

Российское кардиологическое общество
Российское научное медицинское общество терапевтов
Антигипертензивная лига
Организация содействия развитию догоспитальной медицины
«Амбулаторный Врач»
Ассоциация клинических фармакологов

Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации)

Санкт-Петербург, 2017

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

Сопредседатели: Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О.

Члены рабочей группы: Арутюнов Г.П., Бабак С.Л., Васюк Ю.А., Верткин А.Л., Драпкина О.М., Лопатин Ю.М., Петров В.И., Ткачева О.Н., Чумакова Г.А.

Комитет экспертов: Баранова Е.И., Барыкина И.Н., Горбунова М.В., Гринева Е.Н., Дудинская Е.Н., Козиолова Н.А., Кондратьева Л.В., Котовская Ю.В., Малявин А.Г., Наумов А.В., Ротарь О.П., Рунихина Н.К., Саласюк А.С., Тарловская Е.И., Фомин, В.В., Фролов М.Ю., Чесникова А.И.

Национальные рекомендации составлены на основании соответствующих разделов международных и национальных рекомендаций по ожирению, метаболическому синдрому, хронической болезни почек, неалкогольной жировой болезни печени, профилактике и лечению атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета и сердечной недостаточности.

Введение	6
Эпидемиология ожирения	6
Определение и классификация	7
Факторы риска	12
Диагностика ожирения	12
Стратификация риска	21
Формулировка диагноза	24
Лечение ожирения	24

Немедикаментозное лечение	26
Питание	26
Питьевой режим	29
Физическая активность	29
Психотерапия	30
Поведенческая терапия	31
Косметологические методы коррекции массы жировой ткани	32
Применение систем виртуальной реальности в терапии ожирения	32
Поддержание веса	32
Медикаментозное лечение	33
Орлистат	34
Сибутрамин	34
Лираглутид	36
Хирургическое лечение ожирения	38
Показания к хирургическому лечению	38
Противопоказания к хирургическому лечению ожирения	40
Предоперационное обследование пациента	40
Применяемые в настоящее время виды оперативных вмешательств при ожирении	42
Особенности анестезии при ожирении	43
<i>Ожирение и ассоциированные заболевания</i>	45
Ожирение и нарушения углеводного обмена	45
Сахароснижающие препараты	48
Сахарный диабет 1-го типа и избыточный вес	56
Ожирение и артериальная гипертензия	57
Ожирение и дислипидемии	63
Ожирение и ишемическая болезнь сердца	70
Ожирение и сердечная недостаточность	73
Заболевания, связанные с нарушением обмена половых гормонов	74
Менопаузальное ожирение	74
Ожирение и СПКЯ	75
Ожирение, андрогенный дефицит и эректильная дисфункция	76
Ожирение и обструктивное апноэ сна	79
Синдром ожирения — гиповентиляции	83
Ожирение и обструктивные заболевания легких	85
Поражение почек при ожирении	86
Ожирение и дизурические расстройства	89
Ожирение, гиперурикемия и подагра	91
Ожирение и ревматоидный артрит	93
НАЖБП и ожирение	94
Ожирение и ГЭРБ	100
Метаболический синдром и ожирение	101
Ожирение как фактор риска развития и прогрессирования остеоартроза	102

Ожирение в пожилом и старческом возрасте _____	104
Ожирение в онкологии _____	105
Ожирение и психоэмоциональные расстройства _____	107
<i>Комплексное ведение ожирения как заболевания</i> _____	<i>109</i>
АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С ОЖИРЕНИЕМ _____	110
ПРИЛОЖЕНИЯ _____	112

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АHI — индекс апное-гипопное

HbA1c — гликированный гемоглобин

SCORE — Шкала оценки суммарного сердечно-сосудистого риска (Systematic Coronary Risk Evaluation)

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

АСТ — аспарагинаминотрансфераза

ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1

ГСПГ — глобулин, связывающий половые стероиды

ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМТ — индекс массы тела

ИР — инсулинорезистентность

ЛГ — лютеинизирующий гормон

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

МС — метаболический синдром

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

НГН — нарушенная гликемия натощак

НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе

ОАК — общий анализ крови

ОБ — окружность бедер

ОТ — окружность талии

ОХС — общий холестерин
ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест
СД — сахарный диабет
СОАС — синдром обструктивного апноэ сна
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
СПКЯ — синдром поликистозных яичников
ТГ — триглицериды
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФР — факторы риска
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ — электрокардиография

Национальные клинические рекомендации составлены на основании соответствующих разделов международных и национальных рекомендаций [*] по ожирению, профилактике и лечению атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), метаболического синдрома (МС) группой российских ученых и специалистов в различных областях клинической медицины, занимающихся лечением пациентов с ожирением.

Все разделы рекомендаций основаны на данных научной литературы, проанализированных экспертами с позиций доказательной медицины. Вся представленная в рекомендациях информация оценивалась в соответствии с общепринятыми уровнями доказательности.

*(AACE/ACE[1], ESC [2], American Society of Clinical Oncology [3], Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology [4], AACE/TOS/ASMBS [5], NICE [6], VA/DoD [7], American Society of Bariatric Physicians [8], Canadian Task Force on Preventive Health Care [9], Australian National Health and Medical Research Council [10], РАЭ [11].

Уровни доказательности, принятые при разработке данных рекомендаций

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики полезен и эффективен	Рекомендуется/показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства или мнения о пользе /эффективности данного вида лечения или диагностики	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен, а в некоторых случаях может быть вреден	Не рекомендуется

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета анализов
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупного нерандомизированного исследования
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Введение

Основной целью национальных междисциплинарных рекомендаций является внедрение в клиническую практику ключевых подходов к профилактике, диагностике и лечению ожирения, прогнозированию сердечно-сосудистого риска, а также принципов эффективной и безопасной терапии больных с ожирением и сопутствующей патологией. В данных рекомендациях определены основные термины и понятия, используемые у пациентов с ожирением, представлены наиболее обоснованные с точки зрения доказательной медицины и применения в практической деятельности методы клинической, функциональной и лабораторной диагностики, стратификации риска и выбора медикаментозной терапии при ожирении и сопутствующей ему патологии. Настоящие рекомендации посвящены ожирению, обусловленному избыточным поступлением энергетических ресурсов (первичное, алиментарно-конституциональное) и не касаются вопросов ожирения, обусловленного наследственной, эндокринной и иной патологией (вторичное, симптоматическое) и ожирения в детском возрасте.

Рекомендации являются не только обобщением принятых в мире подходов к решению проблемы ожирения и сопутствующей ему патологии, но и адаптацией накопленного международного опыта к условиям отечественного здравоохранения. Рекомендации предназначены для широкого круга врачей различных специальностей: терапевтов, кардиологов, врачей общей практики, эндокринологов, хирургов, гинекологов, урологов, диетологов.

Эпидемиология ожирения

В настоящее время ожирение стало одной из наиболее важных медико-социальных проблем в мире в связи с его высокой распространенностью и существенными затратами на преодоление его последствий. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации составляют 59,2% и 24,1% соответственно [12]. По данным

доклада ООН, в 2013 году Российская Федерация занимала 19-е место среди всех стран мира по распространенности ожирения, отставая от возглавлявших список Мексики и США на 8%. По данным многоцентрового (11 регионов РФ) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) с участием 25 224 человек в возрасте 25–64 года распространенность ожирения в популяции составила 29,7% [13].

За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире выросла почти на 30–50% среди взрослых и детей соответственно.

Сегодня ожирение рассматривается не только как важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа (по данным Всемирной организации здравоохранения, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44–57% всех случаев сахарного диабета 2-го типа, 17–23% случаев ишемической болезни сердца, 17% — артериальной гипертензии, 30% — желчнокаменной болезни, 14% — остеоартрита, 11% — злокачественных новообразований [14; 15]), но и нарушения репродуктивной функции и повышенного риска развития онкологических заболеваний [16; 17]. В целом ожирение по экспертным оценкам приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности в 4 раза и смертности в результате онкологических заболеваний в 2 раза [18; 19].

Определение и классификация

Ожирение — это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания.

В настоящее время существуют различные классификации ожирения [20]. Предлагаемая классификация позволяет провести стратификацию пациентов по риску осложнений ожирения, кардиометаболическому риску с использованием простых методов антропометрического и клинического обследования, оценивать метаболический фенотип ожирения и эффективность проводимого лечения, в результате которого может измениться стадия заболевания.

Представляется целесообразным, сохранив оценку ИМТ по ВОЗ, дополнить его оценкой фенотипа ожирения и кардиометаболического риска (Таблица 3).

Классификация ожирения

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

МЗФ — метаболически здоровый фенотип

МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип

В настоящее время активно обсуждается целесообразность выделения группы пациентов с «метаболически здоровым ожирением» («метаболически доброкачественное», «метаболически нормальное», «метаболически защищенное», «инсулинчувствительное», «неосложненное» ожирение, «ожирение без факторов сердечно-сосудистого риска»). Результаты ряда крупных эпидемиологических исследований [21; 22] показали, что не у всех лиц с ожирением имеются выраженные метаболические нарушения. Так, в 10–40% случаев имеют место нормальные показатели углеводного обмена, липидного профиля, артериального давления, в то же время у 10–27% лиц с нормальной массой тела выявляются инсулинорезистентность и дислипидемия. К группе «метаболически здорового ожирения», как правило, относят лиц, имеющих помимо ожирения не более одного дополнительного ассоциированного патологического состояния [23] на фоне нормальной чувствительности тканей к инсулину. Необходимо подчеркнуть, что термин «метаболически здоровое ожирение» используется исключительно в отношении факторов кардиометаболического риска. Для выделения лиц с метаболически здоровым ожирением и метаболически нездоровых лиц с нормальной массой тела целесообразно ориентироваться на фенотипы ожирения (Таблица 4).

Таблица 4

Фенотипы ожирения

	ИМТ в норме МЗФ	ИМТ >25 кг/м ² МЗФ	ИМТ в норме МНЗФ	ИМТ >25 кг/м ² МНЗФ
Кардиометаболический риск				
ОТ/ОБ	≤ 0,9 (муж) ≤ 0,85 (жен)	≤ 0,9 (муж) ≤ 0,85 (жен)	> 0,9 (муж) > 0,85 (жен)	> 0,9 (муж) > 0,85 (жен)
Мышечная масса	Норма	N	↓	↓↓
Жировая масса	Норма	↑ Подкожный жир преобладает над висцеральным	↑↑	↑↑↑ Висцеральный жир преобладает над подкожным
Индекс ИВО*	1	↑	↑↑	↑↑↑
НОМА-IR	<2,52	< 2,52	> 2,52	> 2,52
СРБ	<3 мг / л	<3 мг / л	> 3 мг / л	> 3 мг / л
Глюкоза крови натощак	< 5,6 ммоль / л	<5,6 ммоль / л	≥ 5,6 ммоль / л	≥ 5,6 ммоль / л
Триглицериды	<1,70 ммоль / л	<1,70 ммоль / л	≥ 1,70 ммоль / л	≥ 1,70 ммоль / л

ЛПВП	Мужчины >1,04 ммоль / л Женщины > 1,30 ммоль / л	Мужчины > 1,04 ммоль / л Женщины > 1,30 ммоль / л	Мужчины < 1,04 ммоль / л Женщины < 1,30 ммоль / л	Мужчины < 1,04 ммоль / л Женщины < 1,30 ммоль / л
Повышение артериального давления	< 130/85 мм рт. ст.	<130/85 мм рт. ст.	≥ 130/85 мм рт. ст.	≥ 130/85 мм рт. ст.

*Индекс висцерального ожирения (Visceral Adiposity Index, VAI) — см. [Приложение 1](#).

Целый ряд метаболических и гемодинамических нарушений, а также патология многих органов и систем часто ассоциированы с ожирением. В настоящее время нет четкой позиции, являются ли эти состояния его осложнением либо они представляют собой сопутствующие заболевания, возникновение и прогрессирование которых усугубляется наличием ожирения. В данном документе предполагается рассматривать эти состояния как ассоциированные (сопутствующие) заболевания (Таблица 5).

К осложнениям и заболеваниям, ассоциированным с ожирением, относятся:

- нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенная гликемия натощак (НГН) или их сочетание (любая из трех позиций характеризует состояние предиабета)
- сахарный диабет 2-го типа
- артериальная гипертензия
- гипертриглицеридемия/дислипидемия
- синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)
- неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)
- синдром поликистозных яичников (СПКЯ)
- остеоартрит
- стрессовое недержание мочи
- гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)
- ограничение мобильности и социальной адаптации
- психоэмоциональные расстройства и/или стигматизация

Определение степени тяжести заболеваний, ассоциированных с ожирением *

Предиабет и СД 2-го типа	
Степень 0 (нет)	Нет ФР, ассоциированных с ИР (ОТ, АД, ЛПВП, ТГ, глюкоза натощак)
Степень 1 (умеренной тяжести)	Эквивалентно кардиометаболическому риску 0
Степень 2 (тяжелое)	1 или 2 ФР (ОТ, АД, ЛПВП, ТГ; кардиометаболический риск 1) Предиабет или СД 2-го типа (кардиометаболический риск 2–4)
АГ	
Степень 0 (нет)	АД <130/85 мм рт.ст.
Степень 1 (умеренной тяжести)	АД ≥130/85 мм рт.ст. при отсутствии других факторов риска
Степень 2 (тяжелое)	Целевое АД не достигнуто на терапии гипотензивными препаратами АД ≥130/85 мм рт.ст. у пациентов высокого риска: Кардиометаболический риск 2–4, курение, ХСН
Гипертриглицеридемия/Дислипидемия	
Степень 0 (нет)	ТГ < 1,7 ммоль/л и ЛПВП ≥ 1,0 ммоль/л для мужчин и ≥ 1,3 ммоль/л для женщин
Степень 1 (умеренной тяжести)	ТГ 1,7–4,49 ммоль/л и/или ЛПВП < 1,0 ммоль/л для мужчин и < 1,3 ммоль/л для женщин при отсутствии других ФР
Степень 2 (тяжелое)	ТГ ≥ 4,5 ммоль/л при отсутствии других факторов риска ТГ ≥ 1,7 ммоль/л и ЛПВП < 1,0 ммоль/л для мужчин и < 1,3 ммоль/л для женщин у пациентов высокого риска: кардиометаболический риск 2–4
СОАС	
Степень 0 (нет)	Нет симптомов, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) < 5
Степень 1 (умеренной тяжести)	ИАГ 5–29 при отсутствии или слабой выраженности симптомов
Степень 2 (тяжелое)	ИАГ ≥ 30; ИАГ 5–29 с выраженной симптоматикой и/или клиническими последствиями
НАЖБП	
Степень 0 (нет)	Нет стеатоза
Степень 1 (умеренной тяжести)	Есть стеатоз при отсутствии признаков воспаления или фиброза
Степень 2 (тяжелое)	Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)
СПКЯ	
Степень 0 (нет)	Несоответствие критериям СПКЯ, отсутствие СПКЯ
Степень 1 (умеренной тяжести)	1 или 2 ФР (ОТ, АД, ЛПВП, ТГ; кардиометаболический риск 1) нет бесплодия/ановуляции
Степень 2 (тяжелое)	бесплодие/ановуляция олигоменоррея; меноррагия; предиабет/СД 2-го типа (кардиометаболический риск 2–4)
Остеоартрит	
Степень 0 (нет)	Нет симптомов и изменений при визуализации
Степень 1 (умеренной тяжести)	Симптомы умеренной тяжести и функциональное ухудшение (напр., по валидированным опросникам) и/или анатомические изменения умеренной тяжести
Степень 2 (тяжелое)	Средние-тяжелые симптомы и функциональное ухудшение (напр., по валидированным опросникам) и/или выраженные анатомические изменения сустава; эндопротезирование в анамнезе

Дизурические расстройства	
Степень 0 (нет)	Нет симптомов и/или нормальная уродинамика
Степень 1 (умеренной тяжести)	Умеренной тяжести симптомы
Степень 2 (тяжелое)	Тяжелая симптоматика
ГЭРБ	
Степень 0 (нет)	Нет симптомов или положительных данных визуализирующих исследований
Степень 1 (умеренной тяжести)	Симптоматика умеренной тяжести
Степень 2 (тяжелое)	Выраженная симптоматика; эрозивный эзофагит, пищевод Баррет (если не наблюдается прогрессивного снижения массы тела)
Нарушения подвижности	
Степень 0 (нет), степень 1 (умеренной тяжести), степень 2 (тяжелое)	
Психологические расстройства/стигматизация	
Степень 0 (нет), степень 1 (умеренной тяжести), степень 2 (тяжелое)	
Другие осложнения*	

*Степень тяжести заболеваний, приведенных в таблице, может уменьшаться при снижении веса. Помимо этого, снижение веса способно оказывать положительный эффект на: степень выраженности внутричерепной гипертензии / псевдотуморозных состояний; первичную профилактику рака у лиц с высоким риском; вторичную профилактику рака молочной железы; хроническую сердечную недостаточность; бесплодие, не связанное с синдромом поликистозных яичников; андрогенный дефицит/гипогонадизм; сексуальную функцию, связанную с механическим аспектом полового акта; эректильную дисфункцию; боль в спине; венозный застой и отек нижних конечностей; тромбоз глубоких вен; язвенную болезнь желудка; риск матери/плода при беременности; улучшение риска операции и анестезии; хронические заболевания легких, включая астму; подагру; хронические заболевания почек / нефропротекция; низкое качество жизни.

Факторы риска

К ожирению приводит дисбаланс между потребляемой и расходуемой энергией, в основе которого лежат нарушения метаболизма, генетическая предрасположенность (на ~35–80% зависит от 32 ключевых генов), нарушение поведенческих реакций и влияние внешних факторов. Согласно данным ВОЗ [24], идентифицированы 82 фактора окружающей среды и образа жизни, способствующие развитию ожирения. Персистенция факторов риска на любой стадии заболевания определяет скорость его прогрессирования и тяжесть осложнений, и поэтому необходима коррекция факторов риска.

Диагностика ожирения

Норма процентного содержания жировой ткани у здоровых мужчин составляет около 15–20%, у женщин — 25–30% [25]. Процентное содержание жировой ткани может быть косвенно оценено с помощью уравнения Deurenberg:

$$\% \text{ жировой массы} = 1,2 (\text{ИМТ}) + 0,23 (\text{возраст}) - 10,8 (\text{пол}) - 5,4,$$

где возраст — число полных лет, а пол — коэффициент, равный 1 для мужчин и 0 для женщин [26]. Это уравнение имеет стандартную погрешность 4% и учитывает

приблизительно 80% всей массы жировой ткани в организме. Несмотря на эти ограничения, некоторые авторы предлагают внести процент жировой ткани в дефиниции ожирения. Процентное содержание жировой ткани более 25% у мужчин расценивается как ожирение, показатели 21–25% являются пограничными. У женщин соответствующие показатели составляют 33% и 31–33%.

Для постановки диагноза: «Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов» (по МКБ X E 66.0) необходимо исключить ожирение, связанное с наследственной, эндокринной и иной патологией (вторичное, симптоматическое) ([Приложение 1](#))

Индекс висцерального ожирения [533–536]

ИВО (VAI) — показатель «функции висцеральной жировой ткани» и чувствительности к инсулину, его увеличение в значительной степени связано с повышением кардиоваскулярного риска.

Расчет ИВО:

Мужчины: $\text{ИВО(VAI)} = (\text{ОТ} / 39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП})$

Женщины: $\text{ИВО(VAI)} = (\text{ОТ}/36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП})$

VAI = 1 для здоровых пациентов с нормальным ИМТ, распределением жировой массы, уровнями ЛПВП и ТГ.

Повозрастные показатели ИВО, при превышении которых сердечно-сосудистый риск резко возрастает:

<30 лет — 2,52

30–42 лет — 2,23

42–52 года — 1,92

52–66 лет — 1,93

> 66 лет — 2,00

Приложение 2) (Рисунок 1).

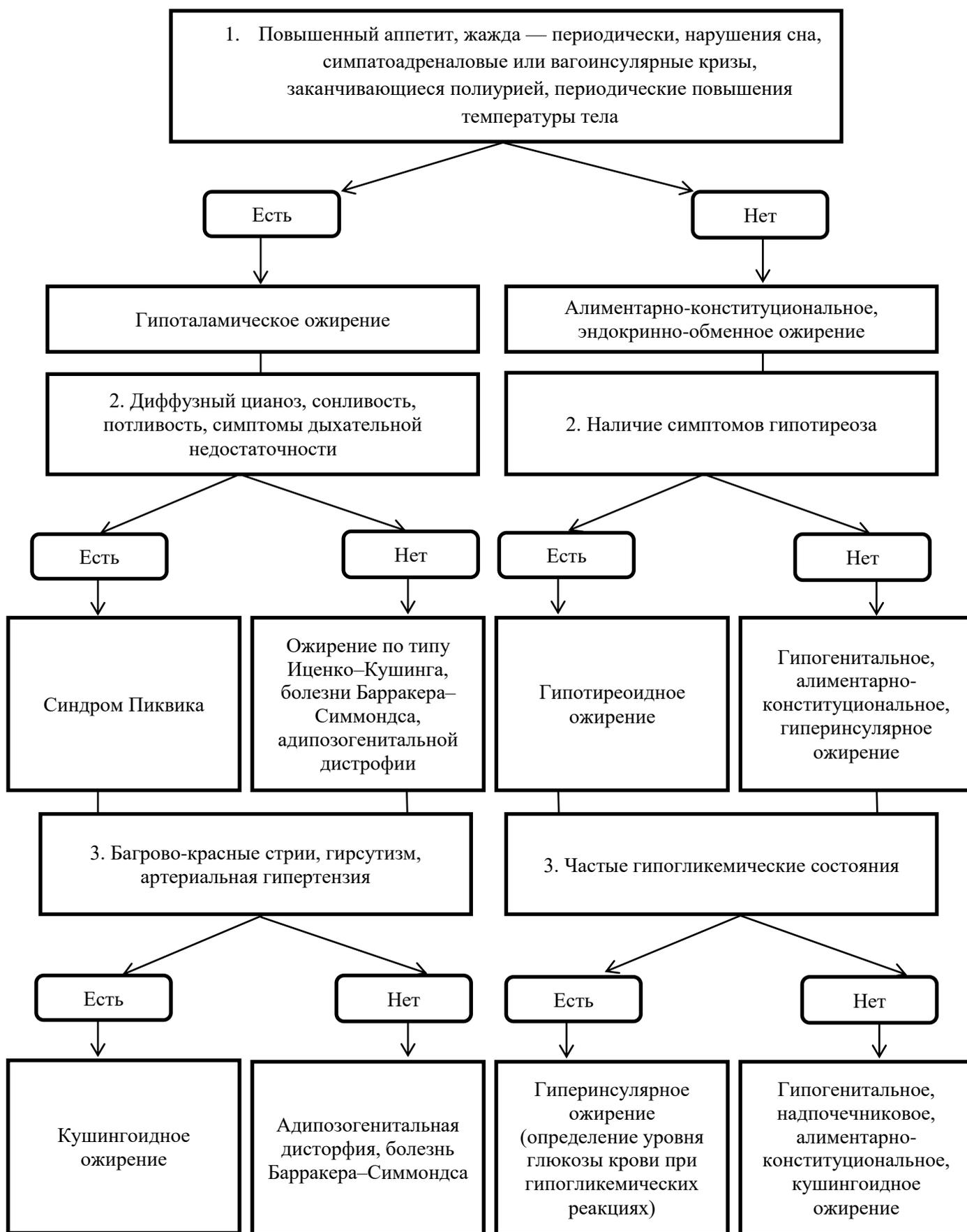


Рис. 1. Алгоритм дифференциальной диагностики разных форм ожирения

Диагноз ожирения и дальнейшее ведение пациента основывается на данных опроса, внешнего осмотра, физикального, лабораторного и инструментального обследования.

При опросе уточняются время возникновения ожирения, динамика изменений веса, наличие ожирения у родственников, образ жизни, физическая активность, режим и характер питания (объем употребляемой пищи и ее состав; частота приемов пищи; время вечернего приема пищи и его состав; частота различного рода застолий), эффективность предшествующей терапии (

I. Алгоритм обследования женщин с ожирением для исключения СПКЯ

1. Анамнез и оценка жалоб больной

- нарушение менструального цикла (олигоменорея менее 9 месяцев в год, аменорея)
- ановуляторное бесплодие
- андрогензависимая дерматопия (гирсутизм, алопеция, акне)

2. Оценка ИМТ и ОТ

3. Гинекологический осмотр

4. Исследование гормонального спектра на 3–5-й день спонтанного или индуцированного (на фоне аменореи) менструального цикла: ЛГ, ФСГ, пролактин, тестостерон, эстрадиол (Э2), дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С), 17-оксипрогестерона (17-ОП), СССГ

5. Исследование биохимического спектра крови: ГПН, липидный спектр, ИРИ натошак

6. УЗИ органов малого таза: увеличение объема яичников более 9 мл, утолщение и уплотнение белочной оболочки, наличие по периферии более 8 фолликулярных кист диаметром 6–10 мм, возможна гиперплазия эндометрия

II. Алгоритм обследования больных с ожирением для исключения гиперкортицизма

1. Данные физикального обследования: центральное ожирение, худые конечности, лунообразное лицо с багровым румянцем, отложение жировой ткани над ключицами и над лопатками («бычий горб»), истончение кожи, кровоточивость, фиолетовые стрии на коже груди, живота, бедер, слабость проксимальных групп мышц, АГ, отеки, застойная сердечная недостаточность

2. Остеопороз и переломы, нарушения менструального цикла, дисфункция половых желез, плохое заживление ран, повышенная частота инфекций

3. Психические нарушения: раздражительность, депрессия, эмоциональная лабильность, расстройства сна

4. Гиперпигментация в околососковой области, складок ладоней и послеоперационных швов характерна для эктопической опухолевой секреции АКТГ

5. Для дифференциальной диагностики проводят короткую супрессивную пробу с дексаметазоном. В 23:00 больной принимает 1 мг дексаметазона, а в 8 утра следующего дня натошак исследуют кровь для определения кортизола в сыворотке. У здоровых продукция АКТГ, кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) и кортизола подавляется. При любой форме гиперкортицизма продукция кортизола не снижается (остается выше 5 мкг%)

6. Надежный диагностический признак истинного синдрома Кушинга — повышение уровня свободного кортизола в суточной моче более чем в 3 раза от нормы. При меньшем увеличении суточной экскреции свободного кортизола требуются дополнительные исследования в условиях специализированного эндокринологического отделения опытным эндокринологом

III. Алгоритм обследования больных с ожирением для исключения гипотиреоза

1. Данные анамнеза: тиреоидэктомия, радиоiodтерапия, хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хасимото), реже — подострый тиреоидит, наружное облучение шеи
2. Лекарственный анамнез: прием амиодарона, препаратов лития, интерферона, антитиреоидные средства
3. Частые симптомы гипотиреоза (неспецифические): непереносимость холода, сухость кожи, слабость, запоры, боли в суставах, выпадение волос, запоры, нарушения менструального цикла, снижение памяти, сонливость
4. Физикальные данные (частые признаки): АГ (повышение ДАД), брадикардия, желтоватый цвет лица, периорбитальные отеки, синдром запястного канала, замедление глубоких сухожильных рефлексов, снижение температуры тела, умеренная мышечная слабость, медлительность в движениях
5. Лабораторные показатели: повышение ТТГ, снижение свободного Т4, в ОАК нормо- или гипохромная анемия, дислипидемия (Па или Пв по Фридериксену)

IV. Алгоритм обследования больных с ожирением для исключения гиперпролактинемии

1. Особенности клинических проявлений: нарушение менструального цикла и галакторея, снижение либидо и потенции, эректильная дисфункция, гинекомастия, бесплодие
2. Психоэмоциональные расстройства: астения, нарушение памяти, эмоциональная лабильность, повышенная тревожность, склонность к депрессии, психовегетативные реакции
3. При пролактинсекретирующих опухолях гипофиза наблюдается более выраженная степень ожирения (2–3-й ст.)
4. Лабораторные показатели: атерогенная дислипидемия, повышение пролактина (100 нг/мл и выше)
5. Осмотр окулиста (поля зрения, глазное дно)
6. МРТ головного мозга

V. Алгоритм обследования больных для исключения гипоталамического генеза ожирения

1. Особенности клиники: быстрое увеличение массы тела у лиц молодого возраста, связь ожирения с перенесенной инфекцией (вирусный энцефалит), травмой, опухолью церебральных структур, общесоматической инфекцией (ангина, хронический тонзиллит, ревматизм, корь, паротит, скарлатина); головные боли, повышение АД, расстройства сна (чаще бессонница), нарушение потоотделения, вегетативные кризы, склонность к симпатoadреналовым реакциям
2. Характер ожирения: отложение жира в области груди, живота (в виде фартука), ягодиц, бедер
3. Трофические изменения кожи: сухость, полосы растяжения (стрии) белые или розовые, угревая сыпь
4. Сочетание ожирения с различными эндокринными нарушениями (снижением функции половых желез, вторичным гиперкортицизмом, нарушением углеводного, водно-солевого обмена)
5. Осмотр невролога
6. В зависимости от типа гормональных нарушений выделяют следующие нозологии:
 - Адипозо-генитальная дистрофия (синдром Бабинского–Фрелиха): ожирение, гиподисфункция половых желез в детском возрасте или у подростков, гипогенитализм, часто отставание в росте
 - синдром Лоренса–Муна–Бидля: ожирение, пигментный ретинит, задержка роста, дебильность, костные аномалии (деформация костей черепа, грудной клетки, полидактилия, синдактилия), врожденный порок сердца
 - синдром Морганьи–Стюарта–Мореля (диабет «бородатых женщин»): ожирение у женщин зрелого возраста, вирилизация, высокая гипертензия, гиперостоз (утолщение) внутренней пластинки лобной и затылочной кости черепа, сахарный диабет

- пубертатный базофилизм: ожирение, розовые полосы растяжения, гипертензия, асимметрия АД, высокий рост, ускорение физического и полового развития, дифференцировка скелета, отсутствие остеопороза, более высокое содержание АКТГ и кортизола в плазме и некоторое повышение экскреции 17-ОКС с мочой, нормальный суточный ритм секреции кортизола, положительная реакция на введение малых доз дексаметазона

Приложение 3).

