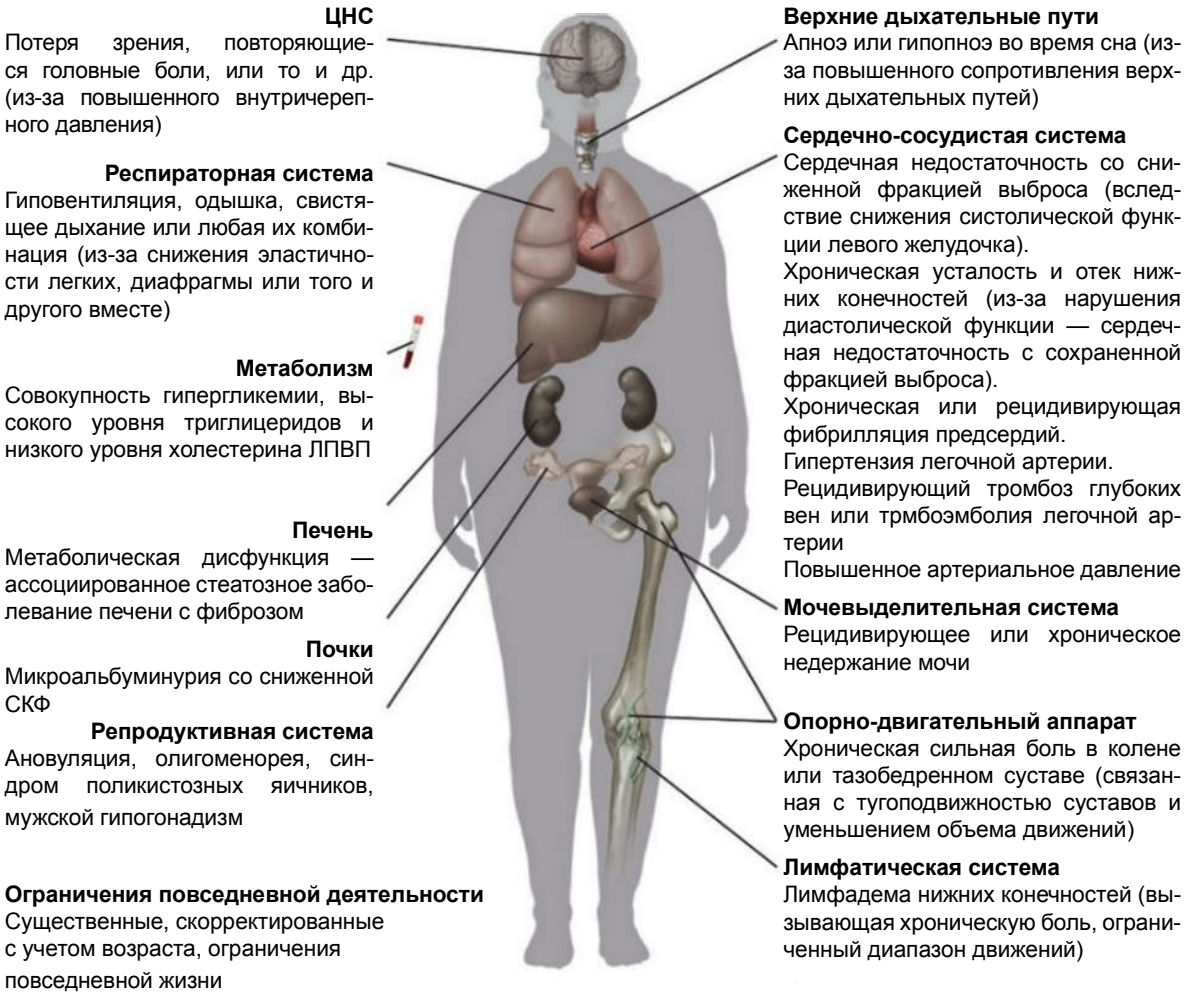

Рис. 4. Дисфункции органов и систем, связанных с ожирением

Высокий показатель окружности талии у лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м^2 связан с риском развития СД 2-го типа, дислипидемии, артериальной гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний. Окружность талии — уникальный индикатор распределения жировой ткани, который коррелирует с количеством абдоминального жира, является простым и недорогим методом для диагностики абдоминального ожирения. Определение окружности талии позволяет в рутинной клинической практике выявлять пациентов с высоким кардиометаболическим риском в большей степени, чем ИМТ.

Такие методы оценки количества жировой ткани в организме, как биоэлектрический импеданс, плетизмография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА), МРТ и КТ, могут использоваться в клинической практике в особых ситуациях, например, при наличии чрезмерно развитой мускулатуры, отеков, больших образований, низкорослости, после ампутаций конечностей, при саркопении, у пожилых лиц.

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ОЖИРЕНИЯ

Ожирение может быть самостоятельным заболеванием либо синдромом, развивающимся при других заболеваниях. Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения являются актуальной проблемой современной медицины, поскольку приводят к развитию целого ряда тяжелых заболеваний. К серьезным осложнениям (ассоциированным заболеваниям), связанным с ожирением, относятся:

- СД 2-го типа и преддиабетические нарушения углеводного обмена;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- дислипидемия;
- синдром обструктивного апноэ сна;
- нарушения опорно-двигательной системы;
- злокачественные опухоли отдельных локализаций;
- неалкогольная жировая болезнь печени;
- репродуктивные нарушения.

Поскольку в настоящее время лидирующее место среди причин смертности в развитых и многих развивающихся странах занимают ССЗ, их профилактика и лечение являются актуальной проблемой современной медицины.

СД 2-го типа является распространенным следствием избыточного ожирения. Действительно, более 90 % людей с СД 2-го типа страдают ожирением. Риск развития диабета возрастает при более раннем начале заболевания и более выраженном ожирении. Например, вероятность развития диабета составляет 70 % у женщин с ИМТ > 35кг/м^2 в возрасте 18 лет, при этом диагноз диабета ожидается на шестом десятке лет. Увеличение окружности талии, отражающее повышенное висцеральное ожирение, также связано с повышенным риском развития диабета.

Дислипидемия. Первичная дисфункция адипоцитов связана с нарушением липидного обмена, что увеличивает риск развития дислипидемии. Нарушение липидного обмена в сочетании с генетическими факторами приводит к дислипидемии, включая гипертриглицеридемию, снижению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и увеличению доли мелких частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Эта связь особенно выражена у лиц с абдоминальным ожирением.

Артериальная гипертензия. Существует линейная зависимость между АГ и ИМТ. Показатели распространенности гипертензии более чем в два раза выше у мужчин и женщин с ожирением по сравнению с худощавыми мужчинами и женщинами, и риск возрастает как с возрастом, так и с увеличением массы тела. Примерно 70 % случаев АГ у взрослых связано с избыточным ожирением, особенно висцеральным. АГ, связанная с ожирением, имеет различные генетические детерминанты по сравнению с АГ при отсутствии ожирения. Физиологические механизмы АГ, связанной с ожирением, включают резистентность к инсулину, задержку натрия, повышение активности симпатической нервной системы, активацию ренин-ангиотензин-альдостерона и изменение функции сосудов. Потеря веса приводит к снижению АД, однако эффект может быть кратковременным.

Сердечно-сосудистые заболевания. Ожирение связано со значительно повышенным риском ССЗ в течение всей жизни, включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность и цереброваскулярные заболевания. Риск выше у мужчин и у лиц с висцеральным ожирением. Абсолютные пороговые значения ССЗ, связанных с весом, трудно определить, и они могут зависеть от типа оцениваемого события, подгруппы населения и других сопутствующих факторов. У мужчин среднего возраста риск ССЗ возрастает с увеличением ИМТ, а риск сердечно-сосудистой смерти увеличивается в два раза у лиц с ИМТ более 40 кг/м^2 по сравнению с нормальным ИМТ. Аналогичное увеличение риска сердечно-сосудистых событий наблюдается у женщин, хотя риск сердечно-сосудистой смерти существенно не коррелирует с ИМТ. Люди с ИМТ, относящиеся к категории людей с избыточным весом, в основном имеют такую же продолжительность жизни, как и люди с нормальным ИМТ, за исключением повышенного сердечно-сосудистого риска. Таким образом, даже незначительное ожирение, если его не лечить, может привести к увеличению риска ССЗ.