Поскольку почти 30% пациентов, страдающих ожирением, имеют нарушения пищевого поведения, их необходимо выявлять при сборе анамнеза. Переедание, булимия, отсутствие чувства насыщения, заикленность на питании, синдром ночной еды и другие аномальные привычки питания должны быть определены при первичном осмотре и обследовании пациента, так как управление этими привычками имеет важное значение для успеха любой программы контроля веса.

В ходе внешнего осмотра определяют тип распределения жировой ткани. По преимущественному месту отложения жира различают ожирение:

- висцеральное (центральное или андроидное, с отложением жировой ткани в области груди, живота), которое более характерно для мужчин и связано с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. При этом типе соотношение окружности талии к окружности бедер больше 1,0;
- периферическое (ягодично-бедренное или гиноидное), которое чаще встречается у женщин и, как правило, сопряжено с заболеваниями позвоночника, суставов;
- смешанное (промежуточное — относительно равномерное распределение жировой ткани).

У всех лиц с подозрением на ожирение или при его наличии должны быть измерены АД, рост, вес, оценены ИМТ, окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ), рассчитано соотношение ОТ/ОБ.

Стандарт минимального обследования больного с ожирением включает в себя:

- осмотр эндокринолога
- осмотр диетолога
- исследование липидного спектра крови (ОХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ)
- исследование глюкозы крови натощак, ПГТТ
- исследование HbA1c
- исследование АЛТ, АСТ, ГГТ
- исследование мочевой кислоты
- исследование креатинина
- регистрация ЭКГ.

При общем осмотре пациентов следует обращать внимание на симптомы возможной клинической манифестации заболеваний, часто ассоциируемых с ожирением:

- дыхательная система — наличие обструктивного апноэ сна, предрасположенность к респираторным инфекциям, бронхиальной астме, синдрому Пиквика (синдром гиповентиляции при ожирении);
- онкологические заболевания — ассоциация с увеличением риска развития раковых заболеваний эндометрия, предстательной железы, толстой кишки, молочной железы, желчного пузыря, и, возможно, легких;
- сердечно-сосудистая система — ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, гипертрофия желудочков, легочное сердце, вторичная кардиомиопатия, ассоциированная с ожирением, ускоренное развитие атеросклероза и легочной гипертензии;
- центральная нервная система (ЦНС) — инсульты, внутричерепная гипертензия, синдром Бернгардта–Рота (компрессионно-ишемическая невропатия наружного кожного нерва бедра, развивающаяся при сдавливании его в области туннеля пупартовой связки);
- психосоциальная сфера — социальная стигматизация и тревожно-депрессивные расстройства;
- акушерские и перинатальные особенности — протекание беременности связано с повышенным риском развития гипертензии, макросомии плода, дистоция таза;
- хирургические особенности — увеличение хирургического риска и послеоперационных осложнений, в том числе раневой инфекции, пневмонии, послеоперационного тромбоза глубоких вен и легочной эмболии;
- органы малого таза — стрессовое недержание мочи;
- желудочно-кишечный тракт — заболевания желчного пузыря (холецистит, желчнокаменная болезнь), НАЖБП, жировая инфильтрация печени, ГЭРБ;
- ортопедические заболевания — остеоартроз, варусные деформации шейки бедра, вывих головки бедренной кости, болезнь Блаунта и болезнь Пертеса, хроническое люмбаго;
- метаболические нарушения — сахарный диабет 2-го типа, предиабет, метаболический синдром, дислипидемия;
- репродуктивные нарушения — у женщин: ановуляция, раннее половое созревание, бесплодие, гиперандрогения, СПКЯ; у мужчин: гипогонадотропный гипогонадизм;

- кожа — опрелости (бактериальные и/или грибковые), acanthosis nigricans, гирсутизм, повышенный риск целлюлита и формирования карбункулов;
- конечности — варикозная болезнь вен нижних конечностей, венозный и / или лимфатический отек;
- другие состояния — снижение подвижности и трудности поддержания личной гигиены.

Для дифференциальной диагностики и уточнения диагноза может использоваться «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при ожирении» от 9 ноября 2012 года N 752н», который позволяет проводить широкий спектр дополнительных исследований, необходимых для исключения заболеваний, ассоциированных с ожирением (Таблица 6).

Таблица 6

Обследование пациентов для исключения заболеваний, ассоциированных с ожирением

Осложнения, ассоциированные с ожирением	Консультация специалистов	Расширенное функциональное обследование	Расширенное лабораторное обследование
Предиабет	Любой специалист, к которому впервые обратился пациент		Глюкоза плазмы натощак, HbA1c, ПТТГ
СД 2-го типа	Эндокринолог		Глюкоза плазмы натощак, HbA1c, ПТТГ
Дислипидемия	Кардиолог		Расширенный липидный профиль
АГ	Кардиолог	СМАД, ЭхоКГ, стресс-тесты	

НАЖБП	При НАСГ — консультация гепатолога	УЗИ органов брюшной полости при высокой степени стеатоза. Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией Биопсия печени при необходимости Диагноз НАЖБП возможен только при отсутствии употребления пациентом алкоголя в гепатотоксичных дозах (> 40 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и >20 граммов для женщин). При НАСГ неинвазивная диагностика: фибротест, эластография (Фиброскан), при показаниях — пункционная биопсия. Показания к биопсии: мотивированный пациент; сахарный диабет 2-го типа; андройдное ожирение; тромбоцитопения 140 тыс и менее; инсулинорезистентность (НОМА >2); любые косвенные признаки цирроза печени	ГГТ, глюкоза крови натощак троекратно — при устойчивой гипергликемии натощак — уровень С-пептида в плазме натощак, иммунореактивный инсулин в плазме натощак (ИРИ). Значение ИРИ больше 18 мкед/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия; одновременно повышенный уровень С-пептида подтверждает полученный результат. Тест на инсулинорезистентность (НОМА > 2). АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, альбумин, маркеры гепатотропных вирусов, При НАСГ: коагулограмма, ферритин, церулоплазмин, контроль АЛТ
СПКЯ	Гинеколог	Ультразвуковое исследование органов малого таза, трансабдоминальное УЗИ	общий тестостерон, ГСПГ, эстрадиол, пролактин, ЛГ, ФСГ
СОАС		Окружность шеи, исследование качества сна	
Остеоартрит	Хирург	Рентгеноденситометрия	Коагулограмма

Дизурические расстройства	Уролог	Ультразвуковое исследование простаты, рентгенография МВП с контрастированием	Бакпосев мочи
ГЭРБ		Эзофагогастродуоденоскопия; компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием; эзофагоманометрия	Коагулограмма
Нарушения мобильности			
Психологические расстройства и/или	Психиатр		
Вторичное ожирение	Привлечение узких специалистов в зависимости от предполагаемых причин развития ожирения	при необходимости: ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез; магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием; рентгенография всего черепа, в одной или более проекциях	Инсулин плазмы, ТТГ, при необходимости: общий тестостерон, ГСПГ, эстрадиол, пролактин, ЛГ, ФСГ, кортизол в плазме/моче

Техника измерения антропометрических показателей и показания для проведения специальных диагностических методов представлены в [Приложение 44](#) и [Приложение 55](#) соответственно.

Стратификация риска

У всех лиц, отвечающих антропометрическим критериям диагностики избыточного веса или ожирения, необходимо оценивать суммарный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE, кардиометаболический риск с использованием CMDS, кроме того, оцениваются наличие и степень выраженности осложнений, связанных с ожирением.

Выделяются следующие группы пациентов в зависимости от имеющегося кардиометаболического риска (Таблица 7).

Таблица 7

Кардиометаболический риск при ожирении

Кардиометаболический риск	Клиническая картина	Риск развития СС событий в ближайшие 10 лет	15-летний риск развития СД 2-го типа, %
Низкий риск	<ul style="list-style-type: none"> - ИМТ > 25 кг/м², - нет ассоциированных с ожирением заболеваний - SCORE < 1% - CMDS 0–1 	< 1%, низкий	≤ 7%.
Средний риск	<ul style="list-style-type: none"> - ИМТ ≥ 25 кг/м², - наличие 1 и более ассоциированных с ожирением заболеваний 1-й степени тяжести - и/или SCORE >1 < 5% - и/или CMDS 2-3 	>1<5%, средний или умеренно повышенный	>7 ≤ 23%
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> - ИМТ ≥ 25 кг/м², - наличие 1 и более ассоциированных с ожирением заболеваний 2-й степени тяжести - и/или SCORE >5% - и/или CMDS 4 	> 5%, высокий или очень высокий	> 23% или СД 2-го типа

*-Суммарный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE менее 1% считается низким. Суммарный сердечно-сосудистый риск, находящийся в диапазоне от >1 до 5%, считается средним или умеренно повышенным.

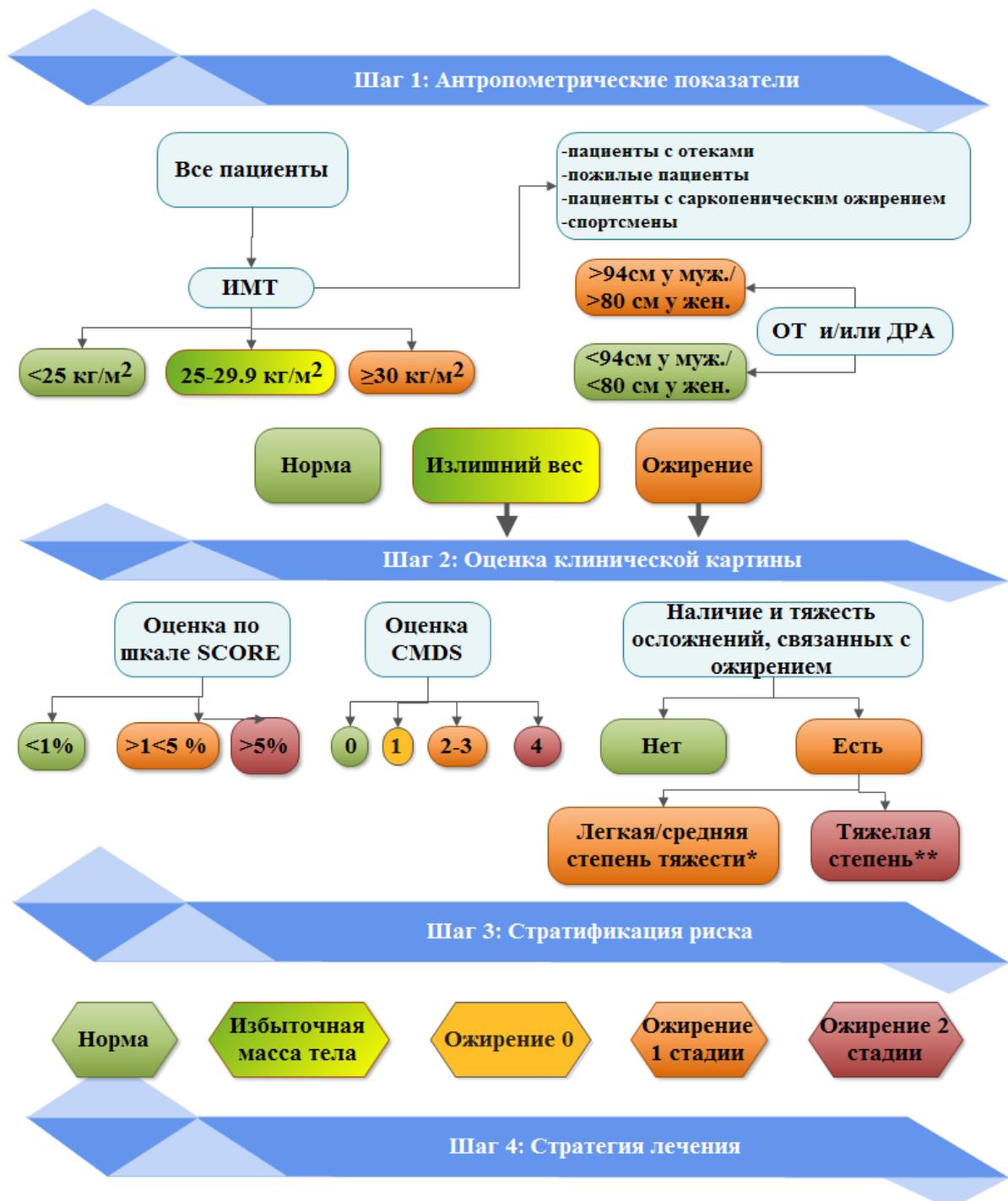
Суммарный сердечно-сосудистый риск, находящийся в диапазоне от >5% до 10%, считается высоким.

Суммарный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE >10% считается очень высоким. Определенной группе лиц (пациенты с отеками, пожилые пациенты, спортсмены, пациенты с саркопеническим ожирением) необходимо углубленное антропометрическое обследование и/или двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с определением ОТ, ОБ и соотношения ОТ/ОБ, поскольку у них ИМТ не всегда точно отражает реальную клиническую картину и неприменим для постановки диагноза ожирения.

Саркопения — состояние, при котором мышечная масса значительно уменьшена (менее 2 стандартных отклонений от мышечной массы здоровых взрослых) [27].

Шкалы оценки суммарного сердечно-сосудистого риска SCORE и кардиометаболического риска CMDS представлены в [Приложение 66](#) и [Приложение 7](#) соответственно.

После полной оценки антропометрических и клинических данных с учетом индекса массы тела и наличием ассоциированных с ожирением осложнений и заболеваний ставится окончательный диагноз (Рис. 2):



		Норма	Избыточный вес		Ожирение 0	Ожирение 1	Ожирение 2
			25-26,9 кг/м ²	27-29,9 кг/м ²			
		Низкий СС риск		→	Высокий СС риск		
Изменение образа жизни	Низкий риск осложнений терапии	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Препараты для снижения веса	↓ Высокий риск осложнений терапии			✓*	✓	✓	✓
Препараты для снижения кардиометаболического риска			✓*	✓	✓	✓	✓
Хирургическое лечение						✓*	✓

*При наличии сопутствующей патологии

Рис.2. Алгоритм постановки диагноза

*1 и более осложнений легкой/средней степени тяжести и/или поддающиеся лечению умеренным снижением веса

**Как минимум 1 осложнение тяжелой степени и/или поддающиеся лечению только выраженным снижением веса

Формулировка диагноза

При формулировке диагноза «Ожирение» необходимо отразить все компоненты диагноза, представленные в классификации.

В диагнозе необходимо указать наличие и степень ожирения по ИМТ, выбрать метаболический фенотип ожирения и указать степень кардиометаболического риска.

Пример диагноза:

Ожирение, степень 2, МТФ, высокий риск кардиометаболических осложнений.

Диагноз всех остальных заболеваний, сопутствующих ожирению, формулируется в соответствии с принятыми стандартами МКБ — X.

Лечение ожирения

Независимо от причины, побудившей больного начать программу по снижению массы тела, важно поставить реальные цели как в отношении снижения массы тела, так и в отношении темпов ее снижения. Лечение ожирения — долгий, часто пожизненный процесс. Если ожирение не лечить, то заболевание прогрессирует. Основная цель лечения ожирения — уменьшение риска развития сопутствующих ожирению заболеваний и увеличение продолжительности жизни.

Снижение веса оказывает положительное влияние как на течение и тяжесть сопутствующих заболеваний (Таблица 8), так на клинико-лабораторные показатели (Таблица 9).

Таблица 8

Положительные эффекты от снижения массы тела на течение сопутствующей ожирению патологии [28–43].

Сопутствующая патология	Положительный эффект
АГ	Улучшение в 52–92% случаев
СС заболевания	Улучшение в 82% случаев
Бронхиальная астма	Улучшение в 82% случаев
Мигрень	Улучшение в 57% случаев
Псевдотуморозные состояния	Улучшение в 96% случаев
Дислипидемия	Улучшение в 63% случаев
НАЖБП	Уменьшение степени гепатоза в 82% случаев Уменьшение выраженности воспаления в 37% случаев Уменьшение степени фиброза в 20% случаев
СД 2-го типа	Улучшение в 83% случаев

СПКЯ	Снижение степени выраженности гирсутизма в 79% случаев Положительное влияние на менструальный цикл в 100% случаев
Застойные явления в венозных сосудах нижних конечностей	Улучшение в 95% случаев
Подагра	Улучшение в 77% случаев
Заболевания суставов	Улучшение в 41–76% случаев
Стрессовое недержание мочи	Улучшение в 44–88% случаев
ГЭРБ	Улучшение в 72–98% случаев
СОАС	Улучшение в 74–98% случаев
Депрессия	Улучшение в 55% случаев
Общая смертность	В 89% случаев снижение общей смертности в ближайшие 5 лет
Качество жизни	Улучшение в 95% случаев

Таблица 9

Положительные эффекты от снижения массы тела на клинико-лабораторные показатели при ожирении [44]

Доказанные эффекты снижения веса	
↓ 2,5-5,5 кг за ≥ 2 года у пациентов с высоким риском	↓ риска СД 2-го типа на 30–60%
↓ 2–5% за 4 года у пациентов с СД2 типа	↓ HbA1с на 0,2–0,3%
↓ 5–10% за 1 год у пациентов с СД2 типа	↓ HbA1с на 0,6–1,0%
↓ 2–5% за 1 год у пациентов с СД 2-го типа	↓ ГПН > 1,1 ммоль/л
↓ 3 кг у пациентов с/без СС риском	↓ ТГ ≥ 0,17 ммоль/л
↓ 5–8 кг у пациентов с/без СС риском	↓ ЛПНП 0,13 ммоль/л, ↑ ЛПВП 0,5–0,8 ммоль/л
Добавление орлистата к модификации образа жизни: ↓ 3 кг	↓ ЛПНП 0,2–0,3 ммоль/л, ↓ ЛПВП 0,03 ммоль/л
↓ 5% у пациентов с высоким СС риском (включая СД 2-го типа и АГ)	↓ САД -3 мм рт.ст., ↓ ДАД 2 мм рт.ст.

При лечении ожирения поэтапно решаются следующие задачи:

1. Стабилизация веса (нет нарастания ИМТ)
2. Снижение ИМТ на фоне модификации образа жизни с целью снизить риск развития осложнений
3. Снижение ИМТ на 10% от исходной величины с явным снижением факторов риска
4. Нормализация массы тела (достигается редко)

В настоящее время наиболее безопасной и вместе с тем эффективной считается методика постепенного (0,5–1,0 кг в неделю) снижения веса в течение 4–6 месяцев и удержание результата в течение длительного времени, при этом теряется 5–15% от исходной массы тела, преимущественно за счет жировой ткани, а не за счет потери мышечной массы, жидкости или костной массы. Такой темп снижения веса достаточно

легко достигается больным, является безопасным и при нем риск рецидива набора веса наименьший.

Более интенсивное снижение массы тела может быть рекомендовано больным:

- с высоким риском развития метаболических осложнений;
- с морбидным ожирением (ИМТ > 40) и синдромом апноэ;
- перед проведением плановых хирургических вмешательств.

Критериями исключения пациентов из программ по снижению массы тела являются [45]:

1. Временные ограничения:

- беременность и кормление грудью
- временная нетрудоспособность
- параллельное лечение, способствующее снижению массы тела или могущее способствовать возникновению аритмии (напр., прием препаратов L-тироксина при сниженной функции щитовидной железы)

2. Возможные противопоказания и исключения:

- холелитиаз
- остеопороз
- наличие в анамнезе соматического или психического заболевания, являющегося противопоказанием для терапии
- онкопатология, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, инфекционные заболевания

- булимия

3. Постоянные исключения

- терминальные состояния

4. Другие причины:

- неадекватное уменьшение висцерального жира или массы тела
- неспособность или нежелание соблюдать рекомендации по питанию
- быстрое снижение массы тела (более 5 кг в месяц)

Немедикаментозное лечение

Питание

Коррекция диеты рекомендуется всем пациентам. Вначале проводится всесторонняя оценка существующего режима и характера питания. Все пациенты должны быть проинструктированы о принципах здорового питания ([Приложение 8](#)) и правильном планировании диеты квалифицированными специалистами-диетологами. Основные макро- и микроэлементы, клетчатка и жидкость должны быть представлены в рационе в достаточном количестве ([Приложение 9](#)). Следует разработать план питания в контексте контролируемого потребления калорий.

Для уменьшения калорийности питания рекомендуется [46]:

- ограничение потребления пищи с высокой энергетической плотностью (включая пищу, содержащую животные жиры, другие продукты с высоким содержанием жиров, кондитерские изделия, сладкие напитки и т.д.) и выбор пищи с низкой энергетической плотностью (например, крупы, фрукты, овощи) ([Приложение 8](#));
- прекращение употребления пищи быстрого приготовления и продукции сетей быстрого питания;
- ограничение употребления алкоголя (для пациентов, потребляющих алкоголь, — употребление ≤ 2 порций для мужчин и ≤ 1 порции для женщин в сутки). Одна порция алкоголя = 10 мл (8 г) этанола (спирта).

Целевое количество ежедневно потребляемых калорий должно рассчитываться индивидуально для каждого пациента путем определения его энергетического баланса по формуле:

Женщины

–30 лет $(0,0621 \times \text{вес в кг} + 2,0357) \times 240$ (ккал)

–60 лет $(0,0342 \times \text{вес в кг} + 3,5377) \times 240$ (ккал)

> 60 лет $(0,0377 \times \text{вес в кг} + 2,7545) \times 240$
(ккал)

— низкая физ. активность

X

— умеренная физ. активность

М

–30 лет $(0,0630 \times \text{вес в кг} + 2,8957) \times 240$ (ккал)

Ж

Средние цифры калорийности рациона для поддержания энергетического баланса составляют:

- 1200–1500 ккал/сут для женщин
- 1500–1800 ккал/сут для мужчин

Для снижения веса должен быть достигнут дефицит калорий в размере 500–750 ккал/сутки или около 30% от общей калорийности, рассчитанной для пациента.

Этой цели можно достичь, рекомендуя пациенту оставлять 1/3 часть порции на тарелке при каждом приеме пищи. Питание по возможности должно быть частым и дробным (через каждые 2,5–3 часа) небольшими порциями. Пациенту рекомендуется есть медленно (пережевывая каждый кусок пищи не менее 20 раз). Последний прием пищи рекомендуется не позднее, чем за 3 часа до сна. Целесообразен контроль стимулов (удаление или ограничение событий/привычных действий, приводящих к перееданию).

Характеристики основных используемых при ожирении диетических режимов представлены в [Приложение 8](#)

В основе современного подхода лежит признание хронического характера ожирения и, следовательно, необходимости долгосрочного лечения. Следует воздерживаться от методов, гарантирующих быстрое снижение массы тела >5 кг в месяц (снижение уровня лептина из-за резкого похудения приведет к компенсаторному увеличению приема пищи и повторной прибавке веса).

Для предупреждения рецидива набора веса после его снижения следует рекомендовать пациентам избегать диет для быстрого снижения веса, поскольку они приводят к развитию патологического цикла колебаний веса, в результате чего имеет место значимо больший вес, чем у пациентов без колебаний веса, в течение последующих 4–6 лет, а сами колебания веса являются фактором повышенного риска общей и СС смертности, риска повышения АД у женщин и развития симптоматической ЖКБ у мужчин [47–54].

Ограничение суточного калоража пищи ниже 1200 ккал/сутки у женщин и 1500 ккал/сутки у мужчин должно происходить только под тщательным наблюдением лечащего врача.

Существует большое количество различных специальных диет для снижения веса. При оценке возможности и целесообразности их использования у пациентов целесообразно ответить на ряд вопросов:

- Можно ли придерживаться этой диеты в течение всей жизни? Если это невозможно, то есть риск повторной прибавки в весе после ее прекращения.
- Обещает ли она снижение веса более чем на 1,5 кг за неделю? Такой темп снижения веса потенциально опасен для пациента.
- Калорийность диеты менее 1200 ккал/сутки? В этом случае эффект обусловлен не особенностями диеты, а ограничением потребления калорий.
- Требуется ли она специальных (часто дорогих и необычных) составляющих? Доступность ингредиентов и стоимость диеты существенно влияет на приверженность к ней.

- Насколько жестко она ограничивает (часто это завуалировано) потребление конкретной группы питательных веществ (например, углеводов)? В этом случае эффект обусловлен не особенностями диеты, а исключением из нее высококалорийных или легкоусвояемых продуктов.

Питьевой режим

У пациентов с избыточным весом и ожирением, находящихся на гипокалорийной диете, употребление воды перед каждым основным приемом пищи способствует потере веса. В среднем употребление 500 мл воды перед каждым основным приемом пищи способствует на 44% большему снижению веса в течение 12 недель, чем стандартный питьевой режим [55].

Адекватное потребление питьевой воды может способствовать дополнительной потере веса. Регулярное потребление 10 мл/кг холодной воды может привести к потере веса около 1.2 кг/год. Этот эффект достигается главным образом за счет увеличения расхода энергии в состоянии покоя [56].

Физическая активность

Модификация физической активности является важным компонентом терапии ожирения, поскольку [57–59]:

- оказывает доказанный эффект на долгосрочное снижение массы тела
- играет важную роль в предотвращении дальнейшей прибавки веса, в том числе и после лечения
- положительно влияет на здоровье и качество жизни пациента вне зависимости от его веса.

Для профилактики ожирения и гиподинамии, а также с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений взрослым необходимо по крайней мере 150 мин (2 часа 30 мин) в неделю аэробной физической активности умеренной интенсивности или 75 мин (1 час 15 мин) в неделю аэробной физической активности высокой интенсивности [60–61].

Пациентам с ожирением и избыточной массой тела рекомендуется 225–300 мин в неделю физической активности умеренной интенсивности или 150 мин в неделю аэробной физической активности высокой интенсивности, что эквивалентно тратам в 1800–2500 ккал в неделю [62].

При этом умеренная физическая нагрузка — это такая нагрузка, которую можно выдержать в течение 1 часа, а интенсивная физическая нагрузка — это такая нагрузка, при которой через 30 минут появляется усталость [60].

Физические нагрузки рекомендуются по принципу «начинаем с малого, наращиваем постепенно»:

- могут быть одноразовыми или прерывистыми
- начинают с ходьбы по 30 минут 3 дня в неделю
- увеличивают до 45 минут 5 и более дней в неделю
- такие положительные изменения в стиле жизни всячески поощряются.

Перед определением плана физической активности необходимо оценить не только подвижность пациента, но и выбрать приемлемые варианты упражнений:

Нет значимых ограничений подвижности:

- оценка выполнения плана физической активности врачом;
- оценка необходимости использования специальных приспособлений.

Ограниченная подвижность, пациент способен самостоятельно ходить:

- ходьба;
- плавание/акваэробика;
- упражнения с утяжелителями;
- оценка необходимости специальных приспособлений.

Неспособные самостоятельно ходить пациенты:

- занятия сидя;
- нагрузка на верхние конечности;
- плавание/акваэробика;
- упражнения с утяжелителями;
- составление плана физической активности.

При работе с этими пациентами важны постановка четких целей и оценка необходимости использования специальных приспособлений [63].

Целесообразно использовать «пирамиду физической активности», позволяющую наглядно объяснить пациенту его цели модификации уровня физической активности ([Приложение 10](#)).

Психотерапия

У пациентов с ожирением отсутствие стойкого эффекта от проводимого лечения часто связано с их низкой приверженностью к лечебным рекомендациям. Для пациентов обязательно ведение дневника питания, изменения веса и физической активности.

Перед началом терапии (особенно медикаментозной) целесообразно оценить потенциальную готовность пациента к выполнению рекомендаций ([Приложение 11](#)) лечению, которая должна оцениваться у всех пациентов исходно и в процессе терапии.

Эффективность участия больного в лечении зависит от мотивации и навыков самоконтроля, поэтому поведенческая терапия (мотивационное обучение больных) должна проводиться у всех пациентов и предполагает участие психотерапевтов и клинических психологов [62; 64–65].

Интернет предлагает новые инструменты влияния на пациента и техническое обеспечение для образовательных программ, в перспективе обладая достаточным потенциалом их реализации по более низкой цене, по сравнению с традиционными способами поведенческой и образовательной терапии. Увеличение потери веса в рамках этих программ связано с увеличением частоты самоконтроля и включения дистанционного в режиме онлайн участия лечащего врача [66]. В настоящее время происходит накопление доказательств эффективности этого нового подхода. Вместе с тем подобные программы имеют ограничения, связанные с компьютерной грамотностью и доступом к Интернету у участников [67].

Поведенческая терапия

Поведенческая терапия — это изменение особенностей поведения, которые способствуют чрезмерному потреблению пищи, неправильному питанию, сидячему образу жизни. Хотя этот подход дает хорошие результаты, он является сложным и трудоемким [68]. Осуществление изменений начинается с детальной оценки повседневной деятельности пациента. После этого определяют мероприятия, обстоятельства и действия, которые способствуют потреблению пищи. Затем специалист-психотерапевт разрабатывает индивидуальный план для конкретного пациента. Необходимо долгосрочное наблюдение специалиста для постоянного поддержания достигнутых успехов [69; 70].

Помимо этого, особое внимание следует обращать на качество сна пациента. Достаточная продолжительность сна благотворно влияет на жировой обмен, тогда как недостаток сна ограничивает способность организма перерабатывать энергетические ресурсы и регулировать массу жировой ткани [71]. Оптимальная продолжительность сна

для взрослого человека от 7 до 8 часов. Меньшая (<6 ч) или большая продолжительность сна (> 9 ч) повышает риск увеличения массы тела. Лечение синдрома обструктивного апноэ сна, если он присутствует, также помогает в снижении веса.

Косметологические методы коррекции массы жировой ткани

Существует большое количество инвазивных (липосакция) и неинвазивных (криолиполиз, радиочастотное воздействие, инфракрасное облучение, мезотерапия, инъекции фосфатидилхолина, УЗ воздействие, ударно-волновая терапия и т. д.) косметологических процедур, разработанных для локального уменьшения количества подкожного жира.

Поскольку их эффективность в плане снижения веса и влияния на показатели углеводного, липидного обмена и воспаления в долгосрочной перспективе сопоставимы с эффектом от модификации пищевого поведения, в рутинной практике использование методов для лечения ожирения не рекомендуется, но при этом они могут использоваться по своему основному косметологическому назначению [72; 73].

Применение систем виртуальной реальности в терапии ожирения.

Вмешательства на основе виртуальной реальности, как правило, сочетают воздействие сред виртуальной реальности и когнитивной терапии [74].

На сегодняшний день разработано несколько приложений для использования виртуальной реальности в сочетании с традиционными методами лечения, эффективность которых была продемонстрирована в ряде крупных исследований [75].

Использование систем виртуальной реальности позволяет воздействовать как на поведенческий аспект терапии, так и на изменение представлений о собственном теле (аллоцентрической блокировке ожирения) [76]. Невозможность его коррекции многие исследователи рассматривают в качестве одной из основных причин неудач программ по снижению массы тела и побочных эффектов при попытке контроля веса (пищевые расстройства, злоупотребление слабительными и мочегонными средствами), обусловленных негативным опытом тела [75].

Поддержание веса

Наибольший эффект поддержания достигнутой потери веса наблюдается у пациентов при соблюдении следующих условий:

- самоконтроль веса;

- соблюдение низкожировой диеты;
- ежедневная физическая активность не менее 60 мин;
- минимальная продолжительность «сидячего» времяпровождения;
- потребление большего количества пищи в домашних условиях.

Данные рандомизированных исследований показывают, что ограничение калорийности, самоконтроль и обучение более важны, чем какой-либо конкретный состав питания. Кроме того, даже при последующем наборе массы тела положительный эффект снижения массы тела на провоспалительные маркеры и биохимические показатели сохраняется в течение длительного времени [77].

Потеря веса вследствие модификации режима питания может привести к повышению уровня гормонов, которые повышают аппетит. После уменьшения веса циркулирующие уровни этих гормонов не снижаются до исходного уровня, поэтому необходимы долгосрочные стратегии модификации массы тела для предотвращения рецидивов [78].

Медикаментозное лечение

Применение лекарственных средств для коррекции веса показано при неэффективности немедикаментозных методов (снижение массы тела менее 5% в течение 3 месяцев лечения) следующим категориям пациентов [79]:

- лицам с ИМТ ≥ 30 без сопутствующих факторов риска ожирения;
- пациентам с ИМТ ≥ 27 и сопутствующими факторами риска ожирения (артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом (СД) типа 2, СОАС и т.д.).

Основные принципы фармакотерапии ожирения [2; 80; 81]:

- препараты должны быть дополнением к изменению образа жизни;
- не существует идеального препарата, подходящего всем пациентам;
- эффективными средствами для уменьшения массы тела считаются те, с помощью которых можно добиться снижения исходного веса не менее чем на 5% в год;
- медикаментозное лечение ожирения проводится в течение длительного времени;
- если пациент не снижает вес как минимум на 5% через 12 недель лечения, препарат должен быть либо отменен, либо изменена доза или режим приема;

- не рекомендуется использовать медикаментозные препараты для лечения ожирения в косметологических целях и в тех случаях, когда снижение массы тела возможно без их применения.

В настоящее время для медикаментозного лечения ожирения в РФ согласно инструкциям по применению разрешены орлистат (ингибитор желудочно-кишечных липаз), сибутрамин (препарат центрального действия с серотонинергической и адренергической активностью), сибутрамин+целлюлоза (препарат центрального действия с серотонинергической и адренергической активностью в сочетании с микрокристаллической целлюлозой, которая обеспечивает энтеросорбирующее и дезинтоксикационное действие), лираглутид (агонист ГПП-1) [82].

Орлистат. Производное лейцина, ингибирует желудочно-кишечные липазы, что на 30% уменьшает всасывание триглицеридов в кишечнике. Может применяться в течение длительного времени. Эффективность сохраняется на всем протяжении приема препарата. Степень безопасности сравнима с плацебо. Не имеет неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов.

Препарат в дозе 60 мг 3 раза в сутки относится к безрецептурным препаратам, а в дозе 120 мг 3 раза в сутки — к препаратам, отпускаемым по рецепту.

При приеме орлистата в дозе 120 мг 3 раза в сутки процент пациентов, которые достигли клинически значимой ($\geq 5\%$) потери веса за 1 год, варьируется от 35 до 73%. По данным мета анализа средняя потеря веса при приеме орлистата составляет 2,9 кг [83].

Прием орлистата в дозе 120 мг 3 раза в сутки снижает риск развития ССО и сопровождается улучшением показателей ОХ и ЛПНП, глюкозы, АД [84]. Данные исследования XENDOS (3305 пациентов, терапия орлистатом в течение 4 лет в дозе 120 мг 3 р/сутки) выявили потерю массы тела в течение 4 лет на 2,7 кг ($\approx 2,4\%$ от начальной массы тела) больше, чем в группе плацебо, и значительное снижение риска развития СД 2-го типа с 9,0% в группе плацебо до 6,2% [85]. Прием орлистата в дозе 60 мг 3 раза в сутки приводит к потере массы тела на 2,5 кг больше по сравнению с плацебо в течение 12 месяцев [86;87].

Побочные эффекты: размягчение стула, жировые выделения из ануса, диарея, снижение всасывания жирорастворимых витаминов, синдром мальабсорбции. Эти неблагоприятные последствия могут снизить комплаентность пациентов или привести к прекращению приема препарата. Побочные явления могут быть уменьшены путем совместного применения волокноно-содержащих БАД [88].

Сибутрамин. Препарат центрального действия, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Вследствие такого двойного эффекта достигается чувство насыщения и снижается количество потребляемой пищи, увеличивается расход энергии в

результате усиления термогенеза. Не может применяться более 1 года. После прекращения приема происходит быстрое восстановление массы тела [89]. Препарат эффективен в дозе 10–15 мг/сутки и малоэффективен в дозе 5 мг/сутки. По данным мета анализа среднее снижение веса на терапии сибутрамином составляет 4.2 кг [90]. Наибольшая эффективность наблюдается в течение первых 1–3 месяцев терапии с последующим ее снижением.

В исследовании STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) снижение веса в группе принимавших препарат в течение 2 лет составило в среднем 10,2 кг (против 4,5 кг в группе плацебо). Был выявлен достоверный антиатерогенный эффект сибутрамина: уровень ТГ снизился на 19%, а уровень ЛПВП повысился на 21% [91].

Согласно анализу данных 15355 пациентов, получающих сибутрамин в Великобритании, потеря веса составляла около 1,28 кг в месяц (1,26–1,30) за первые 4 месяца, затем эффективность снижалась. При дальнейшем наблюдении показано незначительное превышение исходной массы тела через три года после окончания приема препарата [89].

Побочные эффекты: может обуславливать повышение АД и ЧСС, возникновение аритмий, ксеростомию, анорексию, запор, головную боль. В первые дни приема часто наблюдаются бессонница и раздражительность, существует угроза остановки сердца.

Препарат запрещен к применению в Европе и США после опубликования результатов исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Morbidity/Mortality Outcomes Study in Overweight or Obese Subjects at Risk of a Cardiovascular Event), посвященного изучению связи между снижением массы тела при долгосрочной фармакотерапии ожирения сибутрамином и сердечно-сосудистыми исходами (сердечно-сосудистая смерть, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт). В исследование были включены 10 744 пациента старше 55 лет с высоким СС риском. Результаты исследования SCOUT показали, что длительная терапия сибутрамином у пожилых пациентов с избыточным весом и ожирением с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями приводила к повышению на 16% относительного риска развития несмертельного инфаркта миокарда и несмертельного инсульта, но не риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений или любой другой причины. При этом между группами лечения — основной и плацебо — не наблюдалось разницы в риске смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или смерти от других причин. Кроме этого, было выявлено повышение АД у пациентов, у которых не было снижения веса или оно было минимальным [92].

В России было проведено 2 исследования, изучавших эффективность сибутрамина у пациентов с ожирением («Весна» и «Примавера»). Эти исследования, включавшие более 100 000 пациентов, продемонстрировали эффективность и безопасность применения

сIBUTРАМИНА при его назначении целевой аудитории (т.е. пациентам, не имеющим противопоказаний) [93; 94].

Лираглутид — аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*, имеющий 97% гомологичности с человеческим ГПП-1, который связывается и активирует рецепторы ГПП-1 у человека. Лираглутид снижает массу тела и уменьшает жировую ткань при помощи механизмов, вызывающих уменьшение чувства голода и снижение расхода энергии. Он действует как гормон насыщения, снижая аппетит и объем потребляемой пищи

Препарат был первоначально разработан для терапии СД 2-го типа и зарегистрирован в РФ для терапии СД 2-го типа в дозе 0,6–1,8 мг/сут. Однако данные мета-анализов показали способность препарата снижать массу тела в среднем на 5,8 кг или 6% от исходной массы тела за год [95–98].

В клинической программе SCALE об изучении применения лекарственного средства лираглутид в дозе 3 мг при ожирении принял участие 3731 пациент. В нем использование препарата лираглутид позволило достичь значительно большего снижения веса, чем плацебо, при его применении в комбинации с диетой и физическими упражнениями в течение 56 недель лечения.

В ходе исследования у больных с исходной средней массой тела около 106 кг и индексом массы тела 37 кг/м² при применении лираглутида в дозе 3 мг и 1,8 мг масса тела снизилась на 6 и 5%, соответственно, а при применении плацебо — только на 2%. Количество пациентов, у которых масса тела снизилась как минимум на 5 и 10%, в группе лираглутида 3 мг составило 50 и 22%, в группе лираглутида 1,8 мг — 35 и 13%, а в группе плацебо — 13 и 4% соответственно. За 12 недель наблюдения после отмены лираглутида у больных выявлено незначительное повышение массы тела [95; 99–100].

Помимо этого, у пациентов с СД 2-го типа для лираглутида показана способность снижать риск основных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Эти результаты были получены в многоцентровом международном исследовании «Эффекты и действие лираглутида при диабете: изучение результатов в области сердечно-сосудистых конечных точек — Долгосрочное исследование» (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results — A Long Term Evaluation, акроним LEADER) [101]. Исследование было начато в 2010 г.; в его рамках в течение 5 лет наблюдались 9340 взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Участники были рандомизированы на группы, которые

наряду со стандартным лечением получали лираглутид или плацебо. Медиана продолжительности наблюдения составила 3,8 года.

Первичная конечная точка определялась как комбинация смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, первого нефатального инфаркта миокарда или первого нефатального инсульта. Для всех этих компонентов первичной конечной точки удалось достигнуть и критериев не меньшей эффективности, и критериев большей эффективности [102].

Так, число пациентов, у которых развились первичные исходы, соответствующие определению первичной конечной точки, было меньше в группе лираглутида (608 из 4668 пациентов [13,0%]), чем в группе плацебо (694 из 4672 пациентов [14,9%]) (отношение рисков 0,87; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,78–0,97; $P < 0,001$ для доказательства гипотезы о том, что лираглутид по крайней мере не уступает плацебо; $P = 0,01$ для доказательства преимущества). В группе лираглутида меньше пациентов умерло по причинам, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (219 пациентов [4,7%]), чем в группе плацебо (278 пациентов [6,0%]) (отношение рисков 0,78; 95% ДИ: 0,66–0,93; $P = 0,007$). Общая смертность в группе лираглутида (умер 381 пациент [8,2%]) была ниже, чем в группе плацебо (447 [9,6%]) (отношение рисков 0,85; 95% ДИ: 0,74–0,97; $P = 0,02$). Частота случаев инфаркта миокарда без смертельного исхода, инсульта без смертельного исхода и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в группе лираглутида была незначительно ниже, чем в группе плацебо. Профиль безопасности препарата вполне соответствовал более ранним исследованиям с лираглутидом.

Терапию лираглутидом при ожирении начинают с дозы 0,6 мг/сут в виде подкожных инъекций. Затем каждую неделю дозу увеличивают на 0,6 мг/сут до 3,0 мг/сут. При развитии побочных эффектов, например, тошноты, следует приостановить эскалацию дозы до их исчезновения [2].

Побочным эффектом препарата является развитие у части больных тошноты и рвоты на фоне приема, чаще в начале терапии. Кроме того, существуют данные о возможной связи приема препарата с развитием панкреатита [103; 104].

Противопоказанием для использования препарата является наличие у пациента в анамнезе или в настоящее время медуллярного рака ЩЖ, множественной эндокринной неоплазии второго типа МЭН синдрома 2-го типа [2].

Таким образом, алгоритм медикаментозного лечения ожирения можно представить следующим образом (Рис. 3) [79]:

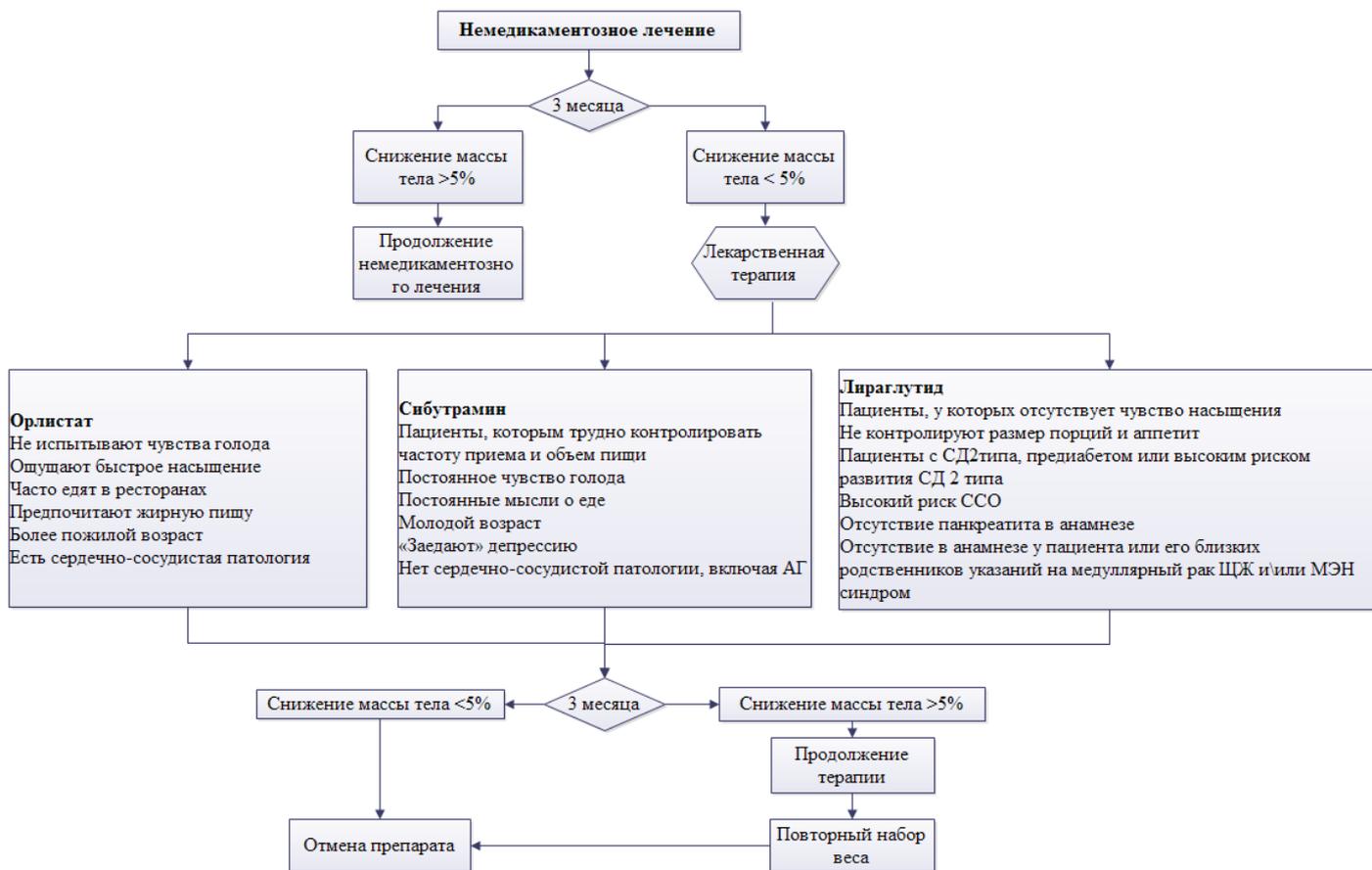


Рис. 3. Алгоритм медикаментозной терапии ожирения

Хирургическое лечение ожирения

Показания к хирургическому лечению

Хирургическое лечение может проводиться при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий (недостаточное снижение массы тела, повторный набор массы тела после лечения, недостаточная компенсация сопутствующей патологии) у лиц в возрасте 18–60 лет и [105–110]:

- ИМТ > 40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний);
- ИМТ > 35 кг/м² и наличие тяжелых заболеваний, на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела (ПА).

Наличие сопутствующих заболеваний не является противопоказанием к бариатрической хирургии. Однако состояние больного должно быть стабилизировано и он должен получать адекватное лечение до операции.

Сопутствующие заболевания, положительное влияние на которые было доказано после проведения хирургического лечения ожирения (Таблица 10):

- обструктивное апноэ сна;

- сахарный диабет 2-го типа;
- АГ;
- ХСН;
- периферические отеки;
- дыхательная недостаточность;
- бронхиальная астма;
- дислипидемия;
- ГЭРБ;
- псевдотуморозные состояния;
- операционный риск;
- тромбоэмболические состояния;
- остеоартроз;
- недержание мочи.

Существуют также доказательства улучшения качества жизни и репродуктивной функции после оперативного вмешательства, а также свидетельства того, что хирургическое лечение, проведенное по надлежащим показаниям, может существенно снизить риск макрососудистых осложнений (например, инфаркта миокарда), инсульта, ампутации, связанных с ожирением злокачественных опухолей и предрасположенность к инфекции, грыжам и варикозному расширению вен [111].

Кроме того, хирургическое лечение, помимо влияния на метаболические осложнения, связанные с ожирением, оказывает положительное воздействие на повышенное внутрибрюшное давление в условиях выраженного ожирения (ИМТ ≥ 50 кг/м²) [112].

Повышение внутрибрюшного давления при ожирении играет важную роль в развитии ассоциированных с ожирением осложнений (таких, как псевдотуморозные состояния ГМ, нарушения кровоснабжения нижних конечностей, язвы и дерматиты, тромбоз, ГЭРБ, ГПОД, гипертония, нефротический синдром) [113–115].

Таблица 10
Положительные эффекты от оперативного лечения [116]

Влияние на массу тела	
Потеря веса в течение 2–3 лет у пациентов с ИМТ до вмешательства ≥ 30 кг/м ²	20–35% от исходного веса IA 14–37% различий с показателями пациентов, не получивших оперативного лечения IA
Средняя потеря веса через 10 лет (большая часть доказательств получена для вертикальной гастропластики)	16% от исходного веса IB Набор веса до исходного в среднем у 7% пациентов IB
Влияние на ассоциированные с ожирением заболевания	

Пациенты с ИМТ до вмешательства ≥ 30 кг/м ² и с потерей веса 20–35%	↓ глюкозы плазмы натощак IA ↓ тощачовый инсулин IA ↓ риска развития СД 2-го типа IA ↓ АД (в дальнейшем тенденция к повышению АД до исходных цифр) ↓ потребности в гипотензивных препаратах ↓ ТГПВ ↓ отношения ТГ/ЛПВППВ ↑ ЛПВППВ
---	---

Противопоказания к хирургическому лечению ожирения [105; 117]:

- отсутствие достаточного периода (не менее 6 мес) адекватной терапии ожирения
- неспособность пациента соблюдать долгосрочные рекомендации по изменению образа жизни
- отсутствие способности пациента к самостоятельному уходу и/или недоступность ухода за пациентом со стороны родственников/социальных служб
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки
- беременность
- онкологические заболевания
- психические расстройства: тяжелые депрессии, психозы (в том числе хронические), злоупотребление психоактивными веществами (алкоголем, наркотическими и иными психотропными), некоторые виды расстройств личности (психопатий), нервная булимия.
- необратимые изменения со стороны жизненно важных органов (ХСН III-IV функциональных классов, печеночная, почечная недостаточность и др.).

Для периоперационного и последующего ведения больных необходимо участие следующих специалистов: эндокринолога, хирурга, анестезиолога, терапевта/кардиолога, диетолога, психиатра, социального работника, при необходимости — других специалистов [118; 119].

Предоперационное обследование пациента

В дополнение к обычным процедурам предоперационной оценки для абдоминальной хирургии пациенту может понадобиться также оценка следующих состояний (в зависимости от состояния пациента и вида хирургического вмешательства):

- синдрома апноэ сна и легочной функции,
- метаболических и эндокринных нарушений,

- гастрозофагеальных нарушений (*Helicobacter*),
- состава тела (денситометрическая оценка),
- плотности костной ткани,
- непрямой калориметрии.

Всем пациентам должно быть проведено кардиологическое обследование с целью оценки факторов риска ССЗ, риска оперативного вмешательства и оценки функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. Алгоритм обследования определяется индивидуально.

Рутинное кардиологическое обследование пациента с ожирением должно включать в себя:

- ЭКГ (исключить ишемические изменения, нарушения ритма, ЭКГ-признаки перенесенного инфаркта миокарда);
- доплер-эхокардиография с исследованием характеристик трансмитрального потока крови и оценкой локальной кинетики миокарда;
- холтеровское мониторирование ЭКГ (выявление клинически значимых нарушений ритма и проводимости, в том числе диагностически значимых пауз);
- при подозрении на ИБС — стресс-тест, при физической невозможности выполнения пациентом нагрузочной пробы показана фармакологическая стресс-эхокардиография с добутамином.

Предоперационная стратегия ведения пациента также должна включать в себя:

- оценку общего состояния здоровья и питания;
- объяснение пациенту диетических изменений, которые необходимы после лечения;
- оптимизация лечения сопутствующих заболеваний для снижения рисков хирургической процедуры;
- оценка мотивации пациента и готовности придерживаться рекомендаций в дальнейшем;
- полное информирование о преимуществах, последствиях и рисках, связанных с лечением, и необходимости соблюдения пожизненных рекомендаций по питанию и наблюдению после терапии, а также ограничениях потенциала хирургических вмешательств.

Эффективность хирургического лечения определяется:

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

Бариатрические операции могут выполняться как из традиционного хирургического доступа, так и с применением лапароскопической техники [105; 107; 117].

Используемые виды хирургических вмешательств приведены в таблице 11.

Таблица 11

Применяемые в настоящее время виды оперативных вмешательств при ожирении [120–122]

Принцип воздействия на массу тела	Оперативные вмешательства	Эффективность снижения веса	Особенности
Уменьшение всасывания питательных веществ (мальабсорбция)	Тонкокишечное шунтирование	●●●●●	В настоящее время не делается вследствие большого количества осложнений
	Билиопанкреатическое шунтирование	●●●●●	Применяется нечасто из-за довольно высокого уровня метаболических нарушений
Сужение просвета части желудка	Регулируемое кольцо желудка	●●●	Мировой стандарт
	Вертикальная гастропластика	●●	Применяется нечасто, не дает стабильного снижения веса
Сочетание обоих вышеуказанных механизмов (мальабсорбция + сужение просвета желудка)	Желудочное шунтирование	●●●●	Мировой стандарт
Уменьшение емкости желудка за счет введения в его просвет инородного тела	Внутрижелудочный баллон	●●	Амбулаторная процедура
Снижение аппетита	Установка электронного стимулятора на желудок	●	Экспериментальная работа, эффективность около 25% от массы тела за 3 года

Выбор оперативного вмешательства зависит от выраженности ожирения, сопутствующих заболеваний и пищевого поведения.

Несмотря на большое количество операций, направленных на снижение веса, мировым стандартом являются два вида операций — наложение регулируемого кольца и желудочное шунтирование.

Вертикальная гастропластика применяется значительно реже. Это объясняется принципиальным недостатком такой операции — низкой долговременной эффективностью и невозможностью регулировки диаметра сужения.

Билиопанкреатическое отведение обладает самым мощным эффектом в отношении веса, однако после него возникает слишком много отдаленных осложнений в системе обмена веществ, что также ограничивает его использование.

Операции, направленные на снижение аппетита (вживление электростимулятора желудка), в практической работе не используются, поскольку находятся на этапе научных исследований [105; 107; 117].

Послеоперационное наблюдение пациента должно быть долгосрочным и включать скрининг нарушений вследствие мальабсорбции, достигнутой при хирургическом лечении. Алгоритм послеоперационного наблюдения в зависимости от вида вмешательства представлен в [Приложение 12](#).

При наличии нарушений после оперативного лечения пациенты нуждаются в проведении заместительной терапии препаратами железа, кальция, показан приём поливитаминов. При наличии остеопороза (Т-критерий $-2,5$) может быть рекомендовано его лечение согласно рекомендациям.

Корректирующие операции — абдоминопластика, липосакция — возможны лишь после стабилизации массы тела.

Особенности анестезии при ожирении

Ожирение — важный фактор в оценке анестезиологического статуса пациента. Ожирение и связанные с ним нарушения создают анестезиологу многочисленные трудности, требуя тщательного планирования. В частности, СОАС и гиповентиляционный синдром всегда следует рассматривать в качестве факторов дополнительного риска у пациентов с ожирением, которым планируется хирургическое вмешательство [123].

Ожирение может способствовать осложнениям на всех этапах анестезии. Это состояние осложняет интубацию и ИВЛ из-за увеличения размера шеи и сужения просвета верхних дыхательных путей. Пациенты с СОАС и гиповентиляционным синдромом, кроме того, часто имеют несогласованную мышечную активность верхних дыхательных путей, что вызывает дополнительные проблемы в поддержании проходимости дыхательных путей [124]. Это усугубляется приемом седативных и обезболивающих препаратов, необходимых в ходе процедур, чьи дозы также затруднительно определить точно в связи с увеличением объема распределения [125;126].

Кроме этого, анестезиолог должен успешно интубировать пациента в течение меньшего времени, так как у пациентов с ожирением, как правило, быстрее происходит

снижение сатурации кислорода [127; 128]. Сниженные дыхательные объемы приводят к тому, что пациенты с ожирением исходно имеют худшую оксигенацию. Увеличение работы дыхания создает дополнительную нагрузку на уже нарушенную сердечную и легочную функции. Коморбидная патология, связанная с ожирением, еще более усложняет процесс анестезии. В частности, пациенты с СОАС и гиповентиляционным синдромом имеют более высокие риски системных и легочных заболеваний. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у таких пациентов может предрасполагать к регургитации и аспирационной пневмонии [127].

У пациентов с ожирением на ИВЛ в связи с изменением давления в грудной полости и неправильным положением диафрагмы повышается риск формирования ателектазов, которые в послеоперационном периоде сохраняются дольше. Это приводит к рецидивирующим гипоксемиям и послеоперационным легочным осложнениям [129; 130].

Анатомические ориентиры у таких пациентов менее выражены, что создает проблемы при установлении сосудистого доступа и катетеризации. Увеличение веса приводит к сложностям и даже невозможности правильного позиционирования при рентгенографии. Фармакокинетика анестетиков часто является труднопредсказуемой из-за большого количества жировой ткани. Тучные хирургические больные сталкиваются с более высокими рисками вмешательства и анестезии и часто требуют более длительного пребывания в стационаре. Это обуславливает увеличение затрат на таких пациентов. Помимо этого, они склонны к более частым послеоперационным сердечно-сосудистым и легочным осложнениям, включая пневмонию (ассоциированную с 30–46% риском смертности) и тромбоэмболии [129; 131].

Ожирение также создает проблемы во время экстубации и в ближайшем послеоперационном периоде. Все вышеперечисленные факторы усугубляются остаточными эффектами анестетиков и постэкстубационным отеком дыхательных путей. Таким образом, у послеоперационного больного может наблюдаться рецидивирующая обструкция верхних дыхательных путей и гипоксемия. Региональная анестезия, например спинальная или эпидуральная, может иметь преимущества у пациентов с ожирением, хотя также имеет ограничения. Риск неудачной блокады у пациентов с ожирением повышается в 1,6 раза [132]. Применение положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) у таких пациентов, кроме того, эффективно для профилактики ателектаза во время индукции и интраоперационно [129].

Во время послеоперационного восстановления применение высокого потока кислорода в положении сидя или на боку имеет основополагающее значение для пациентов с

ожирением для предотвращения обструкции дыхательных путей и формирования базальных ателектазов легких сразу после экстубации. Это особенно важно для пациентов с СОАС и гиповентиляционным синдромом [133].