В ходе недавнего анализа данных, полученных как в исследовании здоровья медсестер, так и в исследовании медицинских работников, не было выявлено повышенного сердечно-сосудистого риска в категории лиц с избыточным весом. Когда этот показатель был скорректирован с учетом данных о весе за всю жизнь, было отмечено небольшое увеличение ИМТ при избыточном весе, что указывает на то, что при меньшем избыточном весе оценка риска затруднена. Увеличение ИМТ также увеличивает риск ишемических нарушений мозгового кровообращения как у мужчин, так и у женщин. Риск фатального и нефатального ишемического инсульта примерно в два раза выше у лиц с ИМТ более 35 кг/м^2. При промежуточных значениях ИМТ более 25 кг/м^2 и до 32 кг/м^2 трудно оценить относительный повышенный риск у здоровых в остальном людей. По крайней мере в одном исследовании сообщается о сходной выживаемости после ишемического инсульта у пациентов с нормальным весом и избыточной массой тела.

Метаболический синдром — это часто встречающееся сочетание с висцеральным ожирением нескольких заболеваний. Экспертами National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (Национальная образовательная программа по изучению уровня холестерина для взрослых, группа III) для определения метаболического синдрома предлагается наличие трех из следующих пяти клинических показателей:

– увеличение окружности талии, определяемое на основе этнических критериев;
– повышенный уровень триглицеридов;
– низкий уровень холестерина ЛПВП;
– повышенное артериальное давление;
– высокий уровень глюкозы натощак.

Критерии метаболического синдрома Всемирной организации здравоохранения включают наличие резистентности к инсулину наряду с выявлением по крайней мере двух дополнительных факторов риска.

Согласно метаанализу исследований, в которых приняли участие более 900 тыс. человек, метаболический синдром приводит к увеличению риска ССЗ в 2 раза и смертности от всех причин в 1,5 раза. Биологически активные вещества, выделяемые адипоцитами, также могут способствовать развитию провоспалительного, протромботического состояния.

Ожирение также связано с повышенным риском **тромбоэмболических заболеваний**, и этот риск возрастает с увеличением окружности талии.

В результате растущей распространенности ожирения заболевание печени, связанное с метаболизмом — **метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП)**, ранее известное как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), в настоящее время является наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени как в развитых, так и в развивающихся странах. В Соединенных Штатах Америки НАЖБП поражает 30 % населения, страдающего ожирением, и 53 % детей, страдающих ожирением. Риск возрастает с увеличением избыточного веса, так что распространенность увеличивается до 90 % среди населения с патологическим ожирением. Гепатостеатоз диагностируется, когда гистологически 5 % всех клеток содержат липидные капельки или когда МРТ выявляет более 5 % жира в печени. Диагностика МАЖБП требует исключения других причин патологии печени, включая злоупотребление алкоголем, вирусные инфекции, заболевания желчевыводящих путей или аутоиммунные заболевания. Заболевания печени, связанные с метаболизмом, могут непредсказуемо прогрессировать до стеатоза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Прогрессирование неалкогольного стеатогепатита, характеризующегося апоптозом гепатоцитов, воспалением и фиброзом, наблюдается у 10–20 % пациентов с НАЖБП и представляет высокий риск дальнейшего прогрессирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

К сожалению, в настоящее время невозможно выявить людей, у которых МАЖБП перерастет в неалкогольный стеатогепатит и гепатоцеллюлярную карциному. Эффективные методы лечения включают снижение веса и применение агонистов ГПП-1-рецепторов, витамина Е и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2. В настоящее время проводятся клинические испытания нескольких молекулярных мишеней для лечения заболеваний печени, связанных с метаболизмом.

Обструктивное апноэ во сне. Общее влияние ожирения на функцию легких относительно незначительно. Однако обструктивное апноэ во сне, которое может быть серьезным, может существенно повлиять на дыхательную функцию. Обструктивное апноэ во сне возникает при полной или частичной обструкции верхних дыхательных путей из-за механического давления на шею. Часто возникает дневная сонливость. Апноэ во сне также является независимым фактором риска развития гипертонии и может предрасполагать к СД 2-го типа. Снижение веса эффективно для улучшения показателей апноэ.

Заболевания опорно-двигательного аппарата. Поскольку общая масса тела способствует механическому давлению на тазобедренные и коленные суставы, ожирение является фактором риска развития остеоартрита. Избыточный вес увеличивает риск развития остеоартрита коленного сустава почти в два раза, в то время как явное ожирение связано с дополнительным риском. Избыточный вес и ожирение являются более значимыми факторами, приводящими к появлению боли в колене, чем предшествующая травма колена. Увеличение распространенности избыточного веса и ожирения также связано с увеличением числа операций по эндопротезированию коленного и тазобедренного суставов.

Гиперурикемия и подагра также связаны с ожирением. Риск развития подагры также возрастает с увеличением массы тела, и относительный риск у лиц с ИМТ более 35 кг/м^2 почти в 3 раза выше по сравнению с лицами с нормальным весом.

Избыточный вес и ожирение повышают риск развития 13 видов рака. На основе данных проспективного исследования, в котором приняли участие более 900 тыс. взрослых в США, было подсчитано, что избыточный вес и ожирение могут быть причиной 14 % всех смертей от рака у мужчин и 20 % таких смертей у женщин. Ожирение связано с более высокими показателями смертности от рака ЖКТ (печени, поджелудочной железы, желудка, пищевода, толстой и ректальной кишки, желчного пузыря) и почек, множественной миеломы и неходжкинской лимфомы, а также рака предстательной железы у мужчин и рака матки, шейки матки, яичников и молочной железы в постменопаузе.

Риск смертности от рака молочной железы и эндометрия возрастает как при ожирении, так и при увеличении веса после 18 лет. Риск развития рака молочной железы увеличивается с увеличением ИМТ у женщин в постмено-

паузе; у женщин в пременопаузе повышенный ИМТ может фактически защитить от рака молочной железы.

Генетические, гормональные и метаболические факторы, связывающие ожирение с раком, остаются не до конца изученными.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОЖИРЕНИЯ

Для постановки диагноза ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов, или первичное ожирение, следует провести дифференциальную диагностику с целью исключения или подтверждения вторичного ожирения, вызванного эндокринной или синдромальной патологией. Всем пациентам с ожирением рекомендуется определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови для диагностики **гипотиреоза** с использованием тех же референсных значений уровня ТТГ, что и для лиц с нормальной массой тела. Некомпенсированный гипотиреоз может способствовать **увеличению** массы тела и развитию осложнений у лиц с ожирением, а также снижать эффективность мероприятий, направленных на снижение массы тела.

Пациентам с ожирением, имеющим характерные клинические проявления (остеопороз, низкотравматичные переломы, спонтанные экхимозы, истончение кожи, наличие багровых стрий), рекомендуется обследование для исключения **эндогенного гиперкортизолизма**. В то же время, принимая во внимание высокую распространенность ожирения, его многофакторную этиологию и низкую распространенность эндогенного гиперкортизолизма, в настоящее время в рутинной клинической практике не рекомендуется проведение скрининга на эндогенный гиперкортизолизм у всех пациентов с ожирением. Дополнительное обследование у пациентов с ожирением необходимо при наличии у них:

– необычных для их возраста проявлений: остеопороза с низкотравматическими переломами, СД 2-го типа, АГ, аменореи у женщин и снижения полового влечения у мужчин, быстрой прибавки массы тела в сочетании с выраженной общей и мышечной слабостью;

– характерных изменений внешности и множества разнообразных клинических проявлений гиперкортицизолизма;

– случайно выявленных новообразований надпочечников;

– плохо контролируемого СД и/или гипертензии в сочетании с ожирением или быстрой прибавкой массы тела;

– переломов тел позвонков, особенно множественных переломов в возрасте до 65 лет.

Всем пациентам, являющимся кандидатами на бариатрические операции, рекомендовано исключение эндогенного гиперкортизолизма.

У мужчин с ожирением при наличии характерных жалоб и клинических проявлений гипогонадизма рекомендуется определение общего тестостерона, секс-стероидсвязывающего глобулина, расчет свободного тестостерона, исследование лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ).

Исследование уровня пролактина при ожирении рекомендуется проводить у женщин с нарушениями менструального цикла, бесплодием и при наличии лактореи, а также у мужчин с гипогонадизмом, подтвержденным данными лабораторных исследований. Основным диагностическим критерием **гиперпролактинемии** служит определение уровня общего пролактина (определение мономерного пролактина необходимо при повышении общего) в сыворотке крови. Сложность интерпретации показателей базального уровня пролактина обусловлена не только транзиторным повышением гормона при стрессах или чрезмерных физических нагрузках, но и существенной вариабельностью показателей у одного и того же пациента при соблюдении всех рекомендаций по сбору крови. Большинство экспертов разных эндокринологических сообществ придерживаются мнения о необходимости как минимум двукратного проведения лабораторного анализа или канюлированного теста.