Ожирение и ассоциированные заболевания

Ожирение и нарушения углеводного обмена

Нарушения углеводного обмена имеют место не менее, чем у половины пациентов с ожирением. При этом ежегодная конверсия нарушенной толерантности к глюкозе в сахарный диабет наблюдается у 5–10% пациентов и у 20–34% за 5 лет, а при сочетании гликемии натощак (>5 ммоль/л) и нарушенной толерантности к глюкозе — у 38–65%. Вероятность перехода нарушенной толерантности к глюкозе в сахарный диабет существенно выше у лиц с избыточной массой тела. Вероятность развития сахарного диабета 2-го типа определяется также длительностью ожирения и особенностями отложения жировой ткани в организме. Поэтому у пациентов с ожирением обязательно обследование на выявление нарушений углеводного обмена и СД 2-го типа (Таблица 12). Регулярный скрининг проводится с частотой не реже 1 раза в 3 года — при отрицательном результате, или чаще — по решению врача (в зависимости от результатов предыдущего обследования и количества факторов риска) [134].

Таблица 12

Диагностические критерии нарушений углеводного обмена и сахарного диабета (ВОЗ 1999–2013)

	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
НОРМА		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	< 5,6	< 6,1
	< 7,8	< 7,8
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ		
Натощак или	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 часа после ПГТТ или	≥ 11,1	≥ 11,1
Случайное определение	≥ 11,1	≥ 11,1
НАРУШЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ		
Натощак (если определяется) и через 2 часа после ПГТТ	< 6,1	< 7,0
	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
НАРУШЕННАЯ ГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ (если определяется)		
	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
	< 7,8	< 7,8

Помимо возраста старше 45 лет, дополнительными факторы риска развития СД 2-го

типа являются:

- наличие родственников первой степени родства с СД;
- малоподвижный образ жизни;
- женщины, родившие ребенка с весом более 4 кг, или имевшие гестационный СД;
- наличие артериальной гипертензии;
- уровень ЛПВП < 0,9 ммоль/л и/или уровень ТГ > 2,82 ммоль/л;
- синдром поликистозных яичников;
- НТГ или НГН в анамнезе;
- клинические проявления, связанные с инсулинорезистентностью (например, *acanthosis nigricans*).

Традиционно диагностику СД осуществляют по уровню глюкозы плазмы натощак, или при случайном измерении, или по результатам ПГТТ. ADA и ВОЗ приняли решение о возможности использования в качестве диагностического критерия СД уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) — интегрального показателя, отражающего средний уровень гликемии за предшествующие 90–120 дней (период жизни эритроцитов). С 2011 года использование HbA1c для диагностики СД одобрено и в Российской Федерации. Нормой является уровень HbA1c < 5,7%. Диагноз СД устанавливается при HbA1c \geq 6,5%. Уровень HbA1c 5,7–6,4% относится к группе повышенного риска СД. При данном уровне для подтверждения нарушений углеводного обмена требуется выполнение ПГТТ. Верификация диагноза СД требует наличия не менее двух исследований (или одного, выполненного дважды), результаты которых находятся в диабетическом диапазоне. Например, однократное исследование уровня HbA1c и однократное определение гликемии или двукратное исследование уровня HbA1c. Исключение составляют случаи гипергликемии с развитием очевидной симптоматики (полиурии, полидипсии, ацетонурии, потери массы тела), когда достаточно одного исследования.

Преимуществами использования HbA1c являются:

- удобство (не требует состояния натощак)
- большая стабильность
- меньшая вариабельность результатов в разные дни.

Необходимо учитывать возможность получения ложных результатов у пациентов с анемией и гемоглобинопатиями.

Выбор индивидуальных целей лечения и уровня гликемического контроля зависит от следующих факторов: возраста или ожидаемой продолжительности жизни (ОПж), тяжести осложнений и сопутствующей патологии (особенно сердечно-сосудистой), риска развития тяжелой гипогликемии

Алгоритм выбора индивидуальных целей терапии представлен в Таблице 13 [134].

Таблица 13

**Алгоритм выбора индивидуальных целей терапии по уровню HbA1c
(рекомендации РАЭ 2011, 2015)**

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%

Стратификация лечебной тактики и выбор сахароснижающей терапии: зависят от исходного уровня HbA1c:

- при исходном уровне HbA1c 6,5–7,5%, т.е. незначительно превышающем целевой, начинать лечение можно с монотерапии. При этом приоритет отдается средствам с минимальным риском гипогликемий. Препараты выбора: метформин, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 типа (иДПП-4)

- при исходном уровне HbA1c 7,6–9,0% рекомендуется начинать лечение сразу с комбинации 2 сахароснижающих препаратов (ССП) с разным механизмом действия. К наиболее рациональным комбинациям относится сочетание препарата, влияющего на инсулинорезистентность (базовый препарат — метформин) и средства, стимулирующего секрецию инсулина (секретагога — сульфонилмочевины (СМ)) или глинида, иДПП-4, аГПП-1, ингибитора SGLT-2.

- при исходном уровне HbA1c >9,0%, т.е. при выраженной глюкозотоксичности, сразу требуется назначение инсулинотерапии или, по крайней мере, комбинации инсулина с пероральными ССП. В некоторых случаях при отсутствии клинических симптомов декомпенсации (полиурии, жажды, потери массы тела) возможно в качестве попытки начать лечение с комбинации из 2 или 3 ССП. При этом основой такой комбинации должны стать средства с максимальным инсулинсекреторным действием, препараты сульфонилмочевины.

Оценка эффективности терапии также осуществляется посредством мониторинга уровня HbA1c (каждые 3 месяца). При неэффективности монотерапии назначается комбинация из 2 (максимально 3) препаратов, следующим этапом является инсулинотерапия. Безопасные темпы интенсификации лечения при недостижении целевого контроля гликемии на предшествующем этапе терапии — не позднее, чем через 6 месяцев [134; 135].

Сахароснижающие препараты

В настоящее время в России применяются 8 классов ССП [134] (Таблица 14). По своему механизму действия они подразделяются на 5 групп:

- 1) препараты, влияющие на инсулинорезистентность (бигуаниды и тиазолидиндионы),
- 2) средства, стимулирующие секрецию инсулина — секретогоги (препараты сульфонилмочевины и глиниды),
- 3) препараты, блокирующие всасывание глюкозы (акарбоза),
- 4) новые классы препаратов, действие которых основано на инкретиновом эффекте — агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (глифлозины) (иНГЛТ-2)
- 5) инсулины.

Таблица 14

Группы сахароснижающих препаратов и механизм их действия

Группы препаратов	Механизм действия
Препараты сульфонилмочевины (СМ)	• Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	• Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин)	• Снижение продукции глюкозы печенью • Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глитазоны) (ТЗД)	• Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани • Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы α -глюкозидазы	• Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида – 1 (аГПП-1)	• Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина • Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью • Замедление опорожнения желудка • Уменьшение потребления пищи • Снижение веса
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 типа (глиптины) (иДПП-4)	• Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина • Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона • Снижение продукции глюкозы печенью • Умеренное замедление опорожнения желудка
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (глифлозины) (иНГЛТ-2)	• Снижение реабсорбции глюкозы в почках • Снижение массы тела • Инсулиннезависимый механизм действия
Инсулины	• Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину

Сравнительные характеристики, влияющие на выбор сахароснижающих препаратов при ожирении, представлены в таблице 15.

Таблица 15

Сравнительные характеристики, влияющие на выбор сахароснижающих препаратов при ожирении [136]

Класс препаратов	ИМТ	АД	Дислипидемия	Риск гипогликемий
Ингибиторы α -гликозидаз	Нейтрально	Снижение	Нейтрально/ улучшение	Низкий
Ингибиторы ДПП-4 типа	Снижение/ нейтральное	Нейтрально	Улучшение	Низкий
Агонисты ГПП-1	Снижение	Снижение	Улучшение	Низкий
Инсулин	Прибавка	Нейтрально	Улучшение	Высокий
Меглитиниды	Прибавка	Нейтрально	Нейтрально	Средний
Метформин	Снижение/ Нейтральное	Нейтрально	Улучшение	Низкий
Ингибиторы SGLT2	Снижение	Улучшение	?	Низкий
ПСМ	Прибавка	Нейтрально	Нейтрально	Средний
ТЗД	Прибавка	Улучшение	Улучшение	Низкий

Поскольку у лиц с ожирением СД 2-го типа часто протекает с более выраженным поражением почек, необходимо тщательно оценивать риск СС осложнений у таких пациентов (Таблица 16) и выбирать препараты, обладающие низким риском гипогликемий и требующие минимальной коррекции при снижении почечной функции (Таблица 17).

Таблица 16

Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии [5]

Альбуминурия**		
A1	A2	A3
Оптимальная или незначительно повышенная	Высокая	Очень высокая
<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г	>300 мг/г >30 мг/ммоль

				3-30 мг/ммоль		
Категории СКФ (мл/мин/1,73м ²)	C1	Высокая или оптимальная	≥90	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60-89	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C3a	Умеренно снижена	45-59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3b	Существенно снижена	30-44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15-29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание: * — низкий риск — как в общей популяции, в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП; ** — альбуминурия — определяется как отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ – рассчитывается по формуле СКД-ЕРІ.

Таблица 17

Применение сахароснижающих препаратов при ХБП

Класс препаратов		ХБП 1	ХБП2	ХБП 3	ХБП 4	ХБП 5	Терминальная ХБП, диализ
Ингибиторы α-гликозидаз	Акарбоза				↓ дозы <50 мг		
Бигуаниды	Метформин				1,5 г–850мг/сут*	500 мг/сут**	Недостаточно данных
Ингибиторы ДПП-4 типа	Алоглиптин				↓ дозы до 12,5 мг/сут		
	Саксаглиптин				↓ дозы до 2,5 мг/1 раз в сут		
	Вилдаглиптин				↓ дозы до 50 мг/ 1 раз в сут		
	Ситаглиптин				↓ дозы до 50 мг/сут	↓ дозы до 25 мг/сут	
	Линаглиптин						
Агонисты ГПП-1	Эксенатид	↓ дозы до 5 мкг/1-2 р в сут					
	Лираглутид				Недостаточно данных		
	Ликсисенатид				Недостаточно данных		
	Дулаглутид				Недостаточно данных		
Инсулины							
Меглитиниды	Репаглинид				Недостаточно данных		
	Натеглинид				Старт с 60 мг/сут		
Ингибиторы SGLT2	Дапаглифлозин	↓ эффективности	Мониторинг	Недостаточно данных			
	Канаглифлозин	↓ эффективности		Мониторинг			
	Эмпаглифлозин	↓ эффективности		СКФ<45 мг/кг/1,72 м ² — отмена	Недостаточно данных		
ПСМ	Глипизид						

	Гликлазид	Старт с низких доз, титрация каждые 1-4 недели	
	Глибурид		
	Глимепирид	↓ дозы до 1 мг /сут	
	Гликвидон		
ТЗД	Пиоглитазон		
	Розиглитазон		

* — с осторожностью, тщательный мониторинг функции почек

Бигуаниды. Основными их свойствами являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса — метформин, так как было доказано, что он обладает минимальным риском развития лактатацидоза [137–140].

Метформин не оказывает влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. Это относится не только к больным СД, но и к пациентам с нормогликемией. Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии метформином уменьшает ГИ, способствует снижению массы тела, уровня АД и улучшению функции эндотелия сосудов у больных ожирением и АГ.

Наряду с действием метформина на углеводный обмен он оказывает и благоприятное влияние на липидный обмен. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину приводит к снижению продукции в печени ХС ЛПОНП, следствием чего является снижение уровня ТГ.

Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program) с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД типа 2 установили, что прием метформина снижал частоту развития СД типа 2 на 31% по сравнению с плацебо.

В исследовании UKPDS у больных СД 2 типа с ожирением на фоне лечения метформином было отмечено снижение смертности от всех причин на 36%, уменьшение частоты макрососудистых осложнений СД на 30%, в том числе риска развития инфаркта миокарда — на 39%, в сравнении с группой диетотерапии.

Среди побочных эффектов метформина, таких как диарея и другие диспепсические расстройства, самым опасным является развитие лактатацидоза, но при применении метформина риск развития лактатацидоза минимален — в 20 раз меньше по сравнению с другими бигуанидами, применяемыми ранее. Необходимо учитывать все противопоказания к назначению метформина. К ним относятся гипоксические состояния: сердечная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, анемии, требующие редуции дозы препарата.

Метформин принимают по 500–3000 мг с кратностью приема 1–3 раза в день под контролем глюкозы крови. Для минимизации побочных эффектов рекомендуется титрация дозы при старте с постепенным достижением целевой дозы (средний темп увеличения дозы – на 500 мг/неделю).

Препараты инкретинового ряда. Два новых класса сахароснижающих препаратов, основанных на эффекте инкретинов — гормонов ЖКТ (ГПП-1 и ГИП), стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Обладают комплексным механизмом действия [141]:

- стимуляция секреции инсулина (в норме за счет инкретинового эффекта обеспечивается до 70% постпрандиальной секреции инсулина)
- подавление секреции глюкагона
- замедление эвакуации пищи из желудка
- центральное действие, связанное с ускорением насыщения и уменьшением аппетита.

В экспериментальных моделях выявлено увеличение массы функционирующих β -клеток (это свойство препарата пока не подтверждено в клинических условиях). Действие этих препаратов строго глюкозозависимое, т.е. проявляется только при повышенном уровне глюкозы крови, при нормализации гликемии препараты не стимулируют секрецию инсулина и не подавляют секрецию глюкагона, поэтому риск развития гипогликемий на данной терапии очень низкий. Еще одно преимущество препаратов инкретинового ряда — снижение веса, что является очень важным преимуществом у пациентов с СД 2, в большинстве случаев имеющих избыточный вес или ожирение. Общие противопоказания связаны с крайне осторожным назначением у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе.

Ингибиторы ДПП-4 типа — ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин являются препаратами для перорального применения. Они ингибируют фермент, расщепляющий ГПП-1, тем самым повышая его уровень в крови до физиологических концентраций. В отношении снижения веса эффект менее выражен, чем у аГПП-1 [142]. Также, в отличие от аГПП-1, не влияют на моторику ЖКТ и не вызывают связанных с этим эффектом нежелательных явлений (тошноты, рвоты и т.д.).

Агонисты рецепторов ГПП-1 — лираглутид, ликсисенатид, эксенатид, дулаглутид являются инъекционными препаратами для подкожного введения. Они представляют собой генно-инженерные пептиды, гомологичные собственному ГПП-1. За счет фармакологической активации рецепторов ГПП-1, обладают более выраженным действием по сравнению с иДПП-4, проявляя все 4 эффекта нативного ГПП-1 [142]. Наиболее частые нежелательные эффекты — тошнота и рвота, непосредственно связаны с механизмом

действия, как правило, легкой или умеренной степени выраженности и могут быть существенно снижены за счет уменьшения объема порций пищи. Действие на вес характеризуется как умеренное снижение — в среднем на 2-3 кг, при длительном применении в клинических исследованиях среднее снижение веса составило 5,5 кг, однако у ряда пациентов достигается снижение веса до 10 кг и более [96]. Также на терапии аГПП-1 отмечается достоверное снижение ряда факторов сердечно-сосудистого риска уровня АД и атерогенных фракций липидов.

иДПП-4 и аГПП-1 могут применяться на любых этапах лечения СД 2-го типа, как в монотерапии, так и в комбинации с любыми ССП, в том числе с базальным инсулином (вилдаглиптин, саксаглиптин, лираглутид). При уровне HbA1c 6.5–7.5% позиционируются в качестве препаратов первого ряда выбора наряду с метформином. В случае если приоритетом является дополнительное снижение веса, предпочтение отдается аГПП-1.

Ингибиторы SGLT2 — дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, таблетированные препараты суточного действия. Снижают концентрацию глюкозы в крови за счет стимуляции ее выведения с мочой, нормализуют ее уровень в плазме крови, не вызывая гипогликемии. Они обеспечивают снижение уровня гемоглобина A1c у больных с СД2, которое в среднем составило 0,54–0,89 % [143], и снижение массы тела на 2–3 кг по сравнению с плацебо [144; 145]. В группе дапаглифлозина также наблюдалось снижение артериального давления (систолического на 2–5, диастолического на 1,5–3,0 мм рт. ст.), не приведшее к повышению частоты сердечных сокращений, и увеличение гематокрита (на 1–2 %), что связывают с его диуретическим эффектом [146]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME с применением эмпаглифлозина также было отмечено снижение артериального давления и более выраженное снижение уровня HbA1c и массы тела по сравнению с плацебо. Эмпаглифлозин продемонстрировал статистически значимое снижение (на 14%) риска трех основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: смертности от ССЗ, нефатального инфаркта или инсульта при назначении в дополнение к стандартной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий [147].

В настоящее время ингибиторы SGLT2 используются как препараты второго ряда для лечения больных СД2, для которых оказалась неэффективной терапия метформином, или для пациентов с его непереносимостью и в составе комбинированной терапии СД 2-го типа [134].

Тиазолидиндионы (ТЗД)

Механизм действия — снижение инсулинорезистентности и повышение транспорта глюкозы в ткани, однако посредством активации другого типа рецепторов — PPAR γ

(рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом), поэтому может применяться в сочетании с метформином [148]. Как и для метформина, характерно «мягкое» и плавное, но менее выраженное сахароснижающее действие (снижает HbA1c на 0.5–1.4%), а также мощный гиполипидемический эффект (снижает уровень триглицеридов и повышает уровень атерогенной (возможно, неатерогенной) фракции ЛПВП). В России, как и во всем мире, зарегистрировано 2 препарата этой группы — росиглитазон и пиоглитазон. Серьезным осложнением при применении данных препаратов, особенно у женщин в постменопаузе, является повышение риска остеопороза и переломов. Препараты могут рассматриваться в качестве старта терапии в случае непереносимости или противопоказаний к препаратам первого ряда выбора или в комбинации на последующих этапах, кроме комбинации с инсулином.

Секретагоги. Препараты сульфонилмочевины (СМ) — стимулируют секрецию инсулина. Представители — глибенкламид, глимепирид, гликлазид, глипизид, гликвидон. Этот класс ССП был разработан в 1950-х годах, однако до сих пор остается одним из наиболее часто применяемых, вследствие высокой сахароснижающей эффективности — снижают уровень HbA1c на 1,5–2,5% [149]. Применение СМ предпочтительно в интервале HbA1c 7.0-8.5%. Алгоритм Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (ADA/EASD) приравнивает назначение СМ в качестве второго этапа интенсификации терапии к назначению базального инсулина [150].

Терапия СМ традиционно ассоциируется с наиболее высоким риском гипогликемий и повышения массы тела среди пероральных ССП. Однако, пожалуй, ни одна группа ССП не обладает столь высокой вариабельностью побочных эффектов внутри класса [151].

Вследствие мощной стимуляции секреции инсулина и развития выраженной гиперинсулинемии, в том числе между приемами пищи, терапия глибенкламидом сопряжена с наиболее высоким риском гипогликемий, особенно в группах риска: пожилые, пациенты с ИБС и другой тяжелой сердечно-сосудистой патологией, автономной нейропатией (снижением или отсутствием распознавания гипогликемий), нарушением функции почек (при СКФ <60 мл/ мин/1,73 м² препарат абсолютно противопоказан) [152].

Ведущие рекомендации по лечению СД 2 в мире и России рекомендуют быть осторожными при назначении терапии глибенкламидом. В Алгоритме ADA/EASD препараты СМ рекомендуются в качестве терапии первого ряда выбора при интенсификации лечения СД 2 с поправкой: кроме глибенкламида. Согласно Консенсусу экспертов РАЭ при исходном уровне HbA1c 6,5–7,5% глибенкламид исключен из стартовых сахароснижающих средств даже из группы резерва. В целом при данных показателях HbA1c терапия СМ ограничивается группой резерва, при этом рекомендуется

назначение гликлазида МВ или глимепирида. Гликлазид МВ, глимепирид, гликвидон можно безопасно применять у пациентов с умеренным нарушением функции почек (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м²).

Меглитиниды. Представители — репаглинид и натеглинид. Стимулируют β -клетки, но действуют на рецепторы, отличные от сульфонилмочевинных. Достаточно выраженное, но короткое (3–4 ч) сахароснижающее действие — кратность приема соответствует количеству приемов пищи. Практически не влияют на гликемию натощак. Уступают по эффективности метформину и СМ — снижают уровень HbA_{1c} на 0,5–1,5% [153]. Спектр побочных эффектов и место в алгоритме терапии аналогичны СМ, однако, частота использования этих препаратов в нашей стране традиционно низкая.

Препараты, блокирующие всасывание глюкозы

Акарбоза — представитель класса ингибиторов альфа-глюкозидаз. Является одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и ИР. Механизм действия акарбозы — обратимая блокада альфа-глюкозидаз (глюкомилазы, сахаразы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина.

Исследование STOP-NIDDM наглядно продемонстрировало высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД типа 2 у больных с НТГ [154]. Главным итогом исследования STOP-NIDDM явилось то, что у больных, находившихся на активном лечении акарбозой, относительный риск развития СД типа 2 был на 36% меньше, чем в группе плацебо. Относительный риск развития новых случаев АГ на фоне активного лечения снизился на 34%, инфаркта миокарда — на 91%, а любого зафиксированного сердечно-сосудистого события — на 49%. Результаты Российского исследования АПРЕЛЬ продемонстрировали, что акарбоза позитивно воздействует на основные факторы сердечно-сосудистого риска — избыточную массу тела, постпрандиальную гипергликемию и АГ [155].

Обычно первые 10–15 дней акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в день непосредственно перед или во время еды, затем дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в день с учетом переносимости. Подобная тактика назначения акарбозы позволяет предотвратить или уменьшить желудочно-кишечные симптомы, такие как метеоризм и диарея. При расстройствах кишечника, вызванных приемом препарата, необходимо строго соблюдать диету с ограничением углеводов и уменьшить его дозу. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением

всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Акарбозу не следует назначать лицам моложе 18 лет, при беременности и лактации.

Инсулинотерапия

Назначение инсулина у пациентов с СД 2-го типа является наиболее эффективным методом интенсификации терапии и достижения целевых показателей гликемии. Абсолютным показанием для назначения инсулинотерапии является развитие кетоацидоза как клинического проявления выраженной декомпенсации углеводного обмена. Перевод на инсулинотерапию может быть временным — при окончании острого фактора, повлекшего декомпенсацию, и устранения явлений глюкозотоксичности, возможно возвращение к терапии пероральными ССП при условии сохранения целевых параметров углеводного обмена.

Показания для перевода на инсулинотерапию:

- кетоацидоз
- у лиц с впервые выявленным СД 2-го типа — при уровне HbA1c > 9 % и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации (жажды, полиурии, потери веса и т.д.)
- у лиц с анамнезом СД 2-го типа — при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других сахароснижающих препаратов
- при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов
- при необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных и обострении хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена. Следует учитывать, что перевод на инсулинотерапию сам по себе не является гарантией достижения целевой гликемии.

Сахарный диабет 1-го типа и избыточный вес

Проблема лишнего веса характерна для некоторых девочек периода полового созревания. Причина этого кроется в конституциональной предрасположенности, передании и нарушении обменных процессов по типу юношеского диспитуитаризма, усиливающих на фоне липогенетического эффекта эстрогенов. При СД склонность к ожирению поддерживается ятрогенным влиянием гиперинсулинизма, индуцирующим полифагию. Избыток веса и вторичное повышение холестерина приводят к повышенному риску сосудистых осложнений.

При склонности к ожирению необходимо снижать калораж питания, но при этом доза инсулина должна быть достаточной для компенсации углеводного обмена. Для

уменьшения процессов всасывания в кишечнике у отдельных больных используются препараты из группы кишечных альфа-гликозидаз в индивидуально переносимых дозах.

Ожирение и артериальная гипертензия

При ожирении частота АГ прямо коррелирует с увеличением ИМТ. АГ, высокое нормальное АД и «гипертония белого халата» с высокой частотой встречаются при ожирении и часто ассоциированы с увеличением окружности талии и инсулинорезистентностью. По данным Framingham study прибавка в весе на 1 кг способствует повышению АД на 1 мм рт.ст. [156]

Особенностями АГ при ожирении являются гиперактивация РААС и САС, наличие воспаления, обусловленного продукцией адипоцитами провоспалительных адипокинов, склонность к задержке натрия на фоне увеличения его потребления, связанная с гиперсимпатикотонией и лептинорезистентностью, раннее и выраженное поражение органов-мишеней (сердце, почки, сосуды). В связи с тем, что активация РААС и воспаление тесно связаны с количеством и размером адипоцитов, предпочтение отдается антигипертензивным препаратам с высокой липофильностью, которые могут уменьшить продукцию атерогенных факторов.

При выборе антигипертензивных препаратов у пациентов с ожирением необходимо учитывать их влияние на вес пациентов при длительном лечении. С этих позиций блокаторы РААС являются наиболее предпочтительными. Бета-блокаторы (за исключением небиволола) обладают антилипидным эффектом и уменьшают термогенез, что приводит к увеличению веса.

Сочетание АГ с метаболическими нарушениями увеличивает общий риск, поэтому рекомендовано назначать антигипертензивные препараты всем пациентам с АД > 140/90 мм рт.ст. Так как при ожирении существенно повышен риск «предиабета», предпочтительными являются блокаторы РААС и антагонисты кальция, поскольку они не ухудшают и даже могут улучшать чувствительность к инсулину. Бета-блокаторы (кроме небиволола и карведилола) и ГХТЗ следует считать лишь дополнительными препаратами и назначать их преимущественно в малых дозах. При использовании диуретиков необходимо исключить появление гипокалиемии, поскольку она ухудшает толерантность к глюкозе [157].

Блокаторы РААС

Исследование ONTARGET (средний ИМТ пациентов, включенных в исследование,

— 28,1 кг/м²) показало отсутствие статистически значимых различий по положительному влиянию на частоту основных сердечных конечных точек, инсультов и по общей смертности между ИАПФ (рамиприл) и БРА (телмизартан) у пациентов старше 55 лет и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [158]. Рамиприл так же продемонстрировал свое положительное влияние на сердечно-сосудистые осложнения в исследовании HOPE (средний ИМТ пациентов, включенных в исследование — 28,1 кг/м²) [159] и тенденцию к снижению частоты развития СД и замедлению по времени его развития по сравнению с группой плацебо в исследовании DREAM (средний ИМТ пациентов, включенных в исследование, — 31 кг/м²) [160].

ИАПФ и БРА по данным метаанализов занимают лидирующие позиции в уменьшении гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (ТИМ), улучшении эластичности крупных сосудов и снижении риска развития сахарного диабета.

К хорошо известным дополнительным свойствам ИАПФ и БРА относится только им присущий эффект снижения протеинурии, а также улучшение исходов при хронической сердечной недостаточности.

Блокаторы РААС также положительно влияют на инсулинорезистентность, иммунное воспаление, протромбогенный статус и фиброз.

Ингибиторы АПФ

ИАПФ снижают активность РААС как в плазме, так и в тканях, замедляют деградацию брадикинина. Достоинством препаратов этой группы является отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмены. В крупных многоцентровых исследованиях SOLVD, HOPE выявлено достоверное снижение числа новых случаев СД и его осложнений, частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных (MICRO-HOPE, EUCLID, BRILLIANT) [161–164].

Ангиопротективный эффект ИАПФ обусловлен улучшением функции эндотелия сосудистой стенки, антипролиферативным, противовоспалительным и антиатерогенным действием. В крупных клинических исследованиях (PHYLLIS, SECURE) установлено, что терапия ИАПФ уменьшает толщину комплекса интима-медиа сонной артерии у пациентов с бессимптомным или манифестированным атеросклерозом [165–166].

Имеются данные о том, что липофильные ИАПФ (периндоприл, рамиприл) у пациентов с ожирением демонстрируют более выраженный противовоспалительный и органопротективный эффекты.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II

БРА (антагонисты рецепторов ангиотензина II, сартаны) снижают активность РААС,

но при этом не замедляют деградацию брадикинина. Отличительной чертой БРА является наилучший среди всех антигипертензивных препаратов профиль переносимости и самый высокий уровень приверженности пациентов к лечению при их применении.

Выраженное снижение риска развития СД 2-го типа при терапии сартанами установлено в многочисленных исследованиях (LIFE, VALUE, CHARM, NAVIGATOR). Мета анализ указывает на то, что благодаря взаимодействию с PPAR γ -рецепторами телмизартан в наибольшей степени улучшает инсулинорезистентность и воспаление [167; 168].

БРА обладают выраженным кардио- и ангиопротективным действием — уменьшают ГЛЖ (LIFE), толщину комплекса интима-медиа сонных артерий и объем крупных атеросклеротических бляшек (MORE).

БРА увеличивают продолжительность периода удержания синусового ритма при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, уменьшают степень микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии, замедляют прогрессирование сердечной и почечной недостаточности. Для лозартана доказана возможность снижения уровня мочевой кислоты.

Антагонисты кальция

Данные нескольких мета анализов позволяют предполагать, что эти препараты могут быть более эффективны для профилактики инсульта, и менее эффективными, чем диуретики, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ в профилактике развития сердечной недостаточности [169]. В нескольких контролируемых исследованиях антагонисты кальция продемонстрировали более высокую эффективность, чем бета-блокаторы, в отношении замедления прогрессирования атеросклероза сонных артерий и уменьшения гипертрофии левого желудочка [170].

Бета-блокаторы

Бета-блокаторы (за исключением бета-блокаторов с вазодилатирующими свойствами) имеют больше побочных эффектов и хуже, чем ингибиторы РААС и антагонисты кальция уменьшают ГЛЖ, ТИМ, аортальную жесткость и ремоделирование мелких артерий. Меньшая эффективность бета-блокаторов в профилактике инсульта может быть связана с их меньшей способностью снижать центральное САД и пульсовое давление.