Пациентам с ожирением, прогрессирующим увеличением массы тела и клиническими признаками гипогликемических состояний рекомендуется проведение обследования для исключения органического гиперинсулинизма. Триада Уиппла остается фундаментом диагностики органического гиперинсулинизма. Она представлена симптомами гипогликемии, снижением уровня глюкозы в плазме, исчезновением симптомов гипогликемии после введения глюкозы. Общепринято, что диагноз **инсулиномы** должен быть лабораторно подтвержден, для чего используются следующие 6 критериев:

1) документированное снижение уровня глюкозы в плазме $\leq 2{,}5$ ммоль/л;

2) сопутствующий гипогликемии уровень инсулина $\geq 3{,}0$ мкЕД/мл;

3) уровень С-пептида $\geq 0{,}6$ нг/мл;

4) уровень проинсулина $\geq 5{,}0$ пмоль/л;

5) уровень β-гидроксибутирата $\leq 2{,}7$ ммоль/л;

6) отсутствие субстанций сахароснижающих препаратов в плазме и/или моче.

При отсутствии возможности забора крови на фоне спонтанной гипогликемии проводится тест с голоданием, длительность которого может достигать 72 ч.

Пациентам с ожирением, манифестировавшим в детском возрасте и имеющим фенотипические особенности, рекомендуется провести диагно-

стику для исключения несиндромального **моногенного ожирения** и синдромальных форм ожирения.

К моногенным формам ожирения относят: мутации гена лептина, гена рецептора лептина, гена прогормона конвертазы 1, гена проопиомеланокортина, гена рецептора меланокортина-4, гена рецептора нейротропной тирозиновой киназы 2-го типа. Следует отметить, что моногенные формы ожирения встречаются крайне редко.

ДИАГНОСТИКА ОЖИРЕНИЯ И СОПУТСТВУЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Учитывая разнообразие изменений, сопутствующих избыточному накоплению жира в организме, при установлении диагноза ожирение необходимо выполнение следующих обследований:

– определение объема талии, соотношения объема талии объему бедер, объема талии росту;

– общий анализ крови;

– биохимический анализ крови с оценкой глюкозы, гликированного гемоглобина, билирубина, АсАТ, АлАТ, ГГТП, амилаза, ОХ, ЛПНП, ЛПВП, КА, ТГ;

– электрокардиограмма;

– УЗИ органов брюшной полости.

При наличии показаний и сопутствующей патологии проводят дополнительные исследования:

– пероральный глюкозо-толерантный тест;

– гормональное исследование крови с определением С-пептида, ТТГ, кортизола, АКТГ, пролактина, ЛГ, ФСГ, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, секс-стероидсвязывающего глобулина;

– короткий ночной супрессионный тест с 1 мг дексаметазона с определением уровня кортизола в сыворотке крови;

– УЗИ щитовидной железы;

– ЭхоКГ;

– КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием;

– МРТ области гипофиза с контрастированием;

– ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой;

– эзофагодуоденогастроскопия.

Также целесообразна консультация (осмотр) врача — акушера–гинеколога, уролога, невролога, психиатра, хирурга, диетолога, кардиолога.

СТРАТЕГИИ И ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

Цели лечения:

– снижение массы тела до уровня, при котором достигается уменьшение риска для здоровья и улучшение течения ассоциированных заболеваний (ориентировочно — 5–15 % массы тела за период 6 мес. или 0,5–1,0 кг/нед.);

– поддержание достигнутой массы тела; профилактика и лечение ассоциированных заболеваний и состояний;

– улучшение качества жизни.

Рекомендуется постановка реалистичных календарных целей потери жировой массы тела и уменьшения окружности талии.

Измерение роста и веса является неотъемлемой частью медицинского осмотра; в большинстве электронных медицинских карт автоматически рассчитывается ИМТ с использованием онлайн-калькуляторов. Как только становится известен текущий ИМТ, важным компонентом истории болезни становится определение динамики массы тела человека с течением времени, часто путем определения веса в возрасте 18 лет. Для людей с нормальным весом и умеренным избыточным весом (то есть с ИМТ < 27 кг/м^2 без сопутствующих заболеваний у лиц европейского происхождения или 25 кг/м^2 у лиц азиатского происхождения) требуется определение окружности талии, окружности талии / окружности бедер, окружности талии /росту, консультация без каких-либо дополнительных вмешательств, кроме контроля веса с течением времени.

У тех, кто жалуется на раннее ожирение, проявляющееся в детском или подростковом возрасте, а также у кого есть семейный анамнез, может быть рассмотрено генетическое тестирование на мутацию в рецепторе МКГ 4-го типа. Это единственный коммерчески доступный тест, и он может быть полезен небольшому числу людей с положительным результатом. Однако в настоящее время не существует специфических методов лечения, которые были бы более эффективными при наличии мутации, поэтому проведение теста зависит от клинических подозрений врача и предпочтений пациента. Консервативный клинический подход представлен в табл. 3.

Для лиц с ИМТ > 27кг/м^2 (25 кг/м^2 для азиатов) или лиц с сопутствующими заболеваниями следует учитывать риск избыточного веса и рекомендовать пациентам внимательно относиться к своему весу, предлагать обратиться к диетологу, давать рекомендации по питанию и подбирать подход к лечению.

Использование домашних весов для взвешивания по расписанию и запись результата сами по себе могут оказаться неэффективными для снижения веса, но они могут помочь человеку быть внимательным к риску и могут предотвратить или замедлить дальнейшее увеличение веса.

Таблица 3

Предлагаемые варианты лечения для снижения массы тела, основанные на ИМТ и факторах риска

ИМТ (кг/м^2)	Рекомендации по питанию, физической активности	Медикаментозное лечение[1]	Хирургическое лечение[2]
25,0–26,9	Да	Нет	Нет
27,0–29,9	Да	Рассматривается при наличии факторов риска и динамическом наборе массы тела	Нет
30,0–34,9	Да	Строго рекомендовано при наличии факторов риска и динамическом наборе массы тела	Нет
35,0–39,9	Да	Да	При неэффективности медикаментозной терапии и наличии факторов риска
≥ 40	Да	Да	При неэффективности медикаментозной терапии

[1] Фармакотерапию следует рассматривать у пациентов, которым не удается достичь адекватной потери массы тела самостоятельно и у которых нет абсолютных противопоказаний к лекарственной терапии.

[2] Бариатрическую хирургию следует рассматривать у пациентов, которые не могут похудеть с помощью медикаментозного лечения и у которых нет абсолютных противопоказаний к хирургии.

Лица с ИМТ более 35 кг/м^2 должны быть проинформированы о рисках. Им рекомендованы консультация диетолога и изменение образа жизни. Повторный визит следует запланировать в течение 3–4 мес. после первоначального визита.

Если по истечении этого периода потери веса не произошло, следует рассмотреть возможность проведения фармакотерапии. Хотя агонисты рецептора ГПП-1 обладают высокой эффективностью, немногие люди с самого начала готовы рассматривать возможность инъекционной терапии.

Не существует надежного способа предсказать реакцию на различные доступные лекарственные препараты; первоначальный выбор должен быть сделан индивидуально на основе вероятности соответствия требованиям и риска побочных эффектов.

Следует обсудить варианты метаболической хирургии. После назначения терапии крайне важно оценить снижение массы в течение короткого промежутка времени, чтобы определить эффективность. Фактическая масса в медицинской документации должна быть зафиксирована через 8 нед. Если сни-

жение массы тела не наблюдается, следует провести оценку через 12–16 нед. Увеличение массы должно свидетельствовать о прекращении терапии.

Если снижение массы тела отсутствует или составляет менее 5 % (1,5 кг), может быть рассмотрен вопрос о коррекции терапевтической дозы до максимально разрешенных уровней, или терапию следует прекратить между 12-й и 16-й нед. Если снижение массы тела продолжается, решение о продолжении медикаментозной терапии в долгосрочной перспективе должно быть принято индивидуально, чтобы сбалансировать риск медикаментозного лечения и пользу от снижения массы тела.

Восстановление массы тела часто происходит после прекращения фармакотерапии.

Снижение массы тела приводит к ряду кардиометаболических эффектов, которые коррелируют с процентом снижения. Механизм, с помощью которого снижение массы тела приводит к этим преимуществам, сложен и до конца не изучен. Одним из возможных механизмов является уменьшение воспаления жировой ткани, связанного с резистентностью к инсулину.