Бета-блокаторы не повышают, а даже снижают риск обострений и смертность при хронической обструктивной болезни легких, которая часто сопутствует ожирению у пациентов без ХСН.

Диуретики

Многочисленные исследования (ALLHAT, INSIGHT, ALPINE, ASCOT, PHYLLIS, CROSS, MEDICA, VALMARC) установили, что тиазидные диуретики вызывают повышение уровня глюкозы крови, мочевой кислоты, холестерина, ухудшение гломерулярной фильтрации, усиление инсулинорезистентности и воспаления, активацию САС.

В исследовании Treatment in Obese Patients with Hypertension (TROPHY) при сравнении ИАПФ и тиазидного диуретика у 232 пациентов с ожирением и АГ (ИМТ 28 — 40 кг/м² у мужчин и 27 — 40 кг/м² у женщин, ДАД 90–109 мм рт.ст.) на протяжении 12 недель лечения выявлено, что в группе лизиноприла (10 мг/сут.) снижение диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. отмечено у 57% респондеров, в то время как на низкой дозе ГХТ (12,5 мг/сут.) их было 29%. Даже при увеличении дозы ГХТ3 до 50 мг/сутки достичь целевого ДАД удалось только у 46% респондеров. Оба препарата не оказали существенного влияния на уровни инсулина или липидный профиль, однако уровень глюкозы плазмы через 12 недель различался в группах лизиноприла (сократился на 0,21 ммоль/л) и гидрохлортиазида (прирост 0,31 ммоль/л). На дозе лизиноприла 10 мг/сутки было 57% респондеров и 29% респондеров на дозе ГХТ3 12,5 мг/сутки [171].

В исследовании Candesartan Role on Obesity and on Sympathetic System (CROSSstudy) у 127 пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) и АГ при сравнении БРА и тиазидного диуретика было выявлено достоверное снижение мышечной нервной симпатической активности в группе кандезартана, но не в группе ГХТ3. Также повышение чувствительности к инсулину имело место в группе кандезартана и снижение в группе ГХТ3 [172].

Кроме этого, для ГХТ3 характерны меньшая антигипертензивная эффективность и приверженность к лечению, слабая кардио-, ангио- и нефропротекция [173].

Петлевые диуретики (фуросемид) также могут вызывать нарушение толерантности к глюкозе, глюкозурию.

Для лечения АГ у больных с ожирением предпочтение отдается метаболически более нейтральным диуретикам — индапамиду и хлорталидону. Особенностью индапамида является то, что он обладает двойным действием — устраняет избыточное содержание натрия в сосудистой стенке и незначительно увеличивает диурез на фоне вазодилатирующего эффекта, обусловленного блокадой каналов кальциевого тока и влиянием на синтез простагландинов. Российское исследование МИНОТАВР продемонстрировало, что индапамид-ретард эффективно снижает АД, не вызывая гипокалиемии и оказывает положительное влияние на углеводный, липидный и пуриновый обмена у пациентов с избыточной массой тела [174].

Агонисты имидазолиновых рецепторов

Моксонидин является агонистом I₂-имидазолиновых рецепторов вентролатерального отдела продолговатого мозга, что обуславливает снижение активности симпатической нервной системы (СНС) и АД. Высокая гипотензивная эффективность моксонидина в виде монотерапии и в составе комбинированной антигипертензивной терапии у больных АГ с избыточным весом и СД 2 была продемонстрирована в исследованиях SAMUS и MERSY [175]. При этом отмечалось достоверное снижение ИМТ пациентов на 1 кг/м², улучшение показателей углеводного и липидного обмена, уменьшение инсулино- и лептинорезистентности. В исследовании АЛМАЗ моксонидин при сравнении с метформином у пациентов с избыточной массой тела оказался более эффективным в достижении контроля АД, уменьшении инсулинорезистентности при сопоставимом положительном влиянии на вес и показатели липидного обмена [176].

Моксонидин уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка, улучшает диастолическую функцию сердца, когнитивные функции мозга, снижает МАУ.

Альфа-адреноблокаторы

Альфа-адреноблокаторы (доксазозин, празозин) применяют в лечении АГ у пациентов с ожирением, как правило, в составе комбинированной терапии. Они улучшают углеводный и липидный обмен, чувствительность тканей к инсулину, почечную гемодинамику. Доказан выраженный положительный эффект этого класса препаратов на размеры и клиническую симптоматику гипертрофии предстательной железы.

Ввиду того, что альфа-адреноблокаторы могут вызывать постуральную гипотензию, их с осторожностью применяют у пациентов с диабетической нейропатией.

Комбинированная антигипертензивная терапия

Среди большого числа РКИ по антигипертензивной терапии только в трех систематически применялась конкретная комбинация из двух препаратов хотя бы в одной из групп. В исследовании ADVANCE (ИМТ 28 кг/м²) сравнивали комбинацию ингибитора АПФ и диуретика с плацебо на фоне ранее уже проводимой антигипертензивной терапии. В исследовании FEVER (ИМТ >27 кг/м²) сравнивали комбинацию антагониста кальция и диуретика с монотерапией диуретиком (плюс плацебо). В исследовании ACCOMPLISH (ИМТ 31 кг/м²) сравнивали один и тот же ингибитор АПФ в комбинации либо с диуретиком, либо с антагонистом кальция. Во всех остальных работах лечение в каждой группе начинали с монотерапии, а затем части больных назначали дополнительную терапию (один и более препаратов). За исключением блокатора рецепторов ангиотензина и антагониста кальция (никогда систематически не использовавшихся в исследовании с конечными точками), все комбинации применялись как минимум в одной группе активной терапии в

плацебо-контролируемых исследованиях. При этом в группе активной комбинированной терапии были продемонстрированы существенные преимущества, но без значимых различий в эффективности между ними. Исключением являются исследования ASCOT-BPLA (ИМТ 28.7 кг/м²) и LIFE (ИМТ 28 кг/м²), где большая часть пациентов получала либо комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина и диуретик, либо комбинацию антагониста кальция с ингибитором АПФ [177; 178]. Обе эти комбинации превосходили комбинацию бета-блокатора с диуретиком по снижению числа сердечно-сосудистых событий. Следует признать, что на фоне применения комбинации бета-блокатора и диуретика, по-видимому, чаще, чем на других комбинациях, регистрируются новые случаи впервые выявленного диабета у предрасположенных к нему лиц [179]. В то же время в исследовании ADVANCE [180] комбинация ИАПФ периндоприла и диуретика индапамида приводила к снижению сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа. В исследованиях ACCOMPLISH (ИМТ 31 кг/м²) [181] и STAR (ИМТ 33.8 кг/м²) [182] с прямым сравнением двух комбинаций у всех пациентов было выявлено значимое превосходство комбинации ингибиторов АПФ с антагонистами кальция (соответственно амлодипином и верапамиллом) перед их комбинациями с тиазидным диуретиком, при том, что АД в двух группах терапии не различалось.

Для уменьшения инсулинорезистентности, снижения веса и лучшего контроля АД в составе комбинированной терапии может использоваться моксонидин [183].

Алгоритм антигипертензивной терапии при ожирении и принцип выбора препаратов комбинации представлен на Рисунке 4.

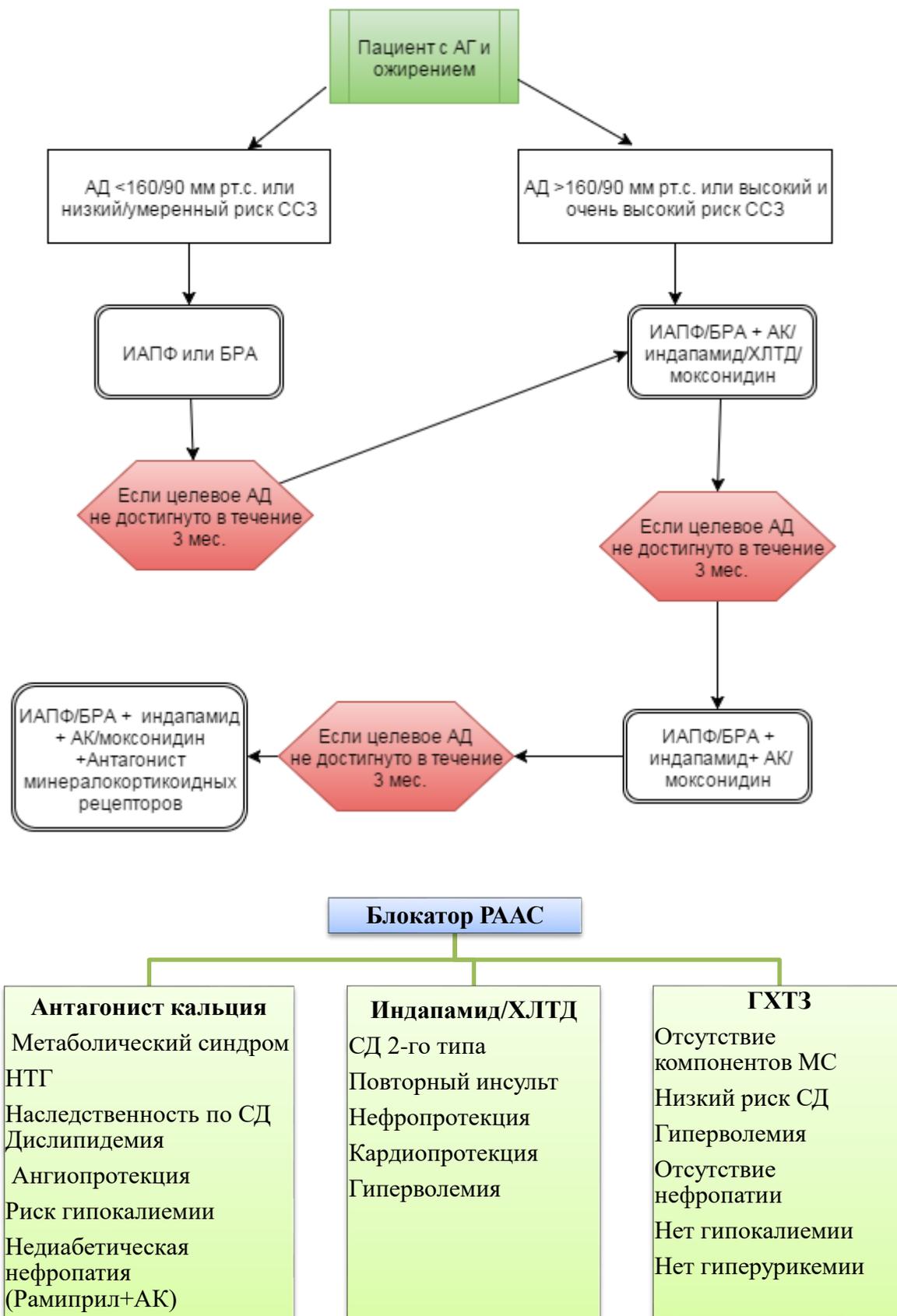


Рис. 4. Алгоритм антигипертензивной терапии при ожирении

Ожирение и дислипидемии

Эпидемиологические данные о распространенности дислипидемии у больных с ожирением ограничены и могут быть косвенно получены из наблюдательных и кросс-секционных исследований (WHO MONICA и HAPPIE), согласно которым абдоминальное ожирение имело место у 59% мужчин и 79% женщин с дислипидемией. При ожирении значительно чаще встречаются гипертриглицеридемия и снижение ЛПВП [184; 185].

Метаанализы применения статинов выявили наличие у них дозозависимого от степени снижения уровня ЛПНП уменьшения сердечно-сосудистой смертности — снижение уровня ЛПНП на каждые 1,0 ммоль/л ассоциируется с 20–25-процентным снижением сердечно-сосудистой смертности и нефатального ИМ [186].

Доказано также, что достижение целевого уровня триглицеридов может снизить сердечно-сосудистую смертность у пациентов с высоким уровнем триглицеридов и низким ЛПВП. Установлено, что уровень триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л является фактором повышенного сердечно-сосудистого риска, но положительный эффект от снижения триглицеридов ниже 1,7 ммоль/л не подтвержден данными доказательной медицины. Безусловно, гипертриглицеридемия является самостоятельным независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности, но ее влияние все же меньше, чем у гиперхолестеринемии [187]. При этом наиболее значимое повышение сердечно-сосудистого риска имеет место при умеренной, а не тяжелой гипертриглицеридемии (>10 ммоль/л), которая является важным фактором риска развития панкреатита.

Низкий уровень ЛПВП является независимым фактором риска повышения сердечно-сосудистой смертности [188]. Особенно неблагоприятно сочетание низкого уровня ЛПВП и гиперхолестеринемии, при котором значительно повышен риск ИБС [189].

Сочетание повышения триглицеридов и снижения ЛПВП наиболее часто встречается при абдоминальном ожирении, инсулинорезистентности, сахарном диабете 2-го типа и гиподинамии. Уровень ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин может расцениваться как как фактор риска, однако роль снижения ЛПВП в повышении риска сердечно-сосудистой смертности требует дополнительных доказательств [190]. Роль модификации образа жизни (отказ от курения, увеличение физической активности) играет не меньшую роль, чем лекарственное лечение, в нормализации уровня ЛПВП.

Снижение ЛПНП до уровня $<2,5$ ммоль/л является наиболее распространенной целью гиполипидемической терапии при первичной профилактике у пациентов, когда тактика лечения зависит от степени сердечно-сосудистого риска. При вторичной профилактике, особенно у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, может быть оправданным снижение ЛПНП до уровня $<1,8$ ммоль/л или на 50% от исходного уровня, так как это сопровождается дополнительным уменьшением

повторных сердечно-сосудистых событий [191].

Эффект от гиполипидемической терапии зависит от исходного уровня сердечно-сосудистого риска: чем он исходно выше, тем больше выражен эффект его абсолютного снижения.

Таблица 18

Стратегии снижения уровня ЛПНП в зависимости от величины сердечно-сосудистого риска

Общий СС риск (SCORE), %	ЛПНП				
	<1,8 ммоль/л	1,8 до <2,5 ммоль/л	2,5 до <4,0 ммоль/л	4,0 до <4,9 ммоль/л	>4,9 ммоль/л
<1	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии при отсутствии контроля
Уровень доказательности	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1<5	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии при отсутствии контроля	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии при отсутствии контроля	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии при отсутствии контроля
Уровень доказательности	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 <10, или высокий риск	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии при	Модификация образа жизни и медикаментозная терапия в большинстве случаев	Модификация образа жизни и медикаментозная терапия	Модификация образа жизни и медикаментозная терапия

		отсутствии контроля			
Уровень доказательности	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 или очень высокий риск	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии при отсутствии контроля	Модификация образа жизни и медикаментозная терапия			
Уровень доказательности	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

Статины (Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы). Терапия статинами сопровождается достоверным уменьшением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, смертельного и несмертельного инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, периферического атеросклероза. Статины остаются единственным классом гиполипидемических препаратов, который, по данным проспективных контролируемых исследований, снижает риск инсультов.

Снижая ЛПНП, статины уменьшают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а при снижении ЛПНП на 50% замедляют прогрессирование и способствуют регрессу коронарного атеросклероза [192–194]. Статины способствуют умеренному снижению уровня триглицеридов и, по данным мета анализа, снижают риск панкреатита [195]. Они являются препаратами выбора при гиперхолестеринемии и комбинированной гиперлипидемии. В соответствии с имеющимися рекомендациями по дислипидемиям уровень ХС ЛПНП — основная цель для терапии и у больных очень высокого и высокого риска назначение статина показано в максимально рекомендуемой или максимально переносимой дозе для достижения целевых уровней ХС ЛПНП [196]. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6% («правило шести»). Эффективность разных статинов в отношении снижения уровня ХС ЛПНП не одинакова. Согласно имеющимся данным 5 мг розувастатина эквивалентны 10 мг аторвастатина, 20 мг симвастатина, 40 мг лова- и правастатина и 80 мг флувастатина [197].

Розувастатин в большей степени, чем другие статины, повышает уровень ЛПВП,

снижает уровень СРБ и не взаимодействует с цитохромом P450 [198].

Осложнения со стороны печени на терапии статинами встречаются крайне редко, и поэтому биохимический мониторинг ферментов АСТ/АЛТ у больных на подобранной дозе препарата не требуется. Определение прямого билирубина для выявления дисфункции печени считается более патогномичным, чем определение АСТ/АЛТ. Если активность АСТ/АЛТ ≤ 3 верхних пределов нормы, лечение статином продолжается; при активности АСТ/АЛТ > 3 верхних пределов нормы, необходимо повторить анализ. Если установлена четкая причинно-следственная связь с лечением статином, препарат отменяется и пациент переводится на альтернативную липидснижающую терапию (эзетимиб, фибраты или никотиновая кислота). Пациенты с хроническими болезнями печени, алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени могут получать лечение статинами [199].

Миалгии, миопатии на терапии статинами встречаются несколько чаще, чем бессимптомное повышение трансаминаз. К предикторам миопатий и рабдомиолиза относят: пожилой возраст, женский пол, почечную/печеночную недостаточность, гипотиреозидизм, полипрагмазию. Мышечные проблемы бывают несколько чаще у лиц, принимающих статины с более высокой биодоступностью, липофильные статины, которые катаболизируются через изоформы цитохрома P450 [200].

Особая осторожность необходима, если у пациента на фоне лечения статинами развивается острая инфекция с необходимостью приема антибиотиков (особенно макролидных), получена тяжелая травма с большим поражением мышц, необходима полостная операция, либо если есть эндокринные или электролитные нарушения.

Перед назначением статинов необходимо взять анализ крови на липиды, АСТ, АЛТ, креатининфосфокиназу (КФК). Через 4–8 недель лечения следует оценить их переносимость и безопасность (повторный анализ крови на липиды, АСТ, АЛТ). При титровании дозы прежде всего надо ориентироваться на переносимость и безопасность лечения и только потом пытаться достичь целевых уровней липидов.

Статины противопоказаны при заболеваниях печени в активной фазе, гиперферментемии любой этиологии (повышении активности АСТ и АЛТ более трех верхних пределов нормы). Статины абсолютно противопоказаны беременным, кормящим женщинам и женщинам репродуктивного возраста, которые не используют адекватные методы контрацепции.

Фибраты

Фибраты используются для снижения триглицеридов и повышения уровня ЛПВП, в том числе в виде монотерапии. Фибраты являются единственными применяющимися в реальной клинической практике препаратами, повышающими уровень апоБелков

«хорошего холестерина» апо А-I и апо А-II [201]. Фибраты существенно снижают выраженность постпрандиальной дислипидемии [202].

Помимо гиполипидемического эффекта они активируют гормональные нуклеарные альфа-PPARα рецепторы, вследствие чего обладают многочисленными положительными плейотропными эффектами (снижение уровня мочевой кислоты, СРБ), включая положительное влияние на течение ретинопатии, нефропатии, полинейропатии и поражение сосудов нижних конечностей у больных с СД 2-го типа [203]. Из класса фибратов наиболее хорошо изучен фенофибрат у больных с СД 2-го типа в исследованиях DAIS, FIELD, ACCORD. Кроме этого, фенофибрат обладает наилучшей переносимостью и безопасностью применения, в том числе при поражении почек [204]. Фибраты могут потенцировать действие гипогликемических средств и антикоагулянтов.

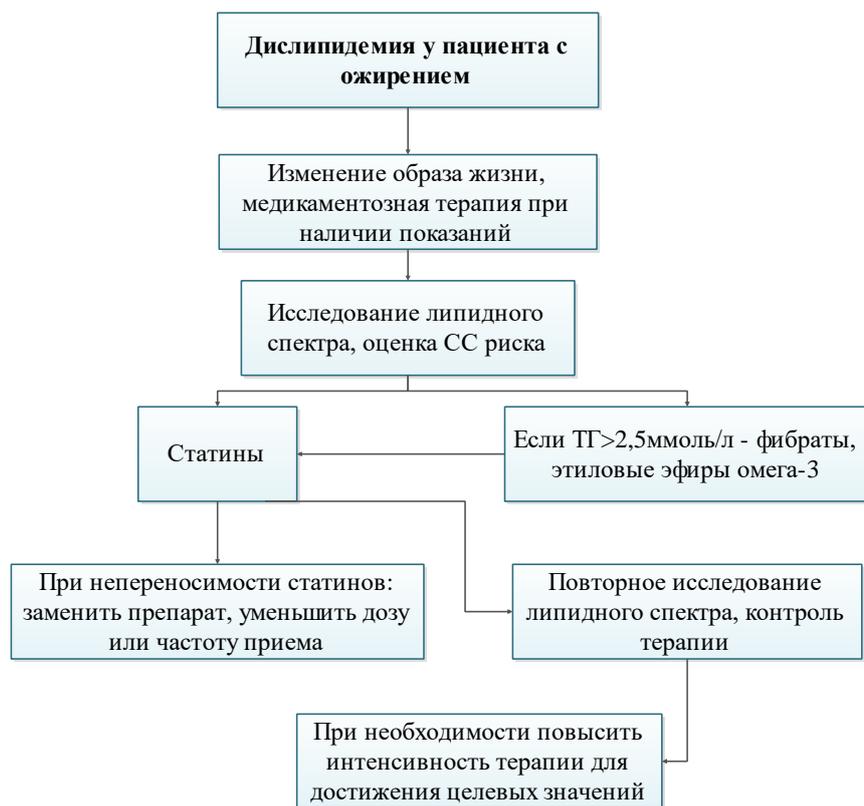
Селективные ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб)

Обычно не используются для монотерапии, а применяются в комбинации со статинами, если на последних при использовании в максимально переносимых дозах не достигнут целевой уровень ЛПНП или по каким-либо причинам статины не могут применяться [205].

Профиль неблагоприятных событий в группе пациентов, получавших эзетимиб сходен с таковым в группе плацебо [206].

Комбинированная гиполипидемическая терапия

Комбинация фибратов со статинами обычно хорошо переносится и способствует не только снижению триглицеридов, повышению ЛПВП, но и дополнительному снижению ЛПНП на фоне статинов. При решении вопроса о комбинированной терапии со статинами рекомендуется сочетание фенофибрата с розува-, аторва-, флува- и симвастатином. Фибраты рекомендуется принимать утром, а статины вечером для снижения риска развития миопатии.



Липидные параметры	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	≤5,5	≤5,0	≤4,5	≤4,0
ХС ЛНП*	≤3,5	≤3,0	≤2,5	≤1,8
ХС ЛВП**	муж.>1.0 жен.>1.2	муж.>1.0 жен.>1.2	муж.>1.0 жен.>1.2	муж.>1.0 жен.>1.2
ТГ	≤1.7	<1.7	<1.7	<1.7

Если показатели не соответствуют целевым

Оценить комплаентность пациента

Повысить интенсивность мероприятий по коррекции образа жизни, оценить компенсацию нарушений углеводного обмена и АГ

Рассмотреть необходимость интенсификации терапии

Для ↓ ЛПНП: увеличить статин, добавить эзетимиб и/или колестирамин или ниацин
 Для ↓ ТГ: увеличить статин и/или добавить этиловые эфиры омега-3 и/или фибраты и/или ниацин
 Для ↓ Апо-В ЛПНП частиц: увеличить статин, добавить эзетимиб и/или колестирамин или ниацин

Рис. 5. Алгоритм гиполипидемической терапии при ожирении

Ожирение и ишемическая болезнь сердца

Ожирение является независимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе и таких форм ее проявления, как стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная сердечная смерть [206–209]. Установлено, что наличие ожирения в молодом возрасте ускоряет развитие атеросклероза коронарных артерий, а высокие значения отношения талия–бедро тесно коррелирует с уровнем кальция в коронарных артериях [210; 211]. Следует подчеркнуть, что отношение талия–бедро выступает в роли более мощного предиктора развития ИМ, чем ИМТ [212], а абдоминальное ожирение является независимым предиктором смерти от всех причин у пациентов с острым ИМ, даже при исключении влияния таких факторов, как артериальная гипертония и сахарный диабет [213]. Высокие значения отношения талия–бедро также ассоциируются с неблагоприятными исходами у больных с ИМ без подъема сегмента ST, особенно у женщин, которым было выполнено чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [214]. Ожирение часто встречается у пациентов с ИБС, а взаимосвязь между ИМТ и смертностью больных может носить U-образный характер: наиболее высокая летальность наблюдается при значениях ИМТ, равных $<20 \text{ кг/м}^2$ и $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ [215].

Диагностика и стратификация риска, а также ведение пациентов ИБС, страдающих ожирением, имеет свои особенности. Смещение сердца в силу поднятия диафрагмы в положении лежа у больных с ожирением, увеличение расстояния между сердцем и электродами из-за подкожного и эпикардального жира могут оказывать влияние на параметры электрокардиограммы (ЭКГ). У пациентов с ожирением возрастает частота сердечных сокращений (ЧСС), увеличивается отклонение электрической оси сердца влево и чаще встречаются ложноположительные признаки нижнего ИМ, депрессия сегмента STи дисперсия комплекса QRS [216;217]. Считается, что при ожирении модифицированный Корнелльский критерий со значениями зубца R в отведении aVL и зубца S в отведении V₃ ≥ 35 мм у мужчин и ≥ 25 мм у женщин может рассматриваться как более специфический по сравнению с критерием Соколова–Лайона [218; 219].

Низкое качество эхокардиографических изображений нередко встречается у пациентов с ожирением. По данным метаанализа 22 исследований, включивших 5486 больных с ожирением, эхокардиографическое исследование выявляет гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) в 56% случаев (от 20 до 85%), при этом чаще фиксируется эксцентрический тип ГЛЖ [220]. У пациентов с ожирением часто наблюдается нарушение диастолической функции [221], а наличие эпикардального жира может создавать трудности при его дифференциации с перикардальным выпотом [222].

Выполнение стандартного стресс-теста у пациентов с ожирением и ИБС может быть ограничено изменениями ЭКГ, создающими трудности для интерпретации, дисфункцией легких, диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), а также ортопедическими факторами. Многие больные с ожирением не могут достичь субмаксимальной ЧСС на нагрузке. Стандартные протоколы Брюса и Рампа позволяют получить достоверные результаты у большинства больных, прекративших выполнение теста из-за усталости, боли в ногах или одышки [223]. Для выявления ишемии миокарда может быть полезна стресс-эхокардиография, которая рассматривается как валидная методика для пациентов с ожирением, несмотря на более высокую потребность в контрасте и иногда — необходимость получения чрезпищеводного изображения [224]. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭКТ) обладает высокой чувствительностью и специфичностью в определении ишемии и жизнеспособности миокарда. Основными ограничениями метода являются его недостаточная доступность, радиационная нагрузка и высокая стоимость. Нормальные изображения перфузии миокарда по данным ПЭКТ ассоциируются с очень низкой частотой смерти по сердечной причине у всех категорий больных с ожирением [225].

Возрастающее число больных ИБС, страдающих ожирением, которым показана коронарная ангиография, потребовало увеличения значений максимального веса пациентов для ангиографических столов до 220 кг. При выполнении коронарной ангиографии предпочтительно использовать чрезкожный лучевой доступ, поскольку он характеризуется меньшей частотой сосудистых осложнений, особенно кровотечений и более короткой продолжительностью пребывания в стационаре. Этот доступ особенно полезен для больных с ожирением, у которых ограничена возможность длительно находиться в горизонтальном положении. Эффективность лучевого доступа может быть повышена при выполнении процедуры под ультразвуковым контролем артерии [226]. При использовании чрезкожного бедренного доступа у пациентов с ожирением после завершения исследования следует рассмотреть использование сшивающих устройств [227].

Выполнение ЧКВ у больных ИБС и ожирением в период их пребывания в госпитале характеризуется более высокой частотой развития смертельных исходов и других неблагоприятных событий. По данным двух регистров, включивших в общей сложности 310903 пациента, подвергнутых ЧКВ, наличие тяжелого ожирения ассоциируется с более высоким уровнем смертности, более частым развитием контраст-индуцированной нефропатии, нефропатии, требующей выполнения гемодиализа, а также сосудистых осложнений (преимущественно при чрезкожном бедренном доступе) [228; 229]. В свою

очередь, частота кровотечений у этих больных остается на прежнем уровне или даже встречается реже [215; 229].

Долгосрочное наблюдение за больными ИБС и ожирением, которым было выполнено ЧКВ, подтвердило значение «парадокса ожирения» для этой категории пациентов. Достоверно более низкий риск смерти после процедур ЧКВ был отмечен у больных ИБС с ИМТ 25–30 кг/м² и ≥ 30 кг/м² по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ, равный 18.5–25 кг/м² [230; 231]. Следует подчеркнуть, что более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий после выполнения ЧКВ чаще наблюдается у больных с низким ИМТ [232].

Выбор стента для больных ИБС и ожирением, по возможности, должен быть сделан с пользу стентов с лекарственным покрытием. По данным анализа исследования TAXUS-IV имплантация голометаллических стентов пациентам с ожирением по сравнению с больными с нормальной массой тела ассоциируется с достоверно более высоким риском развития рестенозов и таких сердечно-сосудистых событий, как смерть по сердечной причине, ИМ и реваскуляризация целевого сосуда из-за развития ишемии миокарда [233].

При назначении двойной антитромбоцитарной терапии необходимо учитывать, что у больных с ожирением повышена активность тромбоцитов, а также снижена чувствительность к физиологическим и фармакологическим антиагрегационным агентам [234; 235]. По данным M.Pankert и соавт. [236], у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и ИМТ ≥ 30 кг/м², находящихся на терапии клопидогрелом или прасугрелом, через 1 месяц после ЧКВ и стентирования активность тромбоцитов была достоверно выше, чем у больных с нормальной массой тела. Вместе с тем повышенная активность тромбоцитов не оказывала влияния на частоту развития тромбозов стентов. В свою очередь подавление активности тромбоцитов тикагрелором не зависело от массы тела, а снижение риска смерти по сердечно-сосудистой причине, ИМ или инсультов было одинаковым у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² и ≤ 30 кг/м² [237; 238].