В нескольких исследованиях были продемонстрированы положительные результаты, в основном связанные с углеводным обменом и профилактикой СД 2-го типа, после достижения снижения массы тела на 5–10 %. Кроме того, исследователи продемонстрировали дополнительные метаболические преимущества от постепенной потери веса. Благоприятные метаболические эффекты включали улучшение состава тела, уменьшение висцерального ожирения, внутрипеченочного стеатоза, маркеров сердечно-сосудистых заболеваний и экспрессии генов в адипоцитах, связанных с воспалением, внеклеточным матриксом и уровнем холестерина. Некоторые улучшения проявлялись на ранних стадиях и продолжались линейно пропорционально проценту снижения массы тела, в то время как другие проявлялись при более высоких уровнях — на 11 % и более.

Другие исследования поэтапного снижения массы тела показали постепенное улучшение показателей качества жизни, подвижности, функции яичников и апноэ во сне в качестве конечных показателей. Более высокий процент снижения веса, обычно достигаемый с помощью метаболической хирургии, был связан с благоприятными исходами, такими как снижение основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и заболеваемости раком, связанным с ожирением.

Вмешательства, используемые для лечения ожирения, включают изменение образа жизни, например, диету и физические упражнения, поведенческую терапию, фармакотерапию и бариатрическую хирургию. Из-за сложного характера ожирения часто желательно сочетать два или более из этих вмешательств для достижения значимого и долговременного эффекта.

Диетическое вмешательство

Диетическое вмешательство часто включает в себя снижение потребления энергии и поощрение здорового выбора продуктов питания при сохранении соответствующего культуре и личным предпочтениям режима питания. Примечательно, что 500 г жира содержит 3500 калорий; следовательно, человеку, стремящемуся сбросить полкилограмма в неделю, теоретически потребуется чистый ежедневный дефицит калорий в размере 500 калорий.

Несмотря на многочисленные и часто противоречивые теории, которые пытаются объяснить рост распространенности ожирения в глобальном масштабе, снижение общего потребления энергии остается основой борьбы с ожирением. Не существует ни одной идеальной схемы питания, которая доказала бы свою эффективность в обеспечении долговременного снижения веса. Лечебное питание направлено на то, чтобы адаптировать диетические рекомендации к каждому конкретному человеку для достижения желаемого эффекта, будь то снижение веса, улучшение гликемического контроля, снижение риска ССЗ или сочетание различных метаболических преимуществ.

Состав макронутриентов

Значительное внимание было уделено составу макронутриентов в рационе питания в попытке определить, какая доля питательных веществ может привести к более значительному и устойчивому снижению веса.

Факты свидетельствуют о том, что идеального состава макроэлементов с оптимальным процентным содержанием углеводов, белков и жиров не существует. В нескольких исследованиях был сделан вывод о том, что последовательность является наиболее важным фактором при прогнозировании результатов диеты для похудения. Таким образом, наиболее эффективное соотношение макроэлементов — это то, которое человек предпочитает и которого он может придерживаться.

Существуют некоторые доказательства того, что диета с высоким содержанием белка повышает чувство сытости. Белки также обладают высоким термогенным эффектом, который может способствовать снижению веса в краткосрочной перспективе. Оптимальный процент белка в рационе у разных людей разный, однако при отсутствии протеинурии и хронических заболеваний почек рекомендуемая норма потребления составляет примерно 0,8 грамма на килограмм, или 15–30 % от общего количества потребляемой энергии.

Углеводы являются легкодоступным источником энергии и основным питательным веществом, влияющим на гликемию. Оптимальное потребление углеводов, необходимое для поддержания оптимального состояния здоровья, неизвестно. Организм может поддерживать уровень глюкозы в крови при отсутствии поступления углеводов с пищей за счет гликогенолиза и глю-

конеогенеза, или кетогенеза. Нет единого мнения относительно определения различных составов углеводов в рационе питания. Разумной интерпретацией было бы считать диету с низким содержанием углеводов, которая содержит от 26 до 45 % от общего количества калорий за счет углеводов, диету с очень низким содержанием углеводов, которая содержит не более 50 г углеводов без клетчатки или менее 26 % от общей калорийности, и диету с высоким содержанием углеводов (углеводная диета), при которой 45 % общей калорийности рациона приходится на углеводы.

Между теми, кто предпочитает диеты с низким содержанием жиров, а не с низким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров по методу Аткинса, ведутся серьезные споры. В одном исследовании 600 человек с избыточным весом или ожирением были рандомизированы и перешли либо на диету с низким содержанием жиров (20 г жиров в день), либо на диету с низким содержанием углеводов (20 г углеводов в день). Участники начали добавлять жиры или углеводы в свой рацион. К концу периода исследования обе группы потеряли примерно одинаковый вес (группа с низким содержанием жиров похудела на 5,3 кг, а группа с низким содержанием углеводов — на 6 кг). Но в то же время у лиц в группе с низким содержанием углеводов увеличился уровень триглицеридов.

Пищевые волокна являются важным компонентом здорового питания, и при рационе с низким или очень низким содержанием углеводов часто бывает трудно поддерживать достаточное потребление клетчатки. Рекомендуемая суточная норма потребления пищевых волокон составляет не менее 14 г клетчатки на 1000 ккал или 30 г/сут.

Национальная академия медицины рекомендует включать в рацион питания людей пищевые жиры в виде мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 содержащие) как часть диеты, полезной для сердца. Кроме того, следует избегать синтетических транс-жиров и продуктов, содержащих большое количество животных жиров.

Режим питания

Режим питания — это сочетание продуктов и напитков, которые составляют ежедневную норму питания человека. Большинство контролируемых исследований показывают, что снижение веса происходит одинаково, независимо от состава рациона, хотя диеты с очень низким содержанием углеводов имеют небольшое преимущество на ранних этапах.

Средиземноморская диета, в которой основное внимание уделяется растительным продуктам и мононенасыщенным жирным кислотам, главным образом оливковому маслу, жирной рыбе, яйцам несколько раз в неделю, а также минимальному количеству сахара и меда, дала неоднозначные результаты в отношении снижения веса, но, тем не менее, показала преимуще-

ства в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина, липидного профиля и риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Согласно метаанализу 12 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1151 участника, средний срок исследования которых составлял 18 нед., вегетарианский и веганский рацион питания способствовал более быстрому снижению веса по сравнению с невегетарианским.

Продолжительность потери веса в долгосрочной перспективе неизвестна, но, по-видимому, она остается значительной даже через 1 год по сравнению с невегетарианской диетой. Веганская диета была связана с несколько большей кратковременной потерей веса (2,52 кг) по сравнению с лактоово-вегетарианской диетой (1,48 кг); однако неясно, связаны ли эти различия между различными видами питания.

Кетогенная диета — это режим питания, характеризующийся очень низким потреблением углеводов (обычно менее 50 г в день), умеренным количеством белка и высоким содержанием жиров, предназначенный для того, чтобы вызвать кетоз. Однако, как правило, большинство людей, которые не находятся под наблюдением врача и придерживаются кетогенной диеты, потребляют менее 50 граммов углеводов в день. Кетогенный режим питания может быть полезен в краткосрочной перспективе для снижения веса (6–12 мес.). Однако в ходе исследований с контролируемым питанием не было доказано, что кетогенные диеты превосходят другие диеты с аналогичным содержанием калорий, такие как вегетарианские диеты с низким содержанием жиров. Быстрая потеря веса, наблюдаемая у многих людей, придерживающихся кетогенной диеты, по-видимому, является вторичной по отношению к первоначальной потере обезжиренной массы, такой как общее количество воды в организме, гликогена, белка и содержимого ЖКТ.

Все больше проявляется интерес к периодическому (интервальному) голоданию (ограничение потребления энергии более чем на 60 % в течение 2–3 дней в неделю или поочередно) и ограниченному по времени питанию (то есть ограничение ежедневного потребления энергии до 8–10 ч в большинстве дней недели). Несколько исследований и метаанализов показали, что в отношении снижения веса эти специфические схемы ограничения потребления энергии ничем не отличаются от других диет с ограничением калорий. Существуют некоторые свидетельства того, что время приема пищи влияет на усилия по снижению веса: люди, принимавшие пищу утром, теряли больше веса, чем если бы они ели позже в течение дня.