В случаях показаний к коронарному шунтированию у больных ИБС и ожирением следует обсудить возможность выполнения оперативного вмешательства на работающем сердце, имеются данные о более низкой госпитальной смертности по сравнению с использованием искусственного кровообращения [239]. По-видимому, взаимосвязь ИМТ и смертности в периоперационном периоде носит U-образный характер [240], а данные по влиянию ожирения на долгосрочную выживаемость больных ИБС после коронарного шунтирования продолжают оставаться противоречивыми [230; 241]. Среди основных осложнений, наблюдаемых у больных ИБС и ожирением после коронарного шунтирования, следует выделить почечную и дыхательную недостаточность, фибрилляцию предсердий и

раневую инфекцию грудины [242]. Вместе с тем у пациентов с ожирением, подвергнутых коронарному шунтированию в периоперационном периоде, не возрастает риск цереброваскулярных событий, ИМ и кровотечений [243].

Ожирение и сердечная недостаточность

Ожирение является независимым фактором риска сердечной недостаточности (СН) [244–247]. Показано, что по мере роста ИМТ на каждый 1 кг/м² риск развития СН повышается на 7% у женщин и на 5% у мужчин [244]. При этом не только тяжесть, но и длительность ожирения повышают вероятность возникновения СН [245]. Установлено, что помимо ИМТ, другие параметры, отражающие тяжесть ожирения, такие как окружность талии, отношения талия–бедро и талия–рост, тесно коррелируют с риском госпитализаций и смерти по поводу СН [246]. Повышение риска развития СН у больных с ожирением, по-видимому, определяется совокупностью механизмов, в том числе более высокой вероятностью развития артериальной гипертензии, сахарного диабета, которые являются самостоятельными факторами риска СН, повышением риска ИМ, ремоделированием левого желудочка (ЛЖ), нейрогуморальной активацией и повышенным оксидативным стрессом [248; 249]. Ожирение вызывает значительные изменения структурных и функциональных характеристик сердца, которые могут рассматриваться в качестве предшественников дисфункции ЛЖ и СН. К ним следует отнести гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ), расширение левого предсердия и правого желудочка, а также нарушение диастолической функции ЛЖ [249–251]. У большинства пациентов с ожирением сохранена систолическая функция ЛЖ, причем при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний фракция выброса ЛЖ продолжает оставаться нормальной даже при тяжелом ожирении. С другой стороны, распространенность диастолической дисфункции прогрессирует по мере роста тяжести ожирения [252]. В ряде исследований было показано, что при ожирении снижается уровень натрийуретического пептида [253; 254], что может вести к потере определяемой пептидом вазодилатации, меньшему противодействию активации ренин-ангиотензиновой системы и меньшей способности к натрийурезу.

У больных с СН ожирение может встречаться достаточно часто, до 32–49% [255; 256]. При этом большую часть из них составляют пациенты с СН и сохраненной с фракцией выброса ЛЖ [257]. Примечательно, что наличие ожирения уже при установленном диагнозе СН ассоциируется с более низкой частотой смертельных исходов [258–261], став одним из ярких проявлений «парадокса ожирения», наблюдаемого и при других хронических заболеваниях. Дальнейшая детализация роли «парадокса ожирения» в различных популяциях больных с СН подтвердила его значение для пожилых пациентов с острой декомпенсацией СН (без сахарного диабета, с фракцией выброса ЛЖ < 50% и недавним

началом СН) [261] и больных с неишемической этиологией СН [262]. Возможно, более высокая выживаемость, наблюдаемая у больных с СН и ожирением, связана с тем, что дополнительная жировая ткань обеспечивает большую защиту против катаболических изменений, приводящих к сердечной кахексии, которая ассоциируется с плохим прогнозом у данной категории пациентов.

Несмотря на очевидные преимущества снижения массы тела в профилактике СН, отсутствуют доказательства того, что снижение веса будет целесообразным для больных с СН и ожирением. Хотя этот вопрос может быть рассмотрен у больных с выраженным ожирением (ИМТ 35–45 кг/м²) для контроля симптомов и повышения толерантности к физическим нагрузкам. Следует подчеркнуть, что пока отсутствуют клинические исследования по изучению эффективности и безопасности снижения массы тела у пациентов с СН и ожирением с помощью диеты, физических нагрузок или бариатрической хирургии.

Заболевания, связанные с нарушением обмена половых гормонов

Менопаузальное ожирение возникает с наступлением менопаузы и проявляется быстрой прибавкой массы тела с формированием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии и/или артериальной гипертензии.

В период менопаузы в первую очередь снижается концентрация эстрадиола. Многочисленные международные исследования показали, что эстрогены оказывают влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, вызывая: снижение ЧСС, вазодилатацию, снижение активности ренина плазмы крови и ангиотензина II примерно на треть, снижение концентрации инсулина, уменьшение выброса адреналина, снижение чувствительности β адренорецепторов. Снижение протективного действия эстрогенов — не единственная причина поражения сердечно-сосудистой системы в менопаузе. Вслед за гипоэстрогенией у многих пациенток развивается менопаузальный метаболический синдром. По данным Answell В. J., 2003 метаболический сердечно-сосудистый синдром встречается у 35–49% женщин в постменопаузе (NHANES III), и частота этого синдрома неуклонно увеличивается [263]. Менопаузальный метаболический синдром характеризуется быстрой прибавкой массы тела за короткое время (6–8 месяцев) и развитием абдоминального ожирения после наступления менопаузы.

Абдоминальное ожирение и дефицит половых гормонов ведут к снижению уровня ГСПГ, что способствует увеличению содержания свободных андрогенов в кровотоке, которые сами по себе могут снижать холестерин ЛПВП и вызывать инсулинорезистентность, гиперинсулинемию и андройдное распределение жира [264]. При ожирении и инсулинорезистентности часто выявляется активация факторов

провоспалительной реакции (ФНО α , ИЛ-6, ИАП-1 и др.), что ведет к эндотелиальной дисфункции, оксидативному стрессу, воспалительному каскаду цитокинов, способствуя возникновению атеросклеротических изменений [265].

Общая стратегия поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни, включает менопаузальную гормонотерапию (МГТ) [266]. МГТ включает большой спектр гормональных препаратов для перорального и парентерального введения в различных дозах с учетом данных личного и семейного анамнеза, мотивации женщин, результатов соответствующих исследований и здоровья женщины [267].

В настоящее время рекомендуется придерживаться так называемой временной гипотезы: начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет, при длительности постменопаузы менее 10 лет [268].

Ожирение и СПКЯ

Доля женщин с избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) 25–30 кг/м²) или ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) среди пациенток с СПКЯ варьирует в различных странах. Например, в Великобритании у 90% женщин с СПКЯ ИМТ > 25 кг/м², тогда как в Китае только 20% пациенток имеют избыточную массу тела или ожирение. Высокая доля больных ожирением наблюдается в США (61%) и Австралии (76%) [269]. У большинства женщин с СПКЯ время начала формирования ожирения относится к препубертатному и пубертатному периоду.

Появление избыточной массы тела в эти возрастные периоды считается независимым фактором риска СПКЯ [270]. Согласно современным представлениям, у женщин с СПКЯ чаще развивается ожирение абдоминального типа («яблоко»), поэтому для сбора данных о нарушениях метаболизма используют измерение окружности талии. СПКЯ в сочетании с абдоминальным ожирением приводит к развитию инсулинорезистентности. У 60% женщин с СПКЯ и избыточной массой тела выявляются базальная гиперинсулинемия и стойкий гиперинсулинизм после стимуляции глюкозой, а у 20% — НТГ. Гиперсекреция инсулина стимулирует выработку андрогенов тека-клетками яичников, андрогены нарушают нормальное развитие фолликулов, приводя к множественной атрезии. Кроме того, инсулин подавляет апоптоз, в результате чего атрезирующиеся фолликулы, которые в иных условиях погибли бы, получают возможность длительно функционировать. Избыток инсулина усиливает выброс ЛГ в ответ на стимуляцию гипофиза гонадолиберинном и увеличивает биологическую активность андрогенов посредством снижения синтеза в печени ГСПГ [271].

При СПКЯ осложнения представляют еще более серьезную проблему, поскольку инсулинорезистентность у таких пациенток более выражена. Взаимосвязь ожирения и гиперандрогении, выявляемая как клинически (гирсутизм), так и лабораторно (повышение уровня тестостерона), опосредована инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Также повышение концентрации лептина при ожирении нарушает ритмичность выделения гонадолиберина. ИМТ более 30 кг/м² ассоциируется с повышением частоты гирсутизма, гипертестостеронемии, нарушений менструального цикла и бесплодием.

В 2012 г. в Амстердаме решением консенсуса рабочей группы Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (European Society for Human Reproduction and Embryology — ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine — ASRM) по вопросам здоровья женщин с СПКЯ было рекомендовано проводить систематический скрининг на выявление нарушенной толерантности к глюкозе при наличии: СПКЯ; ИМТ > 30 кг/м²; и/или черного акантоза; и/или наличия родственников с СД 2-го типа; и/или гестационного сахарного диабета в анамнезе больной.

Ожирение, андрогенный дефицит и эректильная дисфункция

Важной особенностью ожирения у мужчин является его тесная взаимосвязь с уровнем половых стероидов и возрастным андрогенным дефицитом. Доказана роль андрогенного дефицита в развитии и прогрессировании ожирения у мужчин, а также к андрогенному дефициту может приводить и само абдоминальное ожирение [272]. В исследовании TROMSO при обследовании 1548 мужчин в возрасте 25–84 лет была обнаружена обратная корреляция с поправкой на возраст между окружностью талии и уровнем общего и свободного тестостерона ($r = -0,34$; $p < 0,001$), причем у всех мужчин, у которых окружность талии превышала 102 см, уровень тестостерона был ниже нормальных значений [273].

Накоплены и другие данные о связи андрогенного дефицита с развитием висцерального ожирения и инсулинорезистентности, а также положительных эффектах гормональной заместительной терапии при этих заболеваниях [274]. Отрицательная взаимосвязь между ОТ, являющейся индикатором висцерального ожирения, и уровнем тестостерона, была выявлена во всех возрастных группах [273].

Существует убедительное эпидемиологическое свидетельство того, что низкий уровень тестостерона является независимым фактором риска развития ожирения [275; 276].

Однако чаще андрогенный дефицит развивается в качестве «вторичного» процесса на фоне возникшего ранее алиментарного ожирения, которое приводит к изменению метаболизма половых гормонов. Увеличение жировой ткани ведет к повышению

количества ароматазы, фермента, участвующего в превращении андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены (эстрадиол и эстрон соответственно), которые подавляют продукцию ЛГ гипофизом и выработку тестостерона [277]. При этом продемонстрирована нормализация уровня тестостерона при снижении веса у больных с ожирением [278].

Ожирение и связанный с ним гиперинсулинизм подавляют синтез СССГ и уровень циркулирующего тестостерона [279; 280]. Кроме того, гиперинсулинизм влияет на сперматогенез в тестикулах [281]. Инсулин оказывает непосредственное подавляющее действие на стероидогенез в яичках [282]. Определенный вклад в поддержание андрогенного дефицита при ожирении вносит повышение концентрации гормона жировой ткани — лептина. Поскольку рецепторы к лептину имеются и в тестикулах, включая тестостеронсекретирующие клетки Лейдига, можно предположить, что повышение его концентрации при ожирении способствует снижению секреторной функции тестикул. Известно, что у мужчин с низким уровнем тестостерона и ожирением отмечается повышенный уровень лептина, а назначение препаратов тестостерона приводит к его снижению [283]. Таким образом, есть основания полагать, что ожирение является важным фактором в снижении уровня циркулирующего тестостерона, в том числе у мужчин в возрасте до 40 лет [284].

В том случае, когда ожирение развивается в возрасте старше 30–35 лет, в развитие дефицита тестостерона также вносит свой вклад параллельное развитие возрастного андрогенного дефицита [285].

Представляется вполне вероятным, что перечисленные факторы оказывают взаиморегулирующее влияние в организме. Следовательно, ведущее значение в патогенетической терапии мужчин с ожирением и андрогенным дефицитом должно быть отведено уменьшению количества жировой ткани.

Но в том случае, когда уменьшением ожирения у мужчин устранить андрогенный дефицит не удастся, или андрогенный дефицит является первичным/возрастным, назначают заместительную терапию препаратами тестостерона [286; 287].

Андрогены стимулируют липолиз в адипоцитах путем повышения экспрессии адренорецепторов, аденилатциклазы, протеинкиназы А и гормонозависимой липазы. Активация липолиза ведет к уменьшению жировых включений в адипоцитах [288].

Многочисленные исследования показали, что заместительная терапия препаратами тестостерона безопасна, хорошо переносится и достоверно улучшает метаболический профиль пациентов с ожирением [289–296]. В настоящее время как в России, так и за рубежом проведен мета анализ результатов более чем 10-летнего опыта назначения андрогенной заместительной терапии у мужчин различных возрастных категорий. Анализ

данных показывает, что назначение тестостерона значительно улучшает такие показатели, как окружность талии, объем висцеральной жировой массы, ИР [297–299].

Другой актуальной проблемой, возникающей вследствие формирования андрогенного дефицита и ожирения, является эректильная дисфункция (ЭД) [300]. В структуре половых нарушений на долю ожирения приходится более 30% случаев. Эректильная дисфункция — типичное осложнение ожирения, которое наряду с другими более хорошо изученными осложнениями (атеросклероз, артериальная гипертония и др.) приводит к значительному ухудшению качества жизни пациента.

Эректильная дисфункция определена как продолжительная (по крайней мере, в течение 6 месяцев) неспособность мужчины достигать эрекции и поддерживать ее на достаточном для удовлетворительной сексуальной активности уровне. По данным Massachusetts Male Aging Study, распространенность эректильной дисфункции у мужчин в возрастной группе от 40 до 70 лет составила 52%. При анализе данных, полученных в этом исследовании, эректильная дисфункция развивалась параллельно развитию абдоминального ожирения у пациентов.

Объединяющим эти заболевания механизмом может являться эндотелиальная дисфункция, так как последняя способна поражать различные составляющие сосудистой системы полового члена. Висцеральное ожирение приводит к активации процессов воспаления и, таким образом, к дисфункции эндотелия, снижению уровня тестостерона в плазме, что способствует развитию гипогонадизма и повышает риск появления сосудистой патологии. В свою очередь дисфункция эндотелия и дефицит андрогенов приводят к развитию ЭД [301].

У мужчин с ожирением отмечается более тяжелая степень ЭД по сравнению с пациентами, имеющими нормальный вес. Риск развития ЭД коррелирует с наличием ожирения [300].

Таким образом, ЭД является типичным осложнением ожирения, для лечения которого необходим комплексный подход. В любом случае основной компонент терапии должен быть максимально направлен на устранение главного патогенетического фактора — ожирения [302]. Связь между изменением образа жизни, снижением массы тела и улучшением половой функции у мужчин, страдающих ожирением и ЭД, установлена [303].

Так, у всех пациентов, достигших снижения веса на 15% и более, была отмечена удовлетворительная эрекция, достаточная для интроитуса и адекватных по продолжительности фрикций, а также усиление интенсивности оргазма, что приводит к отказу от применения иФДЭ5, которые ранее они принимали для нормализации эрекции.

При неэффективности мероприятий по модификации образа жизни пациентам показано назначение иФДЭ5 по требованию, а также в постоянном режиме. Прием иФДЭ5 в постоянном режиме позволяет достичь не только нормализации половой функции, но и положительно воздействует на эндотелиальную функцию [304].

Ожирение и обструктивное апноэ сна

Ассоциация между ожирением, обструктивным апноэ сна и АГ хорошо известна [305]. На сегодняшний день существует клиническое определение «обструктивного апноэ сна», достигнутое путём консенсуса специалистов в области пульмонологии, кардиологии, медицины сна [308].

Обструктивное апноэ сна (ОАС) – гетерогенное парасомническое (возникающее во сне) заболевание, характеризующееся глоточными коллапсами и дыхательными паузами более 10 сек. с сохранёнными дыхательными усилиями, частыми ночными десатурациями (падениями насыщения артериальной крови кислородом), наличием характерных дневных проявлений (избыточная сонливость, артериальная гипертензия, сердечные аритмии, инсулин резистентность, метаболические нарушения) варьирующих во времени и интенсивности в зависимости от тяжести заболевания.

Современные представления об этиологии ОАС связаны с причинами развития глоточных коллапсов в период сна как у здоровых лиц, так и у пациентов с ожирением, инсулин резистентностью, метаболическими нарушениями, сердечно-сосудистыми и лёгочными заболеваниями (рис.1). Тяжесть заболевания описывается суммарным числом событий узоности (гипопноэ) и окклюзии (апноэ) глотки к 1 часу регистрации сна (индекс апноэ-гипопноэ = ИАГ). Индекс ИАГ свыше 5 соб/час соответствует началу болезни. ИАГ от 5 до 15 соб/час соответствует лёгкому течению заболевания, ИАГ от 15 до 30 соб/час – среднетяжёлому течению, а ИАГ свыше 30 соб/час – тяжёлому течению заболевания.

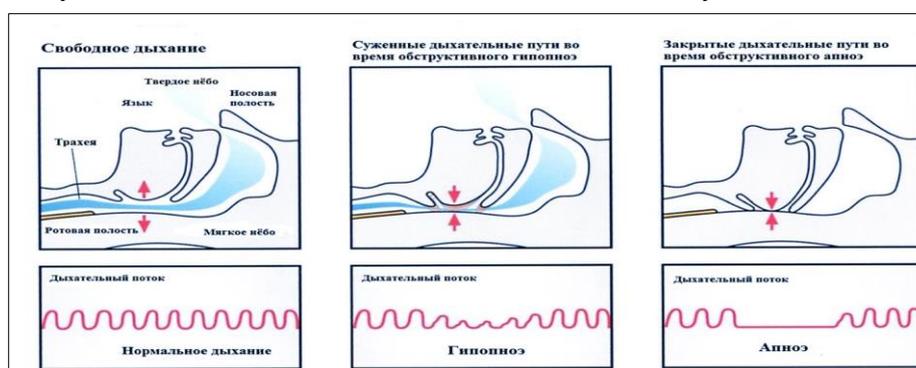


Рис.1. Механизм развития апноэ-гипопноэ в период сна при снижении мышечного тонуса ротоглотки в период сна (адаптировано из Bradley T.D., 2003)

Ожирение и ночная гиповентиляция формируют у пациентов ОАС устойчивую интермиттирующую гипоксемию и хроническую ночную гипоксию. Они являются пусковым механизмом нарушения основного обмена и метаболических расстройств. Интермиттирующая гипоксемия и хроническая ночная гипоксия является пусковым механизмом нарушения основного обмена и метаболических расстройств у пациентов ОАС. Публикации последних лет сообщают, что индекс десатурации обратно пропорционален расходу энергии во сне и в период бодрствования. Пост алиментарный термогенез (тепло, которое вырабатывает организм для обеспечения работы всех своих систем) у больных с избыточной массой тела достоверно ниже, чем у пациентов нормальной массой тела. Это обусловлено изменением активности симпатической нервной системы и нарушением чувствительности β -адренорецепторов к катехоламинам. Изменения в процессе термогенеза у пациентов ОАС вызывает резкое увеличение их массы тела, создаёт серьёзные проблемы коррекции веса тела. Обнаружена независимая связь между расходом энергии в покое и выраженностью явлений обструктивного апноэ сна. Так, при увеличении тяжести ОАС происходит нарастание дыхательного коэффициента, что приводит к парадоксальному окислению углеводов вместо жиров, а также активирует так называемые «стресс-системы». Данные механизмы признаются ведущими в развитии ожирения и инсулин резистентности у пациентов ОАС в период сна [309]. Для поддержания баланса свободных радикалов в организме работает антиоксидантная система, в которую входят ураты, глутатион, убихинон, тиоредоксин, некоторые белки (ферритин, трансферрин, церулоплазмин, лактоферрин). При возникновении дисбаланса между реактивными формами кислорода (ROS) и антиоксидантной системой возникает окислительный стресс. Интермиттирующая гипоксемия и ночная гипоксия, сопровождающая пациентов ОАС, приводит к значительной активации НАДФН-оксидаз, что способствует окислительному повреждению и усилению воспалительного ответа [310].

Систематическая ночная гипоксия способствует развитию и поддержанию «воспаления жировой ткани» у пациентов ОАС. В результате воспалительной реакции активируются с-Jun-N-терминальная киназа (JNK), ингибитор киназы «каппа-би» (IKK), протеин киназа. Активация высвобождает фактор транскрипции нуклеарного фактора «каппа-би» (NF- κ B) и гипоксия-индуцируемого фактора-1 (HIF-1) как в адипоцитах, так и макрофагах. NF- κ B мигрирует в ядро клетки и стимулирует транскрипцию регуляторных субстанций, в том числе адипокинов. Цитокины индуцируют в адипоцитах воспалительный сдвиг, вызывая ещё большую продукцию цитокинов. Процесс является самоподдерживающимся: инициированный однажды он прогрессирует без наличия дополнительных факторов. Важно, что чем выражение ночная гипоксия пациентов ОАС, тем активнее и масштабнее

развивается воспаление. Ведущим морфологическим признаком воспаления жировой ткани является её инфильтрация макрофагами. Они могут занимать до 40 % всех клеток жировой ткани. Более того, прогрессирование воспаления у пациентов ОАС приводит к фиброзу жировой ткани, накоплению соединительнотканых клеток и экстрацеллюлярного матрикса в виде аморфной зоны вокруг гипертрофированных или погибших адипоцитов [311]. В настоящий момент времени ОАС рассматривается, как независимый фактор риска развития нарушения толерантности к глюкозе (инсулин резистентность (ИР), гипергликемия натощак) и сахарного диабета 2 типа (СД2). Известно, что развитие нарушений углеводного обмена встречается у пациентов ОАС: 1) в 29,6% - лёгкого течения; 2) в 50% - средней тяжести; 3) в 61,8% - тяжёлого течения апноэ. Эпидемиологические исследования, проведённые в разных странах и на разных популяциях, выявили достоверную связь между ИАГ, инсулин резистентностью и СД2 [312]. В ряде исследований установлено, что увеличение ИАГ у пациентов ОАС на 1 единицу увеличивает уровень инсулина натощак и НОМА-индекс на 0,5%. Более того, уровень HbA1c и глюкозы натощак оказался существенно выше у пациентов ОАС по сравнению с лицами без ОАС, не зависимо от их индекса массы тела (ИМТ) [313].

Патогенез нарушений углеводного и жирового обмена у пациентов ОАС включает в себя несколько взаимосвязанных звеньев (рисунок 2) [314]. Интермиттирующая гипоксия и фрагментация сна вызывают повышение активности симпатической нервной системы и уровня катехоламинов; происходит повышение уровня кортизола, связанное с нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Катехоламины стимулируют гликогенолиз, глюконеогенез и секрецию глюкагона. Активация симпатической нервной системы (СНС) стимулирует липолиз, вследствие чего повышается циркуляция свободных жирных кислот и глицерина в портальный кровоток. Поступая в печень, свободные жирные кислоты (СЖК) становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеидов, препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитом. Инсулин резистентность гепатоцитов приводит к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза. По мере истощения функции β -клеток поджелудочной железы, наступает декомпенсация углеводного обмена, сначала в виде нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе, а затем и СД2 типа [315].

Оксидативный стресс инициирует системное воспаление, которое сказывается на метаболизме и секреции жировой ткани, повышает уровни циркулирующих интерлейкинов, ФНО- α , нарушается антистеатогенное действие лептина. В норме лептин, воздействуя на активность АМФ-киназы, увеличивает окисление жирных кислот в мышцах,

снижает содержание интрамиоцеллюлярных липидов, повышает чувствительность тканей к инсулину, предохраняя организм от развития липотоксикоза.

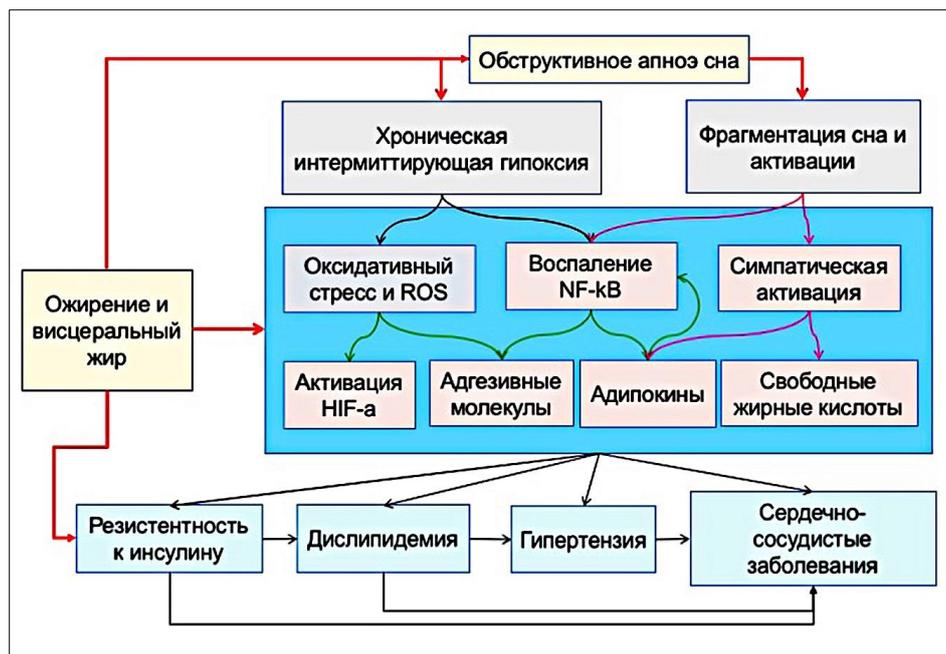


Рис.2. Схематическое изображение патогенеза нарушений углеводного и жирового обмена у пациентов ОАС. Объяснение в тексте. (адаптировано из Drager L.F. et al, 2013)

В процессе лечения пациентов ОАС в сочетании с метаболическими и углеводными нарушениями важно предотвратить развитие глоточных коллапсов, снизить симпатическую активность на фоне ночной гипоксемии, устранить грубую фрагментацию сна. Необходимо разорвать порочный круг повреждения эндотелия сосудов, уменьшить кардиоваскулярные риски, нормализовать углеводный и липидный обмены, восстановить адекватные процессы энергетического обмена и пищевого поведения больных [316].

Патогенетической терапией для пациентов ОАС является вентиляция лёгких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP-терапия) (от английского Continuous Positive Airway Pressure = CPAP).

CPAP-терапия является вариантом неинвазивной вентиляции лёгких (НВЛ) – методом искусственной вентиляции лёгких при котором проведение воздуха в дыхательные пути осуществляется через естественные отверстия без использования дополнительных инвазивных инструментов (трубок, расширителей, держателей). Использование носовых или лицевых масок позволило с лёгкостью применять указанный метод у пациентов ОАС в стационарных и амбулаторных условиях. На сегодняшний день CPAP-терапию выделяют в отдельную категорию - респираторная поддержка, поскольку она способна устойчиво

контролировать просвет ВДП без влияния на дыхательный рисунок пациента (не требует синхронизации пациента с дыхательным оборудованием) (рисунок 3).

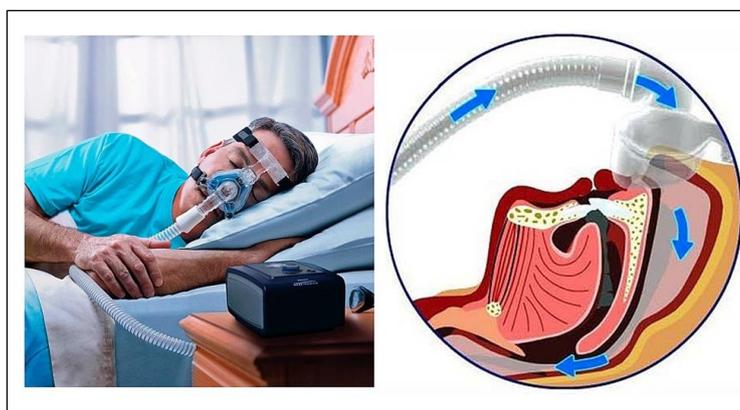


Рис.3. Схематическое изображение механизма действия CPAP-терапии. Стабилизация давления ВДП на вдохе и выдохе устраняет возможность развития окклюзии дыхательных путей (апноэ сна) у пациента в ночной период времени. CPAP-терапия проводится через носовую маску в домашних условиях (адаптировано из Sullivan С.Е., 1981).

К сожалению, влияние CPAP-терапии на метаболический синдром и ожирение до конца не понятно. В большинстве исследований, за редким исключением [317], отмечена существенная стабилизация артериального давления при использовании CPAP [318-320]. В исследованиях, посвящённых воздействию CPAP-терапии на инсулинорезистентность [318;321;322] и липидный профиль [318;323-325], зарегистрированы противоречивые результаты. Выбор режимов вентиляционной поддержки, временных сроков её проведения и разработка алгоритмов комплексного лечения коморбидных пациентов СОАС и МС требуют детального исследования.

Синдром ожирения — гиповентиляции

Синдром ожирения — гиповентиляции («пиквикский синдром») — это состояние дневной гиперкапнии и гипоксемии ($PaCO_2 \geq 45$ мм рт. ст. и $PaO_2 \leq 70$ мм рт. ст.) у пациентов с ожирением и нередко с дыхательными расстройствами во время сна при отсутствии любой другой причины гиповентиляции. Основные отличия между СОГ и СОАС представлены в Таблице 19.

Таблица 19
Различия между СОАС и СОГ

Параметр	СОГ	СОАС
ОФВ1/ФЖЭЛ	В норме	В норме
ОЕЛ (остаточная емкость легких)	Незначительно уменьшена	В норме
ФОЕ (функциональная остаточная емкость)	Снижена	Снижена

Резервный объем выдоха	Значительно снижен	В норме/снижен
Респираторная податливость	Значительно снижена	Снижена
Работа дыхания	Значительно увеличена	Увеличена
Респираторный драйв	В норме	Увеличен
Сила инспираторных мышц	Снижена	В норме
Вентиляционный ответ на CO ₂	В норме/снижен	В норме/увеличен
PaCO ₂	Увеличено/значительно увеличено	В норме
Сывороточный бикарбонат	Увеличен	В норме
Лептин	Значительно увеличен	Увеличен

Точная распространенность ПС неизвестна. Среди пациентов с ожирением и чрезмерной дневной сонливостью доля больных с ПС составляет 10%.

Патогенез данного синдрома связан с нарушением дыхательной функции при ожирении. Накопление жировой ткани приводит к снижению вентиляционной способности легких, как у взрослых, так и у детей. Увеличение ИМТ, как правило, ассоциируется со снижением объема форсированного выдоха в течение секунды (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [326; 327], жизненной емкости легких, функциональной остаточной емкости и объема резервного выдоха [328]. Снижение вентиляционной способности легких, связанное с ожирением, как правило, неярко выражено и возникает вследствие механического воздействия жировой массы на диафрагму и стенки грудной клетки, что препятствует экскурсии диафрагмы и приводит к снижению податливости грудной клетки. Клинически значимое снижение вентиляционной способности (ЖЭЛ < 85% от должного), как правило, наблюдается только у пациентов с морбидным ожирением [329; 330].

Кроме того, при ожирении может снижаться сила дыхательных мышц, что приводит к снижению максимального давления вдоха у пациентов с ожирением по сравнению с группой контроля с нормальной массой тела [331; 332]. Слабость дыхательных мышц при ожирении описывается как мышечная неэффективность, следствие снижения податливости грудной клетки, уменьшения функционирующего объема легких или сочетания этих факторов [331; 332].

Основная проблема пациентов с ПС заключается в чрезмерном тяжелом ожирении, соответственно основной акцент в лечении должен быть сделан на снижении веса. Помимо этого необходимо бороться с имеющимися осложнениями и не допустить развития опасных для жизни состояний [333].

Высокий уровень смертности при синдроме Пиквика обусловлен повышенным риском остановок дыхания во сне, патологическими изменениями сердца и легких и может достигать 70% без лечения.

Ожирение и обструктивные заболевания легких

Низкое соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ (<70%), являющееся спирометрическим признаком обструкции, нехарактерно для респираторных заболеваний, связанных с ожирением, хотя есть доказательства [326; 334] влияния ожирения на течение и возникновение обструктивных заболеваний легких [328].

Существует четкая связь между одышкой и ожирением [334]. Ожирение увеличивает работу дыхательных мышц из-за снижения податливости грудной клетки [335] и одновременно — снижения мышечной силы [331]. Это создает дисбаланс между нагрузкой на дыхательные мышцы и их способностью генерировать напряжение [332], что приводит к ощущению затрудненного дыхания [333]. Кроме того, одышка у пациентов с ожирением может быть признаком других легочных и сердечных заболеваний. Среди них БА заслуживает особого внимания. Пациенты с ожирением часто предъявляют жалобы на одышку и хрипы, и поэтому им часто назначается терапия для лечения астмы без объективного подтверждения диагноза [334].

Избыточный вес или ожирение, как правило, чаще сочетается с ХОБЛ, а не с эмфиземой, хотя не всегда [337]. Доказано, что пациенты с ХОБЛ ведут более сидячий образ жизни, что способствует развитию ожирения: исследование случай–контроль показало, что у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ уровень физической активности составлял в среднем 44 минуты в день, в то время как здоровые пациенты были физически активны около 81 минут в сутки [338].

При ИМТ более 24 кг/м² выявляется лучшая выживаемость, что позволило высказать предположение о том, что ожирение может улучшать прогноз пациентов с ХОБЛ [339; 340]. В крупном эпидемиологическом исследовании избыточный вес и ожирение у больных с ХОБЛ были связаны с уменьшением риска смерти по сравнению с пациентами, имеющими нормальный вес (отношение рисков 0,9, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,7–1,0) [341]. Хотя в общей популяции избыточный вес увеличивает риск смерти, при некоторых хронических заболеваниях, как это ни парадоксально, наличие избыточного веса и ожирения связано с лучшим прогнозом.

Связь между бронхиальной астмой и ожирением особенно выражена у детей [342]. Эпидемия ожирения может привести к увеличению числа молодых людей с тяжелой астмой, поскольку ожирение является предиктором развития неконтролируемой астмы

после полового созревания [343] и худшего контроля заболевания [344]. Взаимосвязь между ИМТ и течением астмы сильнее у женщин, что привело к формированию гипотезы о том, что этот факт связан с уровнем половых гормонов у женщин с ожирением [345; 346], так как эстрогены могут модулировать иммунный ответ и таким образом увеличивать риск астмы [347].

Таким образом, наличие ХОБЛ или астмы следует подозревать у любого пациента с хроническим кашлем, выделением мокроты, хрипами или одышкой, особенно если человек имеет факторы риска, например курение или контакт с аллергенами. В этой ситуации спирометрическое тестирование должно быть частью клинической оценки. Пациенты с ХОБЛ, как правило, показывают постоянное уменьшение ОФВ1 (например, ОФВ1 <80% от должного) и ФЖЕЛ вместе с отношением ОФВ1 / ФЖЕЛ менее 70%.

У пациентов с БА потеря веса доказанно улучшает функцию легких и выраженность симптомов, независимо от изменения гиперреактивности дыхательных путей [348]. В исследовании 58 женщин с ожирением, 24 из которых страдали астмой, показано, что на каждые 10% потери веса, ФЖЕЛ улучшалось на 92 мл ($p = 0,05$), а ОФВ1 — на 73 мл ($p = 0,04$) [349]. В другом исследовании эффектов снижения веса у пациентов с астмой также показано, что снижение массы тела на 11% было связано с улучшением ОФВ1 на 7,6% по сравнению с контрольной группой ($p = 0,02$) [350].

Относительно существующей терапии ХОБЛ или БА у пациентов нет данных, что терапевтические подходы к ведению заболевания должны быть изменены при наличии у пациента ожирения.

Поражение почек при ожирении

Ожирение рассматривается как одна из значимых причин развития ХБП [351]. Патологический процесс, развивающийся в почках при ожирении, называется гломерулопатией, обусловленной ожирением (ГО) (obesity-related glomerulopathy) [352–355]. Морфологический субстрат этой патологии хорошо изучен в различных географических регионах мира [356–358]. Для ГО характерно значимое (>1,34 раза) увеличение объема клубочка, развитие гломерулярного сегментарного склероза, увеличение мезангия, утончение гломерулярной мембраны с последующим снижением числа функционирующих клубочков и развитием интерстициального фиброза и атрофии канальцев [359]. Ведущим патофизиологическим процессом является гиперфльтрация, развивающаяся на ранних этапах [360] и обусловленная снижением числа функционирующих клубочков [361]. Эти изменения приводят к раннему развитию МАУ ≈ у 40% пациентов с ожирением >2 ст. и альбуминурии у ≈ 4% с ожирением ≥ 3 ст. [362]. Изолированная протеинурия является самым частым проявлением ГО [363; 364].

Нефротический уровень протеинурии встречается по разным данным от 10 до 48%, а нефротический синдром — с частотой 0–6%. Отсутствие массивной протеинурии у пациентов с ГО и относительно медленную скорость ее прогрессии объясняют особенностями повреждения подоцитов [365]. Терминальная почечная недостаточность развивается у $\approx 10\%$ пациентов с выраженным ожирением. Развитие и прогрессирование поражения почек при ожирении реализуется через гормоны и факторы роста, продуцируемые адипоцитами, особенно относящимися к бурой жировой ткани (лептин, ФНО-альфа, РА1, эндотелин и АП). В частности, лептин индуцирует продукцию коллагена 1-го типа мезангиальными клетками и потенцирует развитие фиброза, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и вызывает гипертрофию клубочков [366]. ФНО-альфа увеличивает синтез эндотелина 1 в мезангиальных клетках и потенцирует процесс фиброобразования почечной ткани [367]; АП стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток, макрофагальную инфильтрацию тубулоинтерстициальной ткани, развитие в ней воспаления и склероза канальцев; ЭТ1 приводит к развитию стойкого спазма как афферентной, так и эфферентной артерий [368].

Наиболее значимые изменения в почках развиваются у пациентов, рожденных с низкой массой тела и развившимся впоследствии ожирением. Для этих пациентов характерна существенно большая скорость развития протеинурии [369–372]. Оценка функции почек у пациентов с ожирением важна не только для классификации по стадиям ХБП, но и для расчета дозы препаратов, выводимых преимущественно почками. Не существует формул, выведенных специально для пациентов, страдающих ожирением. Использование формулы Coucraft–Gold может привести к существенному завышению расчётного показателя. Формулы MDRD и СКD-EPI не требуют учета веса пациента, но также несколько завышают показатель СКФ. Принято считать, что формула СКD-EPI более точно отражает истинный уровень СКФ в популяции пациентов с $\text{ИМТ} \leq 40 \text{ кг/м}^2$ [373]. Использование цистатина С сопряжено с трудностями, так как его уровень повышен у всех пациентов с ожирением и может нивелировать снижение почечной функции [374]. Определение СКФ по цистатину С у пациентов с $\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$ не рекомендовано. Расчет СКФ при $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$ остается сложной задачей.

Главной целью лечения ГО является снижение уровня протеинурии и основано на снижении веса (контроль диеты или хирургические методы лечения), блокаде РААС системы.

Влияние снижения веса нехирургическим путем на ГО было изучено в двух контролируемых исследованиях и нескольких мета анализах [375–379]. Во всех исследованиях установлена прямая корреляционная связь выраженности снижения веса на

фоне низкокалорийных диет с выраженностью снижения протеинурии. Через 5 месяцев гипокалорийных диет снижение веса на 4% приводило к 30-процентному снижению уровня протеинурии, при 6–10-процентном снижении веса — снижение протеинурии достигало 60–70%. Достоверных изменений СКФ на этом фоне не отмечено. Хирургическое снижение веса изучалось у пациентов с ИМТ 44–53 кг/м². На фоне хирургического метода лечения отмечено снижение веса на 11–21 кг/м². При этом отмечены увеличение СКФ и снижение протеинурии [380]. Снижение веса любым путем приводит к снижению уровня реабсорбции катионов Na в проксимальных канальцах [381] и способствует контролю АД, снижению активности РААС и снижению уровня реабсорбции H₂O.

Уменьшение микроальбуминурии и протеинурии является главной целью терапии, поскольку изменение экскреции белка с мочой является важным предиктором неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [382–384]. Установлено, что препараты, снижающие активность РААС, более эффективно уменьшают альбуминурию, чем другие антигипертензивные препараты, вне зависимости от вида нефропатии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [385; 386] и эффективно предотвращают первое появление микроальбуминурии.

Для достижения целевого АД при поражении почек у пациентов с ожирением часто требуется комбинированная терапия, и блокаторы РААС непременно должны быть включены в нее. Так, исследование ACCOMPLISH продемонстрировало, что комбинация ингибитора АПФ с антагонистом кальция более эффективно, чем комбинация с тиазидным диуретиком, и предотвращает удвоение уровня креатинина в сыворотке и ТСБП [387]. В исследовании ADVANCE комбинация ингибитора АПФ с диуретиком индапамидом снижала не только риск прогрессирования поражения почек, но и сердечно-сосудистую и общую смертность. При уровне креатинина сыворотки >1,5 мг/дл или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² тиазидные диуретики должны быть заменены петлевыми.

Post-hoc анализ исследования REIN показал, что антипротеинурический эффект рамиприла был более выражен у пациентов с ожирением или избыточным весом [388]. Регулярный прием рамиприла приводил к 86-процентному снижению риска развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с ожирением. Всем пациентам, страдающим ожирением, свойственна повышенная активность альдостерона [389]. Снижение активности альдостерона комбинацией иАПФ и блокатора рецепторов минералкортикоидов приводило к большему снижению уровня протеинурии [390]. С другой стороны, такая комбинация требует большой осторожности из-за высокого риска развития гиперкалиемии и возможного ухудшения функции почек [391], что не позволяет

рекомендовать такой подход к лечению как рутинный. Эти данные получены в небольших по численности проспективных исследованиях.

Таким образом, контроль уровня АД у пациентов с измененной функцией почек и ожирением требует использования комбинированных препаратов. Препаратами первого выбора являются иАПФ и сартаны, для которых доказаны метаболическая нейтральность и нефропротективное действие. Целесообразна комбинация с недигидропиридиновыми антагонистами кальциевых каналов (влияние на эфферентную артерию клубочка) или антагонистами имидазолиновых рецепторов. Комбинация иАПФ и тиазидоподобного диуретика — индапамида приводит к снижению риска прогрессирования патологии почек. Однако тиазидные диуретики могут использоваться только в случаях, когда СКФ >30 мл/мин/1,73 м², а уровень креатинина <1,5 мг/дл. При превышении этого уровня необходимо перейти на петлевые диуретики.

- Целевой уровень АД систолического у больных СД 2-го типа составляет <140 мм рт. ст. (2B).
- Более низкие значения систолического АД (<130 мм рт. ст.) могут рассматриваться у пациентов с явной протеинурией, у которых польза от ренопротективного эффекта превосходит потенциальные риски (фенотип: молодые с высокой протеинурией). Достижение этого уровня АД требует мониторинга уровня СКФ (2B).
- Снижение уровня АД ≤120 мм рт.ст. следует рассматривать с учетом исследования SPRINT в индивидуальном порядке на усмотрение лечащего врача при постоянном контроле уровня СКФ.
- При экскреции альбумина ≥30 мг/24 часа препаратом выбора является иАПФ или сартаны (1A).
- Комбинация двух блокаторов РААС не рекомендована, несмотря на потенциальную эффективность в снижении протеинурии (3C).
- При неэффективности ингибиторов РААС антипротеинурический эффект может быть усилен недигидропиридиновыми антагонистами кальция (2B).
- При выявлении МАУ и нормальном уровне АД препаратами выбора являются иАПФ и сартаны [392; 393].

При ХБП с большой осторожностью должны применяться антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокатором РААС, из-за очень высокого риска резкого ухудшения функции почек и развития гиперкалиемии [391].

Ожирение и дизурические расстройства

В последние годы приходит новое понимание того, что гормонально-метаболический дисбаланс играет существенную роль в патогенезе многих заболеваний мочеполовой системы, как у мужчин, так и у женщин. Особое место в структуре урологических заболеваний в мужской популяции занимают заболевания предстательной железы, среди которых наибольшие дискуссии по-прежнему вызывает синдром хронической тазовой боли/хронический простатит (СХТБ/ХП) [394–397].

Согласно клиническим и экспериментальным данным последних лет, системные гормонально-метаболические факторы могут не только предопределять начальные механизмы развития СХТБ/ХП, но и существенно снижать эффективность современной стандартной терапии, что сопровождается резким снижением качества жизни мужчины и порождает мифы о неизлечимости этого заболевания [398; 399].

Абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность имеют связь с урологическими нарушениями [400]. До 62,5% мужчин, особенно старше 50 лет, сталкиваются с проблемами мочеиспускания, которые также ухудшают качество их жизни [401]. Для описания этих расстройств в 2002 г. Международным обществом по проблемам, связанным с недержанием мочи (ICS), утвержден термин «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП). Он объединил три группы симптомов: накопления, опорожнения и после мочеиспускания [402]. Накоплено большое количество данных, которые свидетельствуют о том, что абдоминальное ожирение связано с ДГПЖ и СНМП. В шведском исследовании была выявлена корреляция между средним ежегодным увеличением объема простаты и уровнем инсулина в плазме натощак [403]. Сходные результаты были отмечены в исследовании в Турции [404]. Kaplan и соавт. [405] обнаружили тесную положительную корреляцию между окружностью талии, объемом простаты и значениями СНМП и отрицательную корреляцию с максимальной скоростью потока мочи. Kristal и соавт. [406] в контексте исследования профилактики развития рака предстательной железы на 5667 субъектах обнаружили корреляцию между ДГПЖ и абдоминальным ожирением. Desgrandchamps установил связь между наличием большой окружности талии и СНМП (IPSS >8, согласно Анкете IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы) [407].

Результаты Boston Area Community Health Survey доказывают связь между абдоминальным ожирением и урологическими симптомами, в первую очередь такими, как неполное опорожнение мочевого пузыря, прерывистое мочеиспускание и никтурия. Эта связь была выраженнее у более молодых мужчин (моложе 60 лет) по сравнению с пожилыми (65 лет и старше) [408]. Другое исследование — Cinar et al., в котором 1899 мужчин были классифицированы в пять групп в зависимости от тяжести и характера мочевых симптомов. У мужчин с более выраженными симптомами (более частое

мочеиспускание) отмечались высокие темпы развития гипертонии, сердечно-сосудистых и диабетических симптомов [409]. Поэтому частота мочеиспусканий может представлять простой и удобный показатель в диагностике не только осложнений, связанных с метаболическим синдромом, но и с дизурией. Аналогичным образом, Kim et al. [410] сообщили, что возраст, ПСА и частота мочеиспускания были факторами, прогнозирующими объем простаты в проспективном исследовании 465 мужчин с умеренным и тяжелым СНМП (IPSS ≥ 8). Ponholzer др. [411], сообщил, что наличие сосудистых факторов риска было связано с развитием СНМП, выявленных в ходе проведения Viennese health screening project у 2536 мужчин и женщин. Subak и др. [412] изучали 338 женщин с избыточным весом и ожирением, принимавших участие в интенсивной программе по снижению веса и отметили, что 6-месячная программа потери веса снизила частоту стрессового недержания мочи $>70\%$. Аналогичные результаты были также зарегистрированы у мужчин. Khoo et al. [413] показали улучшение СНМП у 68 мужчин с ожирением, участвующих в 8-недельной программе потери веса при снижении веса минимум на 10%. Parsons and Kashefi [414] провели мета анализ 11 исследований с участием 43 083 пациентов, показывающий, что любая физическая нагрузка снижает риск развития ДГПЖ и СНМП.

Ожирение, гиперурикемия и подагра

Распространенность ГУ значительно превосходит частоту суставной формы подагры. Данные о распространенности ГУ среди взрослого населения варьируют от 2% до 20%. В России она составляет 14–19% среди лиц с повышением АД.

С возрастом, начиная с пубертатного периода, уровень мочевой кислоты повышается. Известно, что чаще всего дебют заболевания отмечается у мужчин в возрасте 30 лет и у женщин — 45 лет. При этом частота ГУ в 8 раз выше у мужчин, чем у женщин до менопаузы, и в 1,5–2 раза выше у мужчин, чем у женщин после менопаузы. Эти возрастные изменения уровня мочевой кислоты у женщин связаны с тем, что в репродуктивном периоде эстрогены благоприятно влияют на канальцевую экскрецию уратов и обеспечивают высокий почечный клиренс. С наступлением менопаузы этот защитный механизм перестает действовать, и уровень мочевой кислоты в крови повышается. Поэтому более высокая частота ГУ у женщин в период менопаузы скорее всего обусловлена не возрастным фактором, а изменениями гормонального статуса. Исследования показали тесную взаимосвязь между увеличением количества жировой ткани и гиперурикемией [415–419].

Кроме того, пациенты с подагрой или ГУ чаще имеют связанные с ожирением сопутствующие заболевания, например АГ, гипертриглицеридемию, нарушения

углеводного обмена [420–427]. Поражение почек имеет место у 30–50% пациентов с подагрой и у каждого четвертого из них развивается хроническая почечная недостаточность. Однозначных данных о частоте поражения почек при изолированной ГУ нет, но известно, что при длительном повышении уровня мочевой кислоты крови > 476 мкмоль/л риск развития хронической почечной недостаточности увеличивается в 3–10 раз. Риск развития хронической почечной недостаточности повышен при наличии сопутствующей АГ, протеинурии >1 г/л, ожирении, СД, злоупотреблении алкоголем и в пожилом возрасте. Быстрое прогрессирование азотемии может иметь место при присоединении и частых обострениях хронического пиелонефрита.

Основой ведения пациентов с ГУ является низкопуриновая и низкокалорийная диета в сочетании с обильным щелочным питьем (до 2–3 л/сутки при отсутствии у пациента хронической сердечной и почечной недостаточности). Суточное потребление белков и жиров не должно превышать 1 г/кг соответственно (при наличии хронической почечной недостаточности норма потребления белка составляет 0,6–0,8 г/кг). Пурины пищи составляют примерно 30 % выводимого урата. Назначение не содержащей пуринов диеты уменьшает концентрацию урата в плазме только на 10–20% и урикозурию — на 200–400 мг/сутки. Однако она способствует коррекции массы тела и уровня фосфатов крови, улучшает показатели липидного обмена и препятствует развитию метаболического ацидоза.

Пациентам надо исключить потребление пищи, богатой пуринами, — мясо, почки, печень, морепродукты, анчоусы, бобовые, грибы, шпинат, сладости, алкоголь, кофе и чай.

Следует избегать посещения бани, голодания. Необходимо помнить о том, что ряд лекарственных препаратов способствует повышению уровня мочевой кислоты (рибоксин, НПВС, ГКС, ниацин, циклоспорин, этамбутол).

Аллопуринол снижает продукцию и уровень мочевой кислоты крови, блокируя фермент ксантиноксидазу. Его гипоурикемический эффект сочетается с уменьшением протеинурии, продукции ренина, свободных радикалов. Он также способствует замедлению гломерулосклероза и нефроангиосклероза.

Общепринятыми показаниями для назначения аллопуринола являются: бессимптомная гиперурикемия в сочетании с гиперурикозурией > 1100 мг/сутки, подагрический хронический тубулоинтерстициальный нефрит и уратный нефролитиаз. Суточная доза аллопуринола (от 200 до 600 мг/сутки) зависит от выраженности гиперурикемии. Начальная доза аллопуринола обычно составляет 300 мг/сутки. В случае неэффективности она увеличивается до 400–600 мг/сутки, а при достижении клинического

эффекта постепенно снижается. Поддерживающая доза определяется уровнем гиперурикемии и обычно составляет 100–300 мг/сутки.

В начале применения аллопуринола высока вероятность обострения подагрического артрита, и поэтому в течение первых 7–10 дней его целесообразно комбинировать с нестероидными противовоспалительными средствами. Кроме этого, при лечении уратного нефролитиаза аллопуринолом необходимо сочетать с препаратами, повышающими растворимость уратов в моче (магурлит, уралит, блемарен). Аллопуринол противопоказан при тяжелой хронической почечной недостаточности (креатинин сыворотки > 500 мкмоль/л), а при хроническом тубуло-интерстициальном нефрите необходима коррекция его дозы в зависимости от величины клубочковой фильтрации. Наиболее часто используемый препарат для уменьшения образования мочевой кислоты аллопуринол продемонстрировал способность оказывать положительное влияние на эндотелий-зависимую вазодилатацию у пациентов с СД и АГ. Сегодня активно обсуждается вопрос о том, способствует ли назначение аллопуринола в дополнение к антигипертензивной терапии более выраженному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Недавно было показано, что назначение аллопуринола в дозе 300 мг/сутки на протяжении 3 месяцев существенно улучшает показатели пуринового и липидного обмена, а также уменьшает инсулинорезистентность.

В последние годы стало очевидным, что существенный вклад в коррекцию нарушений пуринового обмена могут внести антагонисты рецепторов ангиотензина II (прежде всего лозартан, в меньшей степени валзартан и телмисартан) и статины (аторвастатин, в меньшей степени розувастатин), которые обладает гипоурикемическим эффектом. Среди ИАПФ это свойство присуще периндоприлу и рамиприлу. Влияние диуретиков и бета-адреноблокаторов, за исключением небиволола, на пуриновый обмен отрицательное.

Ожирение и ревматоидный артрит

Актуальность взаимосвязи ожирения и РА обусловлена тем, что изменилось представление о типичном больном РА, как о человеке с дефицитом массы тела. По данным Норфолкского регистра [428], среди больных с ранним артритом (поражение ≥ 2 суставов в течение ≥ 4 недель) ожирение имели 25% пациентов. В некоторых когортах РА доля пациентов с избыточной массой тела и ожирением достигает 63–68%, в то время как недостаток веса встречается гораздо реже, всего у 1–13% больных [428–430]. Кроме этого, появилось понятие «ревматоидной кахексии» - состояния, при котором снижение веса обусловлено гипо- и атрофией мышечной массы на фоне стабильного или даже повышенного содержания жира [430]. При этом индекс массы тела (ИМТ) может не

изменяться, или несколько отклоняться от нормы в любую сторону. Также жировая ткань продуцирует большое число различных провоспалительных цитокинов (интерлейкин -1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , лептин), участвующих в патогенезе РА [431].

Предполагают, что «эпидемия ожирения» в последние годы повлияла на рост заболеваемости РА: риск развития у пациентов с ожирением увеличивается в 1,5-3,7 раза [432; 433].

С помощью инструментальных методов (компьютерной томографии, денситометрии) было показано, что при РА происходит перераспределение жировой массы в организме. Отмечают преимущественное ее накопление в области туловища (абдоминальное ожирение), причем у женщин - в подкожно-жировой клетчатке, а у мужчин – в брюшной полости и забрюшинном пространстве [434; 435].

Что касается непосредственного влияния на течение РА, то по данным S.Ajeganova и соавт., ИМТ ≥ 28 кг/м² ассоциировался с более высокой активностью РА по DAS28 и редким достижением ремиссии, худшими оценками пациентами выраженности боли и состояния здоровья в целом по визуальной аналоговой шкале [436]. Авторы предложили у больных РА в отличие от общей популяции использовать для определения ожирения более жесткий критерий (ИМТ, значение которого было ≥ 28 кг/м²). В нескольких работах у больных РА при наличии избыточного веса и ожирения наблюдался неудовлетворительный уровень качества жизни и выраженное снижение функциональных способностей (по опроснику HAQ) [428; 429; 436]. С другой стороны, продемонстрирован протективный эффект ожирения в отношении деструкции мелких суставов и рентгенологического прогрессирования РА [434; 437; 438].

У больных РА с избыточным весом и ожирением чаще встречаются такие сопутствующие заболевания как ИБС, АГ, СД, хронические заболевания легких и в 1,4 раза возрастает потребность в эндопротезировании крупных суставов [429; 436].

Главная цель фармакотерапии РА - достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Основное место в лечении РА занимает медикаментозная терапия: базисные противовоспалительные препараты и средства таргетной терапии, которые в настоящее время представлены генно-инженерными биологическими препаратами. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов, по современным представлениям, не обязательно и должно быть максимально ограничено. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), отказаться от курения и стремиться к поддержанию нормальной массы тела [439].

НАЖБП и ожирение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — одно из ассоциированных с ожирением заболеваний. Наблюдается тревожная тенденция в росте распространенности НАЖБП среди населения России. Так, в 2008 году среди пациентов, обратившихся в первичное звено здравоохранения, у 27,0% была диагностирована НАЖБП, в 2015г. — у 37% [440–441].

Выделяют три клинико-морфологические формы НАЖБП: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени.

Важным критерием, отличающим НАЖБП от алкогольной болезни печени, служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т.е. более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г — для женщин [442].

Для формулировки диагноза НАЖБП в клинической практике используются следующие коды МКБ-10:

- К 73.0 — хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках;
- К 73.9 — хронический гепатит неуточненный;
- К 76.0 — жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках;
- К 74.6 — другой и неуточненный цирроз печени.

НАЖБП — наиболее частая причина хронических заболеваний печени, это главный фактор риска прогрессирования печеночной недостаточности, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы [443–445]. Опасность заболевания в том, что оно развивается бессимптомно в течение длительного периода времени.

В трети случаев (особенно часто у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа) НАЖБП протекает в форме НАСГ. НАЖБП и особенно НАСГ значительно увеличивают кардиососудистый риск: НАСГ в 5 раз увеличивает смертность от болезней сердца и сосудов и в 6–10 раз увеличивает смертность от болезней печени [446].

Ведущее звено патогенеза НАЖБП — накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах [447]. Платформой для развития этих процессов служат инсулинорезистентность и изменение активности гормонов, участвующих в жировом обмене (лептина, адипонектина и др.). Кроме этого, большое внимание уделяется жизнедеятельности кишечной микрофлоры, которая опосредованно, через увеличение концентрации липополисахаридов грамотрицательных бактерий в портальном кровотоке, активирует TLR4-рецепторы, следствием чего является запуск воспалительных реакций и фиброгенеза.

Как правило, НАЖБП характеризуется бессимптомным течением и диагностируется случайно при клинико-лабораторном обследовании пациента. В части случаев отмечаются жалобы на чувство тяжести или ноющую боль в правом подреберье, отчетливо не связанные с приемом пищи, повышенную утомляемость.

При осмотре определяется увеличение размеров печени, ее тестоватая консистенция. На стадии цирроза печени определяются характерные клинические и лабораторные признаки портальной гипертензии, печеночной недостаточности.