Физическая активность

За последние полвека количество людей, ведущих малоподвижный образ жизни, увеличилось, поскольку физический труд постепенно механизируется как на производстве, так и в домашних условиях. По оценкам, снижение энергозатрат, связанных с физической активностью, составляет 140 ккал в день и теоретически играет определенную роль в текущем росте распространенности ожирения. Однако увеличение физической активности с помощью отдельных упражнений не особенно эффективно для снижения веса. В ходе исследования, посвященного только физическим упражнениям, женщинам в постменопаузе было рекомендовано выполнять упражнения умеренной интенсивности в течение 45 мин 5 дней в неделю. Потеря веса была минимальной и составила в среднем 1,3 кг в течение года.

Регулярная физическая активность связана со снижением риска диабета, ожирения, остеопороза, рака толстой кишки и молочной железы, а также улучшением психического здоровья. У пожилых людей физическая активность связана с большей способностью выполнять повседневные задачи. Бездеятельность — это выполнение менее 30 мин физической активности умеренной эквивалентной интенсивности в неделю. Быть физически активным — это выполнение не менее 150 мин физической активности умеренной эквивалентной интенсивности в неделю.

Модификация образа жизни

Модификация образа жизни — это неспецифический термин, который охватывает разнообразные подходы к снижению веса и/или ограничению набора веса, которые включают физическую активность, отказ от сидячего образа жизни, регулирование режима питания и приема пищи, отношение к выбору продуктов, полноценный сон. Стратегии и рекомендации по изменению поведения должны быть тщательно обсуждены с людьми, страдающими ожирением, особенно с теми, кто обращается к своему лечащему врачу по причинам, не связанным с увеличением веса. Сообщалось об успешном снижении веса при сочетании физических упражнений и интенсивного изменения образа жизни, которое включает в себя частый мониторинг и поддержку. В рамках исследования Look AHEAD, участники с СД 2-го типа и ожирением, прошедшие программу интенсивного изменения образа жизни, снизили массу тела до 8 кг в течение первого года. Хотя в целом люди со временем набирали вес, потеря веса примерно на 4 кг сохранялась в течение 4 лет. Это исследование свидетельствует о сложности соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни на популяционном уровне и актуализирует потенциал использования фармакотерапии.

В Республике Беларусь для лечения ожирения разрешен орлистат — специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз, замедляющий всасывание жира в кишечнике. В свою очередь, это приводит к некоторой степени нарушения всасывания жиров. Выведение примерно 30 % поступивших в организм триглицеридов, что близко к максимальному значению плато, происходит при приеме дозы 360 мг/сут (по 120 мг три раза в день во время еды). По данным мультицентровых плацебоконтролируемых исследований через 52 нед. применения орлистата в стандартных дозах масса тела снижалась на 6,2 % от исходной. Побочные действия обусловлены высоким содержанием жира в пище (учащение дефекации — 20,4 %, стеаторея — 17,5 %, метеоризм — 23,9 %, недержание кала — 7,7 %) и являются причиной прекращения приема препарата у 8,8 % пациентов. Системные побочные эффекты, непосредственно связанные с приемом препарата, наблюдаются редко, поскольку орлистат не всасывается.

До последних десятилетий несколько рандомизированных исследований, направленных на оценку кардиоваскулярных исходов при лечении ожирения были завершены досрочно в связи с негативными результатами связанными, с нижеперечисленными лекарственными препаратами:

1. Римонобанд (Rimonabant) — блокатор рецепторов каннабиноидов.

2. Налтрексон (Naltrexone) — блокатор опиоидных рецепторов.

3. Бупропион (Bupropion) атипичный антидепрессант — селективный ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина, применяется для лечения никотиновой зависимости (LIGHT).

Комбинация **налтрексона** и **бупропиона** с замедленным высвобождением представляет собой антагонист μ-опиоидных рецепторов в сочетании с ингибитором норадреналиновых и дофаминовых рецепторов. Бупропион оказывает воздействие на нервную систему, связанное со снижением потребления энергии и увеличением ее расхода, а налтрексон усиливает этот эффект таким образом, что эффект от его комбинации выше, чем при применении только бупропиона. Общая величина потери веса составляет порядка 5 %. Отмечается улучшение показателей липидного обмена и уровня глюкозы, а также результатов лечения, о которых сообщают пациенты, но незначительное увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления.

Фентермин (Phentermine) — симпатомиметик, который был одобрен для лечения ожирения в 1959 г., стимулирует выработку норадреналина и, в меньшей степени, серотонина (5-гидрокситриптамина) и дофамина. Потеря веса при приеме фентермина составляет примерно 5 % за 8–12 нед. Клинический эффект фентермина заключается в снижении аппетита, и он наиболее эффективен для людей, которые испытывают сильное чувство го-

лода без когнитивных ограничений в отношении своего пищевого поведения. Побочные эффекты фентермина могут включать учащенное сердцебиение или повышение кровяного давления, бессонницу, беспокойство, сухость во рту, диарею, запор и изменения сексуального влечения.

Топирамит (Topiramate) — повышает активность ГАМК и модулирует активность ГАМК-рецепторов. Фентермин был объединен с топираматом в препарат пролонгированного действия, который приводит к снижению массы тела до 9 % от максимальной дозы за 1 год. Общие побочные эффекты фентермин/топирамата включают сухость во рту, головокружение, нарушение слуха, запор, бессонницу, парестезии, когнитивные нарушения (дефицит внимания или памяти), которые приводят к отмене препарата.

Сибутрамин (Sibutramine) — ингибирует обратный захват нейромедиаторов (серотонина).

Полученные результаты привели к запрету использования перечисленных лекарственных средств на европейском рынке, хотя в Америке и Азии запрет не был принят и лекарственные средства используются.

В начале 21 в. в фармакотерапии для снижения веса произошел огромный прогресс, обусловленный расширением научных открытий в области лечения ожирения.

На сегодняшний день наиболее используемыми и эффективными препаратами для снижения веса являются **агонисты рецепторов ГПП-1**. Первоначально разработанные для лечения сахарного диабета 2-го типа, они изменили мир фармакотерапии и послужили отправной точкой для дальнейшего поиска и разработки лекарств. В середине 1980-х гг. сообщалось об анорексических эффектах агонистов рецептора ГПП-1, получаемых путем непрерывной инфузии, и когда на рынок поступил первый коммерчески доступный агонист рецептора ГПП-1 — эксенатид, предназначенный для контроля уровня глюкозы при СД 2-го типа, была отмечена умеренная потеря веса. Последующие исследования показали, что эффект снижения веса может быть распространен на людей с ожирением, у которых не было диабета.

Агонист ГПП-1-рецепторов **лираглутид** в дозе 3,0 мг был первым препаратом, получившим одобрение FDA для лечения ожирения. Программа SCALE (Исследование сытости и клинического ожирения по лираглутиду), представляет серию клинических исследований, которые продемонстрировали эффективность и безопасность лираглутида: в ходе 52 нед. пациенты потеряли 4,4 кг (95 % ДИ, 6,0–2,9 кг, $p < 0{,}0001$), а в течение двух лет потеря веса составила 5,8 кг (95 % ДИ, 8,0–3,7кг, $p \leq 0{,}001$). В настоящее время он одобрен для лечения ожирения у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше.

Семаглутид в дозе 2,4 мг является вторым агонистом ГПП-1-рецепторов, получившим одобрение FDA для долгосрочного контроля веса у взрослых с ожирением или избыточным весом, по крайней мере с одним сопутствую-

щим заболеванием, связанным с весом. Была проведена серия клинических испытаний с целью определения эффективности лечения семаглутидом людей с ожирением, в которых приняли участие более 4 тыс. человек с СД и без него. В исследовании STEP 1, в котором приняли участие 1961 человек без СД 2-го типа, у тех, кто был рандомизирован в группу, принимавшую семаглутид, наблюдалось снижение массы тела в среднем на 14,9 %, или на 15,3 кг, по сравнению с группой плацебо, в которой через 68 нед. снижение массы тела составило в среднем 2,4 %. Это привело к предполагаемой разнице в показателях лечения, которая составила 12,4 % ($p < 0,001$). Кроме того, участники восстановили вес, когда прием лекарств был прекращен вслепую, что подчеркнуло хронический характер ожирения и подтвердило необходимость постоянного лечения.

Результаты исследования Semaglutide Treatment Effect in People with obesity (STEP-10) продемонстрировали значительно большее снижение массы тела у пациентов при приеме семаглутида 2,4 мг по сравнению с группой плацебо на 52-й нед. (13,9 % по сравнению с 2,7 %). В другом исследовании SELECT (Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes), в которое были включены 17604 пациентов (8803 из них получали семаглутид), было показано, что у людей с избыточной массой тела/ожирением и выявленными ССЗ без диабета лечение семаглутидом приводило к снижению частоты серьезных нежелательных сердечных явлений на 20 % в течение 33 мес. в среднем. Это примечательно, поскольку предыдущие исследования образа жизни и фармакологических вмешательств не продемонстрировали значимого эффекта в снижении сердечно-сосудистого риска, связанного с избыточным весом и ожирением.

В настоящее время большинство агонистов ГПП-1-рецептора вводятся путем подкожных инъекций; только один из них — семаглутид — доступен в пероральной форме и показан для лечения СД 2-го типа. Результаты исследования OASIS 1 показали, что по сравнению с группой плацебо пациенты с ожирением, получавшие семаглутид перорально в дозе 50 мг в день, потеряли в среднем 15,1 % от своей исходной массы тела через 68 нед. Агонисты рецептора ГПП-1, помимо снижения веса, оказывают множественные позитивные влияния, включающие улучшение гликемического контроля и предупреждение эволюции предиабета в диабет, уменьшение частоты апноэ во сне, фиброза печени при МАЖБП, частоты выявления некоторых локализаций рака, когнитивных потерь и риска развития болезни Альцгеймера, предотвращение рецидивов аритмии. Основные побочные эффекты (тошнота, рвота, диарея и запор) обусловлены замедлением моторики ЖКТ, у большинства пациентов эти проявления слабо выражены, переносимы и со временем проходят. Второй негативный фактор, который следует учитывать, — потеря мышечной массы, силы и функции мышц, которую можно исправить силовыми

упражнениями и питанием. Особое внимание следует уделить рискам развития панкреатита и рака щитовидной железы, что обусловлено экспрессией рецепторов ГПП-1 в этих органах (С-клетках щитовидной железы и ацинарных панкреатических клетках). Несмотря на отсутствие доказательств связи между использованием АР ГПП-1 и риском панкреатита, его наличие в анамнезе является противопоказанием для их использования. Аналогичная ситуация наблюдается в отношении развития рака щитовидной железы. Наличие в личном или семейном анамнезе медуллярного рака щитовидной железы или синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 2 А является признанным противопоказанием.

В настоящее время разрабатываются и выводятся на рынки новые АР ГПП-1, комбинированные с агонистами рецепторов ГИП (Тирзепатид), с амилином (Аминокретин), оксинтомодулином (Маздутид), тройной агонист ретатрутид (АР глюкагона, ГИП и ГПП-1) и малые молекулы для перорального приема, обладающие свойствами АР ГПП-1 (орфоглипрон). Также проходят исследования с Кагрилинтидом — аналогом ацилированного амилина длительного действия.

Двойной агонист ГИП/ГПП-1-рецепторов **тирзепатид** представляет собой линейный пептид из 39 аминокислот, конъюгированный с жирнокислотным фрагментом С20, который связывается с двумя инкретиновыми рецепторами — ГИП и ГПП-1 — и активирует их. В недавно опубликованном исследовании SURMOUNT-4 было показано, что тирзепатид оказывает стойкий и долговременный эффект снижения веса, в ходе которого средняя потеря веса составила 5,5 % от общей массы тела через 56 нед. после первоначального 36-недельного периода наблюдения, когда средняя потеря веса составила 20,2 %. В конце 88-недельного периода исследования средняя потеря веса у тех, кто продолжал принимать препарат, составила 25,3 %. В сравнительном исследовании SURMOUNT-5 тирзепатид превзошел семаглутид в снижении веса у взрослых с ожирением через 72 нед., обеспечив снижение веса на 20,2 % против 13,7 % в группе семаглутида.

Сетмеланотид представляет собой лекарственное средство, используемое для лечения генетического ожирения, вызванного редкой мутацией одного гена (агонист рецептора МКГ 4-го типа). Препарат является агонистом рецептора МКГ 4-го типа, действие которого заключается в активации лептин-меланокортинового сигнального пути в гипоталамусе, отвечающего за регуляцию чувства голода и насыщения, расхода энергии и, как следствие, снижение массы тела. Сетмеланотид одобрен для лечения ряда моногенных форм ожирения у взрослых и детей старше 6 лет, в частности, обусловленных дефектами ПОМК, PCSK1 или LEPR и для пациентов с синдромом Барде–Бидля.

На рис. 5 приведены точки приложения лекарственных препаратов, используемых при лечении ожирения.

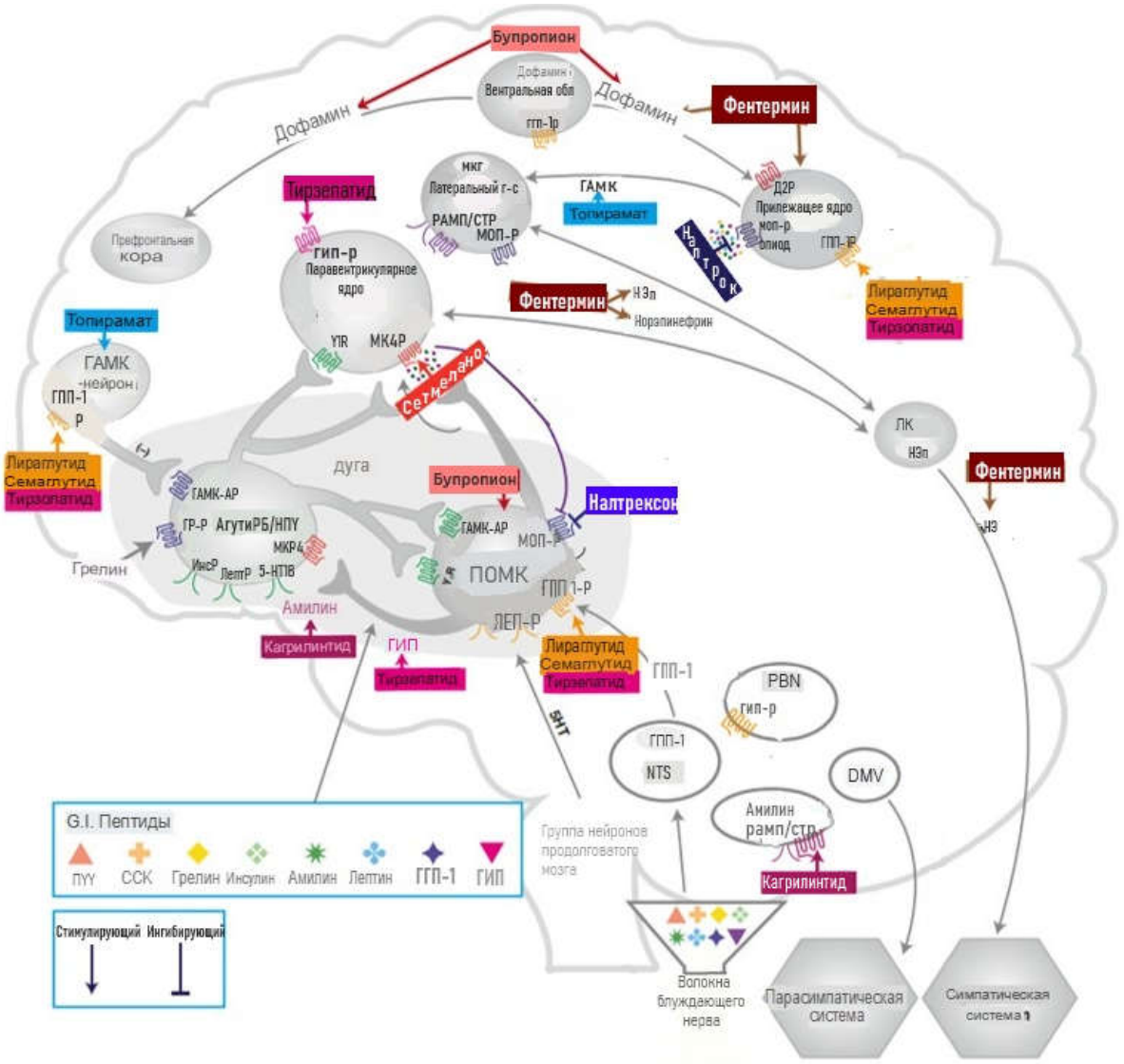

Рис. 5. Краткое описание точек применения лекарственных средств для лечения ожирения: Агути РБ/НПУ(AgRP/NPY) — агути-родственный пептид (AgRP) и нейропептид Y (NPY); ЛЕП-Р — рецепторы к лептину; ГР-Р — рецептор к гормону роста; ИР — рецептор к инсулину; 5НТ — рецептор серотонина (5-гидрокситриптамина); НЭ — норэпинефрин; NTS — нейроны ствола головного мозга для интеграции висцеросенсорной и вкусовой информации; DMV — дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва; PBN — парабрахиальное ядро; ПУУ — пептид YY

Бупропион воздействует на несколько участков головного мозга (показаны не все), слабо стимулирует нейроны ПОМК и повышает дофаминергическую активность в мезолимбической системе. Налтрексон является антагонистом опиоидов, который блокирует μ-опиоидный рецептор (MOP-R), тем самым нарушая обратную связь, связанную с ингибированием β-эндорфина.

Фентермин является симпатомиметиком, высвобождающим норэпинефрин, который также повышает серотонинергическую и дофаминергическую активность. Места его действия полностью не изучены (частично проиллюстрированы здесь). Топирамат является модулятором ГАМК-рецепторов, воздействующим на ГАМКергические постсинаптические нейроны и ГАМК-АР. Сетмеланотид является агонистом MC4R, связывающимся с его рецепторами в паравентрикулярном ядре (PVN) и ЛГ (не показан). Лираглутид и семаглутид являются аналогами ГПП-1 короткого и длительного действия соответственно. Они стимулируют ГПП-1R — это двойной агонист ГИП-Р/ГПП-1R на основе ГИП. Он стимулирует как ГИП-Р, так и ГПП-1R в различных областях мозга (не полностью проиллюстрировано). Кагрилинтид — это ацилированный неселективный аналог амилина длительного действия, который связывает и активирует как RAMP, так и CTR. Стрелки на рисунке обозначают стимуляцию, а столбики — торможение.

Бариатрическая хирургия

Первые попытки лечения ожирения с помощью хирургических вмешательств были предприняты более 60 лет назад, при этом почти все первоначальные процедуры включали шунтирование между тощей и ободочной кишками (рис. 6).

Главная идея метода — создать такие условия, при которых человек не смог бы съесть много, а если и наелся — не дать всосаться лишнему. За период использования бариатрической хирургии произошла эволюция понятий и походов к этой методике. В настоящее время выделяют:

– внутрипросветные вмешательства;

– рестриктивные операции, направленные на уменьшение количества съедаемой пищи (например бандажирование желудка, слив-резекция);

– малабсорбтивные операции, приводящие к снижению всасывания питательных веществ в желудочно-кишечном тракте (например, билиопанкреатическое шунтирование);

– комбинированные операции (шунтирующие операции на желудке и тощей кишке), которые, по мнению большинства специалистов, являются самыми успешными, поскольку сочетают оба принципа.

Показания к бариатрической хирургии:

– ИМТ выше 35–40 кг/м^2;

– у пациента имеются хронические заболевания, которые прогрессируют на фоне ожирения;

– терапевтические лечебные методы не привели к улучшению состояния пациента.

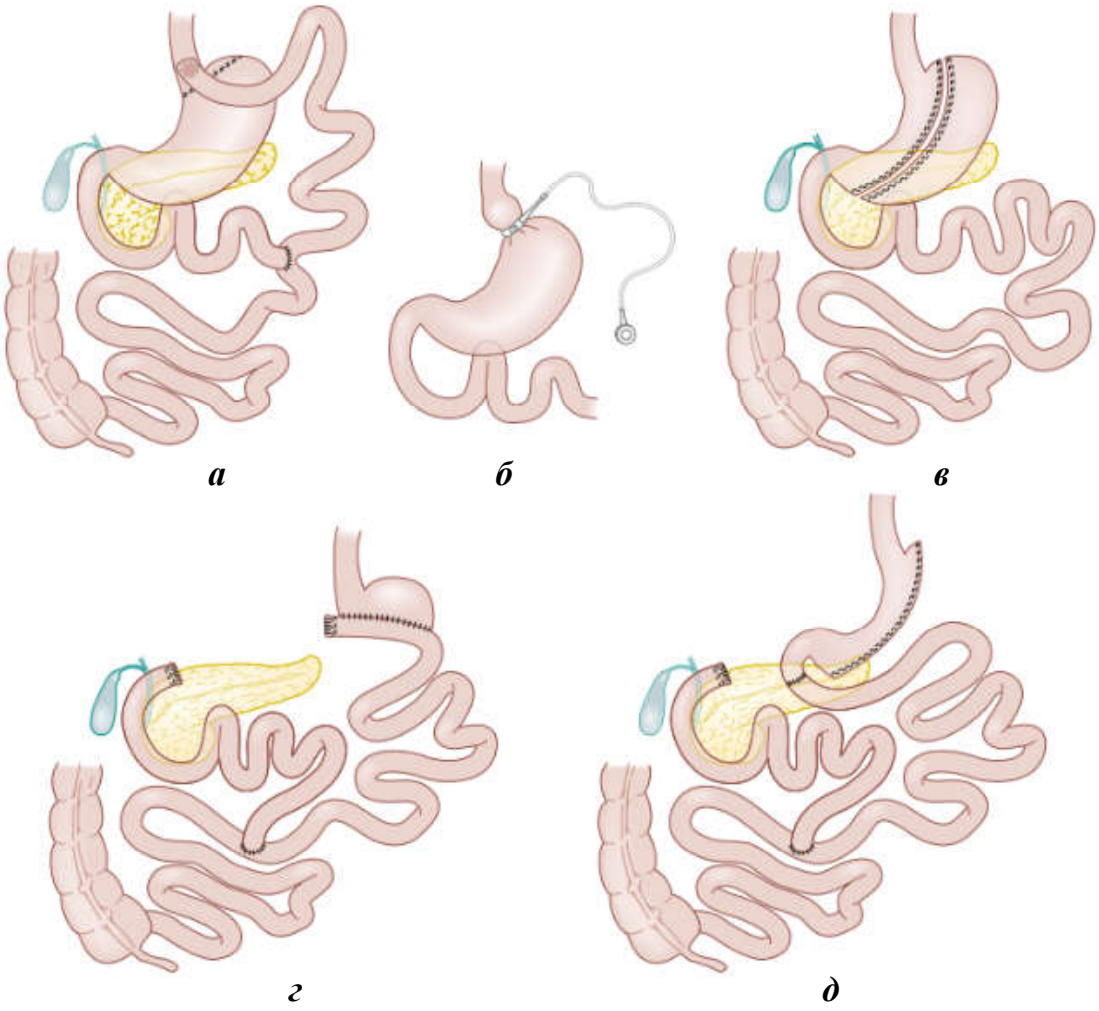

Рис. 6. Схемы бариатрической хирургии:
а — желудочного шунтирования (по методу Ру); *б* — лапароскопического регулируемого бандажирования желудка; *в* — рукавной резекции желудка; *г* — билиопанкреатического отвода; *д* — билиопанкреатического отвода с переключением на двенадцатиперстную кишку
(модифицировано по материалам Брэдли Д., Магкоса Ф., Кляйна С. Влияние бариатрической хирургии на гомеостаз глюкозы и сахарный диабет 2-го типа)

Решение о хирургическом вмешательстве принимается индивидуально, с учетом клинической картины и результатов комплексного обследования. Выбор вида и метода хирургического лечения проводится хирургом.

Медицинские противопоказания к хирургическому вмешательству:

1) *абсолютные*:

– обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки;

– онкологические заболевания, продолжительность ремиссии которых после лечения составляет менее 5 лет;

– психические расстройства: тяжелые депрессии, психозы, некоторые виды расстройств личности;

– злоупотребление психоактивными веществами и алкоголем;

– беременность;

– необходимость длительного приема нестероидных противовоспалительных средств;

– заболевания, угрожающие жизни в ближайшее время, тяжелые необратимые изменения со стороны жизненно важных органов;

2) *относительные*:

– отсутствие попыток лечения ожирения до хирургической операции;

– отсутствие мотивации пациента на длительное послеоперационное наблюдение и соблюдение рекомендаций.

Периоперационная смертность при бариатрической хирургии низкая и составляет от 0,04 до 0,3 %, что аналогично смертности при холецистэктомии. К потенциально смертельным рискам относятся тромбоэмболия легочной артерии, сепсис и кровотечение. Причиной для беспокойства может стать несостоятельность в месте наложения анастомоза, что может привести к сепсису и требует тщательной диагностики и лечения. В целом частота нежелательных явлений в течение начального 28-дневного периода составила менее 5 %.

Постбариатрические гипогликемии — наиболее значимое долгосрочное осложнение операции по снижению веса, которое в той или иной степени может наблюдаться у 14 % пациентов. Постбариатрическая гипогликемия определяется как постпрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия, возникающая обычно через 2–4 ч после приема пищи и проявляющаяся документально подтвержденными низкими значениями глюкозы (менее 3,0 ммоль/л) и гипогликемической симптоматикой, которая исчезает после восстановления эугликемии, то есть триада Уиппла, возникающая у лиц, перенесших бариатрическую хирургию через 1–3 года после перенесенного вмешательства.

Механизмы развития включают:

– гипертрофию и гиперплазию β-клеток, которые до операции носили компенсаторный характер для преодоления инсулинорезистентности;

– изменение инкретиновой секреции — повышение ГПП-1, пролиферацию β-клеток, уменьшение их апоптоза и активацию синтеза инсулина;

– снижение секреции глюкагона (воздействие на α-клетки поджелудочной железы и увеличение синтеза соматостатина — снижение поступления глюкозы из печени);

– повышение ГИП — стимуляция биосинтеза и глюкозозависимой секреции инсулина, пролиферации β-клеток и повышение их резистентности к апоптозу;

– влияние грелина (уровень снижается после удаления фундального отдела желудка), висфатина, лептина, пептида YY (усиливает инкретиновый эффект) и др.;

– снижение клиренса инсулина после еды.

Рекомендуется дробное и частое питание (до 6 раз в день) со сниженным содержанием углеводов с низким гликемическим индексом (начиная с < 30 г/прием пищи).

Фармакотерапия постбариатрических гипогликемий:

– 1 линия — акарбоза;

– 2 линия — акарбоза неэффективна или непереносима, подкожное введение пасиреотида или октреотида (вводят 3 раза в день перед едой) или внутримышечно пасиреотид длительного действия;

– 3 линия — диазоксид, если аналоги соматостатина не переносятся.

Для купирования приступов гипогликемии рассматривается возможность назначения глюкагона.

Пациенты, перенесшие бариатрическое вмешательство, должны находиться под наблюдением в связи с потенциальным развитием анемии и дефицитом жирорастворимых витаминов, поскольку всасывание железа и жирорастворимых витаминов может быть нарушено, что приводит к снижению их уровня даже на фоне стандартной заместительной терапии пероральными поливитаминами. Также необходимо следить за состоянием костей (DEXA осевого скелета). Бариатрическая хирургия также может усугубить депрессию и увеличить вероятность развития этого сопутствующего заболевания после операции, поэтому психологическое обследование на предмет депрессии и эмоциональная поддержка в послеоперационный период являются неотъемлемой частью ухода за пациентами, перенесшими операцию.

После шунтирующих оперативных вмешательств показан пожизненный прием комплекса витаминов и микроэлементов: кальция — 1200–1600 мг/сут, витамина D — 1000–3000 МЕ/сут, витамина B9 (фолиевой кислоты) — 800 мкг/сут, витамина B12 — не менее 350 мкг/сут, железа — не менее 80 мг/сут, тиамина — 100 мг/сут. Пластические операции по удалению излишней кожи могут быть рекомендованы не ранее чем через 18 мес. после хирургического вмешательства по уменьшению желудка.

Сравнение эффективности бариатрической хирургии (шунтирующие операции) и АР ГПП-1 свидетельствует о приблизительно равноценном снижении массы тела, однако долгосрочные наблюдения в течение 10 лет позволяют утверждать о преимуществах АР ГПП-1 в связи со значимыми различиями в показателях смертности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение является результатом сложного взаимодействия индивидуальных факторов риска и воздействия окружающей среды. Рекомендации первого порядка относительно диеты и физических упражнений редко бывают успешными при выраженном ожирении. Это определяет потенциал усилий, направленных на коррекцию избыточной массы тела с использованием модификации образа жизни до развития клинического ожирения. За последнее десятилетие были достигнуты некоторые значительные улучшения в медикаментозной терапии, поскольку агонисты рецептора ГПП-1 продемонстрировали эффективность по меньшей мере у 30 % пациентов.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Пациентка А., 48 лет. Рост — 167 см, масса тела — 103 кг. Обратилась к хирургу с жалобами на рецидивирующий фурункулез. Анализ на глюкозу натощак показал 6,4 ммоль/л. Какова предпочтительная стратегия лечения?

2. Пациент П., 49 лет, водитель. Рост — 170 см, масса тела — 90 кг, артериальное давление — 140/85 мм рт. ст. При периодическом медицинском осмотре уровень глюкозы натощак составил 6,2 ммоль/л. Какова предпочтительная стратегия лечения?

3. Пациентка Р., 55 лет, учительница. Рост — 157 см, масса тела — 59 кг, артериальное давление — 150/90 мм рт. ст. При периодическом медицинском осмотре уровень глюкозы натощак составил 5,1 ммоль/л. Каков ваш диагноз и лечение?

4. Пациентка А., 35 лет, программист. Рост — 163 см, масса тела — 88 кг, артериальное давление — 130/80 мм рт. ст. При периодическом медицинском осмотре уровень глюкозы натощак составил 6,3 ммоль/л. Какова предпочтительная стратегия лечения?

5. Пациентка А., 66 лет, кассир. Рост — 176 см, масса тела — 130 кг, принимает таблетки Орлистат 120 мг по 1 табл 3 раза в день, в течение 1 мес. Отмечает снижение веса на 2 кг. Какова дальнейшая тактика лечения ожирения?

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Мохорт, Т. В.* Эндокринология : учеб. / Т. В. Мохорт, А. П. Шепелькевич. – Минск : Выш. шк, 2021. – 399 с. : ил.

Дополнительная

2. *Междисциплинарные* клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 1. – С. 5–99.

3. *Учебник* эндокринологии Уильямса / С. Мелмед [и др.]. – 14-е изд. – Филадельфия : Elsevier, 2024. – 1798 с. : илл., табл. – С. 1606–1625.

4. *Организация* STEPS в Беларуси (Принцип поэтапной реализации мониторинга факторов риска неинфекционных заболеваний, разработанный Всемирной организацией здравоохранения) / И. И. Новик [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2017. – № 2 (91). – С. 16–27.

5. *Финальный* отчет Европейского регионального бюро ВОЗ «Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь STEPS 2016. – URL : http://www.euro.who.int/ru/countries/belarus/publications/prevalence-ofnoncommunicable-disease-risk-factors-in-republic-of-belarus.-steps-2016-2017 (дата обращения: 30.04.2019).

6. *Американская* диабетическая ассоциация. Стандарты оказания медицинской помощи при сахарном диабете — 2023. Помощь при сахарном диабете с 1 января 2023 г. // Diabetes Care. – 2023. – Т. 46, доп. 1. – 298 с.

7. *Американская* диабетическая ассоциация. Стандарты оказания помощи при сахарном диабете. Лечение сахарного диабета // Diabetes Care. – 2025. – Т. 48, доп. 1,8. – С. 167–180.

8. *World* Health Organization. World Obesity Day 2022 — Accelerating action to stop obesity. – Geneva: WHO, 2022.

9. *Ожирение* и сахарный диабет — всегда ли вместе? / М. В. Шестакова, Е. А. Шестакова, И. А. Скляник, Ю. С. Стафеев // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 10. – С. 1131–1135.

10. *Бондарева, Э. А.* Ожирение. Причины, типы и перспективы / Э. А. Бондарева, Е. А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 174–187.

11. *Definition* and diagnostic criteria of clinical obesity / F. Rubino [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – Vol. 13, Issue 3. – P. 221–262.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений 3
Мотивационная характеристика темы 3
История ожирения....4
Классификация ожирения 6
Этиология и патогенез ожирения 7
Гомеостатическая регуляция потребления энергии — роль центральной нервной системы....8
Жировая ткань как эндокринный и иммунный орган 10
Генетическая основа ожирения 14
Диагностика ожирения....17
Основные проявления клинического ожирения....21
Дифференциальная диагностика ожирения 25
Диагностика ожирения и сопутствующих осложнений....27
Стратегии и цели лечения ожирения....28
Диетическое вмешательство 31
Физическая активность 34
Модификация образа жизни....34
Фармакотерапия 35
Бариатрическая хирургия....40
Заключение 44
Самоконтроль усвоения темы....45
Список использованной литературы....46

Учебное издание

Мохорт Татьяна Вячеславовна
Шишко Елена Ивановна
Дыдышко Юлия Васильевна и др.

ОЖИРЕНИЕ: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. В. Мохорт
Корректор Н. С. Кудрявцева
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 6.11.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,61. Тираж 50 экз. Заказ 793.
Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.