При стеатозе и неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) чувствительным методом выявления жировой инфильтрации печени служат УЗИ (определяется гиперэхогенность паренхимы) и компьютерная томография — КТ (снижение плотности паренхимы). На стадии цирроза печени при УЗИ и эндоскопическом исследовании определяются признаки портальной гипертензии.

Для диагностики НАСГ необходимо провести оценку уровня печеночных ферментов. При повышении уровня АСТ, АЛТ, необходимо включить в круг дифференциального диагноза заболевания, которые могут проявляться гиперферментемией. С этой целью целесообразно исследование серологических маркеров вирусных гепатитов (HBsAG, anti-HCV; при выявлении последних — исследование HBV-DNA, HCV-RNA). При подозрении на аутоиммунное повреждение печени следует оценить уровень аутоантител (ANA, ASMA, AMA). Однако нормальные показатели активности трансаминаз не позволяют надежно исключить НАСГ и фиброз печени. Степень повышения АСТ и АЛТ не является точным показателем тяжести процесса и не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени. У пациентов с ожирением, как правило, уровень АЛТ — более чувствительный маркер развития процесса, чем АСТ и ГГТ [448]. Кроме того, у таких пациентов достоверно повышен уровень СРБ по сравнению со здоровыми лицами [449].

С целью неинвазивной оценки стадии фиброза печени используют шкалу NAFLD fibrosis score (онлайн-калькулятор <http://www.naflscore.com>). Значения менее -1,455 позволяют исключить наличие выраженного фиброза; более 0,675 — свидетельствуют в пользу фиброза стадий F3–F4.

Повышение уровня ГГТ в ряде случаев может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. Повышение уровня ЩФ наблюдается у трети больных и также обычно не превышает норму более чем в два раза. Примерно в 20% случаев выявляется умеренное повышение уровня общего билирубина за счет прямой фракции (в 1,5–2 раза).

Проведение пункционной биопсии печени показано в следующих случаях:

- наличие неинвазивных критериев выраженного фиброза печени по данным NAFLD fibrosis score или эластометрии (плотность ткани печени $>9,3$ кПа с использованием XL-датчика (или >9.6 кПа для обычного датчика));
- отсутствие положительной динамики уровня АЛТ, АСТ и ГГТ при адекватном снижении веса и физических нагрузках у пациентов с ожирением;
- болезненность печени при пальпации;
- немотивированная слабость у пациентов с признаками стеатоза печени.

Надо помнить, что диагноз НАЖБП является диагнозом исключения, и помимо инсулинорезистентности к развитию подобных изменений в печени могут приводить другие (т.н. вторичные) причины:

- Алкогольная болезнь печени. Для дифференциального диагноза необходимы тщательный анализ истории заболевания, количества и длительности употребления алкоголя, беседа с родственниками пациента. Могут оказаться полезными тест-анкеты для идентификации расстройств, связанных с употреблением алкоголя, исследование содержания углеводно-дефицитного трансферрина в крови, анализ содержания иммуноглобулина А в крови.
- Дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина. Необходима оценка фракции $\alpha 1$ -глобулинов в электрофорезе белков сыворотки крови.
- Аутоиммунные болезни печени. Показано исследование аутоантител — ANA, AMA, ASMA в сыворотке крови.
- Лекарственное поражение печени. Необходим тщательный анализ возможной связи появления признаков заболевания печени и предшествующего приема лекарственных средств.
- Наследственный гемохроматоз. Необходим анализ сопутствующих симптомов, исследование содержания сывороточного ферритина и процента насыщения сывороточного трансферрина.
- Острый вирусный гепатит А. При наличии подозрений показано исследование анти-HAV IgM в сыворотке крови.
- Острый и хронический вирусный гепатит В. Показано исследование HBsAg и HBeAg в сыворотке крови.
- Острый и хронический вирусный гепатит С. Показано исследование анти-HCV в сыворотке крови.

- Острый и хронический вирусный гепатит D. При выявлении маркеров инфекции вирусом гепатита В показано исследование анти-HDV и/или HDV-RNA в сыворотке крови.
- Острый вирусный гепатит E. При наличии подозрений показано исследование анти-HEV IgM в сыворотке крови.
- Целиакия (спру). При наличии клинических признаков (нарушений стула и синдрома мальабсорбции) показано исследование антител к эндомизию и тканевой трансглутаминазе в сыворотке крови.
- Болезнь Вильсона–Коновалова. Пациентам в возрасте до 40 лет с неуточненным заболеванием печени показано исследование уровня сывороточного церулоплазмينا, суточной экскреции меди с мочой.

Связь атеросклероза и НАЖБП продемонстрирована во многих исследованиях. Как известно, для развития атеросклероза необходимы два основных условия: нарушения липидного обмена и эндотелиальная дисфункция [450–452]. Оба этих условия реализуются у пациентов с НАЖБП. Усиленный оксидативный стресс, системное воспаление с высвобождением провоспалительных цитокинов, нарушенный метаболизм липопротеинов, оказывая свое проатерогенное действие, влияют на функцию эндотелия.

Стеатоз печени, который не так давно был всего лишь случайной находкой при УЗИ органов брюшной полости, способствует развитию и более тяжелому течению атеросклероза, приводя к повышенному риску ИБС, ИМ и инсульта.

Лечение пациентов с НАЖБП следует проводить в соответствии с современными рекомендациями Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [442]. Пациенты с НАЖБП относятся к пациентам высокого сердечно-сосудистого риска. С целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний следует добиваться целевых значений фракций липопротеинов. Для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска необходимо добиваться значений ЛПНП ниже 2,5 ммоль/л, а общего холестерина — ниже 4,5 ммоль/л [453].

На сегодняшний день рекомендации РГА и РОПИП «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени» 2015 г. предлагают алгоритм ведения больных с НАЖБП. Первым является обязательный скрининг НАЖБП у лиц с ожирением.

В настоящее время лекарственной терапии НАЖБП/НАСГ, эффективность которой подтверждена в РКИ, не существует: ключом к лечению НАЖБП/НАСГ является модификация образа жизни пациентов (WGO Global Guidelines NAFLD/NASH (long version), 2012, www.who.org). Первоочередными лечебными мерами при НАЖБП являются снижение массы тела и обеспечение минимальной аэробной физической нагрузки.

Рекомендуемые диеты должны иметь высокое содержание ненасыщенных жиров и клетчатки, поскольку они уменьшают инсулинорезистентность при НАЖБП [454]. Снижение веса улучшает чувствительность к инсулину и клиническое течение НАЖБП [455]. С этой целью при НАЖБП стала чаще использоваться бариатрическая хирургия [456].

Среди средств медикаментозного воздействия у больных с высокими титрами триглицеридов традиционно применяют препараты полиненасыщенных жирных кислот [442]. К числу таких средств растительного происхождения относится α -линоленовая кислота и содержащие ее препараты эссенциальных фосфолипидов. Традиционно при НАЖБ широко используют эссенциальные фосфолипиды и урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), поскольку фосфатидилхолин играет важнейшую роль в механизме обратного транспорта холестерина, участвуя в формировании липопротеидов, изменяет метаболизм простагландинов и арахидоновой кислоты, ослабляет воспаление в печени, восстанавливает активность S-аденозилметионинсинтетазы, снижает активацию звездчатых клеток и синтез коллагена. Применение высоких доз УДХК (более 28 мг/кг/сут) в течение одного года продемонстрировало отчетливое снижение уровней АЛТ, γ -глутамилтранспептидазы, фибротеста и содержания глюкозы [454]. В настоящее время считается, что УДХК необходимо применять в высоких дозах и желательно в составе комбинированной терапии [457].

Важное место в лечении НАСГ имеют инсулиносенситайзеры из группы тиазолидиндионов. Терапия метформином не оказывает значимого влияния на гистологию печени при НАЖБП и не рекомендована как метод специфической терапии НАСГ у взрослых [446; 458]. Однако по другим данным применение метформина в течение 12 месяцев у пациентов с НАЖБП без СД в дозе 2 г в день ассоциировалось с нормализацией аминотрансфераз и снижением содержания жира в печени [459]. Пиоглитазон существенно улучшает показатели стеатоза и воспаления у пациентов с НАЖБП [460]. Мета анализ отдает предпочтение тиазолидиндионам в лечении НАЖБП по сравнению с метформином [461; 462].

Положительный эффект при НАЖБП отмечен при применении орлистата, антагонистов рецепторов ангиотензина II (лосартан, телмисартан) и статинов (аторвастатин: розувастатин), которые замедляют и уменьшают фиброз печени и положительно влияют на биохимические показатели.

Препараты Омега-3, 6, 9-полиненасыщенных жирных кислот показаны только при наличии гипертриглицеридемии у пациентов с НАСГ. Витамин Е в дозе 400 мг/сут улучшает гистологическую картину у пациентов с НАСГ без сопутствующего сахарного

диабета и, таким образом, может быть включен в комплексную терапию только данной группы пациентов.

Препараты УДХК в комплексной терапии НАЖБП в настоящее время показаны исключительно при сопутствующем холестазах, поскольку в многочисленных исследованиях продемонстрировали отсутствие влияния на стеатоз и воспаление в печени [446; 458].

Ожирение и ГЭРБ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — заболевание, развивающееся при наличии патологического рефлюкса желудочного содержимого в пищевод, приводящего к развитию патологических симптомов, таких как изжога, регургитация, а также к повреждению слизистой оболочки пищевода и формированию различных осложнений (пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода). Симптомы ГЭРБ представляют одну из наиболее частых причин обращения пациентов. Так, распространенность ГЭРБ в Москве — 23,6%, в России (МЭГРЕ) — 13,3% (11,3–14,3%) [463].

ГЭРБ — это мультифакторная патология. В формировании заболевания большое значение имеют анатомические особенности строения и функционирования нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Из анатомических факторов наиболее важным является транзиторная релаксация НПС, а из модифицируемых факторов риска — наличие у пациента избыточной массы тела/ ожирения. Так, симптомы ГЭРБ выявляются у 72% пациентов с ожирением [464].

Мета анализ эпидемиологических исследований о взаимосвязи ожирения и ГЭРБ показал, что наличие избыточной массы тела и ожирения ассоциировалось с появлением типичных жалоб, характерных для ГЭРБ (ОР — 1,43; 95% ДИ — 1,158–1,774 и ОР — 1,94; 95% ДИ — 1,468–2,566 соответственно), развитием эрозивного эзофагита и аденокарциномы пищевода [465].

Ведущими причинами высокой частоты развития ГЭРБ у пациентов с ожирением являются [465;466]:

- повышение внутрибрюшного давления, что в свою очередь провоцирует развитие патологического кислого рефлюкса, формирование ГЭРБ вследствие повышения интрагастрального давления;
- нарушение функции НПС и ослабление внешних ножек диафрагмы, что приводит к формированию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы;
- слабый пищеводный клиренс и нарушение моторики ЖКТ у пациентов с ожирением;
- транзиторная релаксация НПС.

Традиционная стандартная терапия ГЭРБ (ингибиторы протонной помпы (ИПП), антациды) у больных с сопутствующим ожирением часто бывает недостаточно эффективной: нередко у таких пациентов регистрируют «ночные кислотные прорывы», быстрый рецидив заболевания, неадекватную регенерацию эрозивных повреждений пищевода, прогрессирующее течение ГЭРБ [464].

Это связано с тем, у пациентов с сопутствующим ожирением назначение ИПП/антацидов не влияет на первопричину заболевания — нарушение запирающей функции НПС, замедление моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, поэтому при лечении больных ГЭРБ, страдающих ожирением, показано обязательное назначение прокинетических препаратов [467; 468]. Помимо этого, обязательным компонентом терапии должно являться воздействие на массу тела. Снижение ИМТ приводит к достоверной клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии у больных с ГЭРБ, страдающих абдоминальным ожирением [464].

Метаболический синдром и ожирение

Изначально понятие «метаболический синдром» было предложено для выделения кластера лиц, имеющих повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа.

В отличие от определения и критериев диагностики ожирения, в настоящее время существует как минимум семь альтернативных определений и критериев диагностики метаболического синдрома (WHO — World Health Organization; EGIR — European Group for the Study of Insulin Resistance; NCEP-ATP III — National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; AACE — American Association of Clinical Endocrinologists; IDF — International Diabetes Federation; Международного института метаболического синдрома, «Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома ВНОК», согласованное определение (Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement, JIS) IDF (Международной диабетической федерации), NHLBI (Национального института сердца, легких и крови), ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения), IAS (Международного общества атеросклероза) и IASO (Международной ассоциации по изучению ожирения) 2009 года) [469–472]. Также отсутствуют какие-либо прогностические данные, касающиеся преимуществ различных критериев постановки диагноза метаболического синдрома.

В этой связи становится очевидным, что во врачебном сообществе отсутствуют единые критерии для кластера симптомов, ассоциируемых с метаболическим синдромом. При этом сильное влияние на критерии его диагностики оказывают этнические особенности.

Все критерии диагностики метаболического синдрома предполагают наличие трех его компонентов. Фактически речь идет о различных вариантах сочетания ожирения, повышенного АД, повышения уровня ЛПНП, триглицеридов, снижения ЛПВП, нарушений углеводного обмена.

Так как во всех определениях метаболического синдрома основным критерием, без которого невозможно отнесение пациента к этой группе, считается ожирение (за исключением IDF, в котором к нему добавляется повышение АД), то становится очевидным, что фактически речь идет о вариантах сочетания повышенного АД, повышения уровня ЛПНП, триглицеридов, снижения ЛПВП, нарушений углеводного обмена (все они относятся к дополнительным критериям метаболического синдрома) на фоне центрального (абдоминального) ожирения. Практически это означает, что без ожирения нет метаболического синдрома.

Как и ожирение, метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, развитием нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена, артериальной гипертонией, микроальбуминурией, повышением уровня фибриногена, высокочувствительного СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли, лептина и снижением уровня адипонектина. То есть оба состояния имеют абсолютно схожие патогенетические механизмы и клинические проявления.

В настоящее время также оспаривается мнение о том, что метаболический синдром является полезной клинической концепцией, поскольку убедительно не доказано, что он что-то добавляет к прогностической силе своих отдельных факторов [473; 474]. Однако наличие метаболического синдрома в ряде рекомендаций считается фактором, повышающим суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений, поэтому целесообразно определить его критерии для РФ. В настоящее время нет оснований рекомендовать выставлять «метаболический синдром» в качестве самостоятельного диагноза. В диагнозе целесообразно формулировать наличие тех компонентов, которые характеризуют конкретную нозологию — АГ, дислипидемия, абдоминальное ожирение. При этом ожирение по МКБ X является диагнозом хронического заболевания, для предупреждения осложнений которого необходимо лечить, прежде всего, само ожирение. Очевидно, что ожирение становится терапевтической, а не только эндокринной патологией.

Ожирение как фактор риска развития и прогрессирования остеоартроза

Ожирение является одним из наиболее серьезных факторов риска развития и прогрессирования ОА [475]. В первую очередь это относится к первичному ОА коленных суставов, при котором выявлена четкая зависимость между уровнем ИМТ и риском ОА.

Многочисленные исследования (Фремингеймское, Чиндфорское, Балтиморское) [475–477], а также исследования, проведенные в других странах [480; 481], продемонстрировали взаимосвязь между ожирением (ИМТ >30) и наличием рентгенографических признаков ОА коленных суставов.

Согласно данным информационного центра Medical Research Council's Epidemiology Resource Centre Southampton University (Англия), риск ОА коленных суставов прогрессивно увеличивается с повышением ИМТ [482]. В возрасте 45 лет и старше у людей с ИМТ >30 кг/м² риск развития ОА коленных суставов был в 4 раза выше, а с ИМТ 36 кг/м² и больше — в 14 раз выше, чем у людей, имеющих нормальный ИМТ. Ожирение было связано как с симптоматическим ОА, так и с ОА без клинических проявлений, но с рентгенологическими изменениями. Двойное контролируемое исследование F. Cicuttini [483] показало, что увеличение массы тела на каждый килограмм увеличивает риск появления рентгенологических признаков ОА коленных и карпометакарпальных суставов.

При варусном положении коленного сустава ожирение способствует перенесению оси тяжести тела и выраженному поражению медиальных тибioфemorальных сочленений. Проспективные исследования [484; 485] показали, что повышенная масса тела способствует прогрессированию рентгенологических проявлений ОА коленных суставов, при этом влияние высокого ИМТ на заболеваемость ОА выше, чем на прогрессирование ОА [486; 487].

Существует ассоциация ожирения не только с риском ОА коленных суставов, но и с поражением суставов кистей, тазобедренных суставов, а также другой патологии скелетно-мышечной системы [488–490]. Вероятность развития туннельного синдрома кисти у лиц с повышенной массой тела в 2 раза выше, чем у людей со средней массой тела, при этом у женщин туннельный синдром развивался в 3 раза чаще, чем у мужчин [491]. Также выявлено, что у лиц с ожирением риск развития синдрома сдавления вращающей манжеты плеча значительно выше, чем в общей популяции. В исследовании «случай–контроль» [492], охватившем 311 пациентов, подвергавшихся оперативному лечению по поводу синдрома сдавления вращательной манжеты плеча, было установлено, что риск развития данного синдрома у людей с повышенной массой тела выше на 25%, при умеренном ожирении — на 80–120% и на 300% выше у лиц с ИМТ >35 кг/м². В датском исследовании [493], включившем 29 424 близнецов, установлена взаимосвязь между хронической и рецидивирующей болью в спине и ожирением. Данные литературы, отражающие связь между ожирением и ОА тазобедренных суставов, неоднозначны. Ряд исследователей выявили четкую взаимосвязь между ИМТ и риском ОА тазобедренных суставов, другие ее

не обнаружили [494]. Увеличение ИМТ на 5 кг/м² увеличивало риск оперативного вмешательства на крупных суставах на 66% у мужчин и на 35% у женщин.

Жировая ткань не является пассивным накопителем энергии, она представляет собой активный метаболический и эндокринный орган, продуцирующий гормональные и биологически активные вещества. Особого рассмотрения заслуживают лептин и адипонектин, которые воздействуют на хрящевую, костную ткани и на сосудистую стенку [494-496]. Лептин, резистин и адипонектин обнаружены в синовиальной жидкости пациентов с ОА. Ожирение и ОА связывает порочный круг: ожирение является фактором риска ОА и многих других заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями, а нарушения функции и ограничения нетрудоспособности, как правило, сопровождающие ОА, в свою очередь также приводят к увеличению ИМТ, индуцируют развитие диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [497–502].

Согласно рекомендациям, лечение ОА должно проводиться с учетом факторов риска: общих факторов риска — возраста, коморбидности (ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и т.д.), уровня интенсивности боли и функциональной недостаточности, наличия или отсутствия признаков воспаления, локализации и выраженности структурных изменений. Оптимальное лечение ОА должно включать комбинацию нефармакологических и фармакологических методов лечения. [502–504].

Терапия клинических проявлений ОА у больных с ожирением и другими метаболическими заболеваниями (АГ, ИБС и т.д. или их высоким риском) должна быть тщательно продумана врачом. При формировании схемы лечения большое внимание следует уделять немедикаментозным методам лечения — ЛФК, мероприятий, направленных на снижение ИМТ, организации режима труда и отдыха. На протяжении всего курса лечения необходим жесткий контроль уровня АД, ЭКГ. В настоящее время все более значимое место в терапии ОА занимают симптоматические препараты с возможным структурно-модифицирующим действием (SYSODOA). К ним относят глюкозамин (ГА) и хондроитин сульфат (ХС), диацериин, препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставных инъекций и экстракты авокадо и сои. Механизм лечебного действия ХС и ГА при ОА связан с их способностью подавлять катаболические (дегенеративные) и активировать анаболические (восстановительные) процессы в хрящевой ткани, оказывать собственное противовоспалительное и обезболивающее действие [505].

Ожирение в пожилом и старческом возрасте

Группа пациентов пожилого (60–74 лет) и старческого (75 лет и старше) возраста гетерогенна по своему функциональному физическому и когнитивному статусу. Несмотря на то, что с возрастом распространенность ожирения увеличивается [506] и имеется

достаточно оснований, чтобы считать снижение массы тела важной мерой профилактики сердечно-сосудистых, эндокринных и других заболеваний, существует ряд факторов, которые значительно затрудняют перенос стратегий коррекции повышенной массы тела, в том числе доказавших свою эффективность у людей среднего возраста, на пациентов пожилого и старческого возраста.

Во-первых, для пожилого возраста характерно развитие саркопенического ожирения с уменьшением мышечной массы [507]. Саркопения лежит в основе развития старческой астении — ведущего гериатрического синдрома, ассоциированного с утратой самостоятельности и развитием функциональной зависимости пациентов. Риск возникновения старческой астении особенно отчетливо увеличивается после 75 лет. Регулярные физические нагрузки являются важным компонентом коррекции ожирения в любом возрасте, при этом у пожилых людей физическая активность за счет поддержания мышечной массы и силы способна отдалить развитие старческой астении и/или замедлить ее прогрессирование.

Во-вторых, эпидемиологические данные позволяют предполагать, что критерии необходимости снижения веса в пожилом и старческом возрасте могут отличаться от таковых у людей среднего возраста. Так, в отличие от людей среднего возраста, у пожилых повышение ИМТ до 25–29,9 кг/м² по сравнению с более низкими значениями ассоциировано со снижением, а не повышением риска смерти [508]. Более того, у пожилых пациентов более высокая масса тела ассоциирована с большей минеральной плотностью кости, меньшим риском остеопороза и перелома бедренной кости, а снижение массы тела ассоциировано со снижением костной массы [509].

В-третьих, в клинических исследованиях по коррекции ожирения с включением людей пожилого возраста внимание, как правило, уделялось риску сахарного диабета, сердечно-сосудистых осложнений, но не сохранению функциональной активности. При этом у лиц старческого возраста (75 лет и старше) любая потеря веса (намеренная или нет) может иметь потенциально опасные последствия в виде развития и/или прогрессирования саркопении, мальнутриции, потери костной массы и повышения смертности [508]. Для этой группы пациентов не рекомендуется снижение массы тела при ИМТ 25–29,9 кг/м² [510].

Для пациентов пожилого возраста важным является сохранение или наращивание мышечной массы, поддержание физической активности. Физические нагрузки должны включать упражнения для гибкости, растяжки, баланса и выносливости. В рационе питания важное значение имеет достаточное потребление белка (не менее 1,0 г/кг веса), прием витамина D [511-512].

Ожирение в онкологии

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются второй по значимости причиной смерти в Европе после сердечно-сосудистых заболеваний. Для оценки ожирения в плане риска малигнизации решающим является как ИМТ, так и соотношение ОТ/ОБ. Абдоминальное ожирение чаще сопровождается риском развития ЗНО. Повышенный риск злокачественных новообразований вызван изменениями в гормональном статусе. Существует несколько моделей, доказывающих это, но ключевую роль играют стероидные гормоны. Адипокины висцеральной жировой ткани увеличивают активность ароматазы в жировой ткани, особенно при высоком ИМТ, что приводит к росту числа циркулирующих и местных эстрогенов [513]. При раке молочной железы происходило 10-кратное увеличение уровня локальных эстрогенов, что доказывает связь «опухоль–адипоциты». МС с гиперинсулинемией приводит к повышению продукции и уровня инсулиноподобного фактора роста-1, который оказывает митогенное действие и потенцирует действие эстрогенов на рецепторы. Гиперинсулинемия также приводит к снижению уровня СССГ, что в свою очередь ведет к повышению свободных стероидных гормонов (так при ИМТ > 30 число свободных эстрогенов и тестостерона увеличивается в 2–3 раза). Повышение секреции лептина, коррелирующее с числом адипоцитов, приводит к увеличению лептиновых рецепторов в ткани молочной железы (в 92% случаев рака молочной железы) и низкой выживаемости этой категории пациентов. Фреймингемское исследование показало повышенный риск рака молочной железы у женщин, страдающих ожирением. Был установлен относительный риск (ОР) 1,8% для класса с ожирением III. Аналогично проведенное американское исследование (495477 женщин) подтвердило результаты Фреймингемского исследования, выявило связь между висцеральным ожирением и размером опухоли, вовлечением лимфатических узлов и смертностью. Также была продемонстрирована зависимость между ожирением и раком эндометрия. Более одной трети эндометриоидных карцином можно связать с ожирением. ОР у женщин с ИМТ более 30 по сравнению с нормальным весом выше на 4,5%. В отличие от рака молочной железы рак эндометрия, ассоциированного с ожирением, встречается преимущественно у женщин в возрасте до 50 лет. Также доказана связь рака яичников и шейки матки с ожирением, хотя и менее выраженная. Малигнизация аденоматозных полипов толстой кишки на сегодняшний день считается доказанной, выявлена более низкая скорость апоптоза в слизистой оболочке кишки. Этот результат позволяет сделать предположение, что инсулин способен ускорять процесс малигнизации путем ингибирования апоптоза. В крупном исследовании Calle et al/USA [514] на протяжении 16 лет наблюдалось более 900 тыс. пациентов изначально без опухолей. В течение этого периода были зарегистрированы 57 145 случаев смерти от рака. При ожирении III смертность от ЗНО увеличилась на 52% у

мужчин (OR = 1,52) и 62% у женщин (OR = 1,62). 14% и 20% всех смертей от рака у мужчин и женщин соответственно могут быть связаны с избыточным весом или ожирением (Рис. б).



Рис. 6. Коэффициент вероятности развития ЗНО у женщин, ИМТ>40

(Искл. шейка матки, печень, яичники — ИМТ > 35; пищевод, желчный пузырь — ИМТ > 30) [515].

Ожирение может рассматриваться не только как фактор риска развития опухолей и отягчающий критерий в лечении (хирургия, химиотерапия и радиотерапия), но и как отрицательный прогностический фактор при уже диагностированных ЗНО.

Ожирение и психоэмоциональные расстройства

Ожирение имеет черты психосоматического заболевания, в патогенезе и клинической картине которого сочетаются и взаимодействуют биологические и психологические факторы и симптомы [516].

Большинство лиц с ожирением не страдает конкретными расстройствами личности (психопатиями), однако им присущи некоторые личностные особенности. Важнейшая из них — алекситимия, т.е. сниженная способность распознавать и называть собственные чувства, в сочетании с ограниченной способностью к воображению. Пациентам с ожирением присущи также импульсивность, непредсказуемость поведения, пассивность, зависимость, раздражительность, ранимость, инфантильность, эмоциональная неустойчивость, эксцентричность, истероидность, тревожно-фобические и психоастенические черты. Неудачи со снижением массы тела усугубляют свойственную лицам с ожирением низкую самооценку, ощущение собственной несостоятельности, низкую самоэффективность (уверенность в своей способности что-либо изменить), замыкая «порочный круг» усилением депрессии и тревоги. Характерными особенностями мышления и восприятия, общими и для ожирения, и для тревожно-депрессивных расстройств, являются ригидность, склонность к «застреванию» в эмоциях, «черно-белое» мышление (по принципу «все или ничего»), катастрофизация (ожидание наихудшего из

всех вариантов событий), склонность к необоснованным обобщениям («У меня никогда ничего не получается»), плохая переносимость неопределенности и ожидания [517].

Кроме того, существуют эпидемиологические и клинические ассоциации между тревожно-депрессивными расстройствами и ожирением. Некоторые категории пациентов имеют повышенный риск формирования или выявления нарушений психики. К ним относятся женщины, пациенты с морбидным ожирением, а также пациенты, которые активно обращаются к врачу для снижения массы тела [518; 519].

При морбидном ожирении частота субклинических и клинически значимых тревоги и депрессии достоверно выше, чем в популяции: хотя бы одно психопатологическое расстройство имеет более половины лиц с ИМТ > 40 [520].

Во многих случаях депрессия и тревога предшествуют развитию ожирения, а степень выраженности психических симптомов коррелирует с антропометрическими и биохимическими нарушениями, свойственными ожирению [521]. Депрессия, тревога и ожирение оказывают друг на друга взаимонегативное влияние [522]. Эта связь обусловлена многими факторами, в первую очередь — общностью некоторых звеньев центральной регуляции приема пищи и настроения.

Дисфункция моноаминергической (серотонин, норадреналин, дофамин) передачи нервного сигнала в ЦНС, лежащая в основе депрессивных и тревожных расстройств, играет роль и в патогенезе ожирения. Серотонин ускоряет насыщение, влияет на аппетит и выбор макронутриентов, подавляя желание потреблять углеводы и жиры; возможно, он опосредует некоторые из эффектов лептина на снижение массы тела. Дефицит серотонина при депрессии повышает влечение к углеводам, прием которых уменьшает вегетативные симптомы депрессии, но и увеличивает вес. Норадреналин модулирует прием пищи, влияя на нейропептид Y и лептин. Стимуляция дофаминовых рецепторов сопровождается не только снижением объема и числа приемов пищи, но и прямым влиянием на расход энергии [523].

Также возможные психологические механизмы связи ожирения и психических расстройств включают стигматизацию лиц с ожирением, развитие у них низкой самооценки, негативного отношения к образу «я» и последующей тревоги и депрессии [524]. Пациенты с ожирением очень часто подвергаются стигматизации со стороны общества [525]. У детей с ожирением подвергавшихся насмешкам по поводу внешнего вида, отмечается достоверное повышение частоты дисморфофобии и депрессии [526]. Симптомы тревоги и депрессии у тучных лиц нарастают параллельно увеличению психосоциальных проблем. Психопатологический дистресс выявляется у 26% лиц с ожирением и ухудшает качество жизни достоверно больше, чем сопутствующие ожирению

соматические заболевания. Психотравмирующие события детства в 4,6 раза повышают риск ожирения во взрослом возрасте [527].

Значение психосоматических нарушений для ведения пациентов с ожирением неоспоримо. Наличие депрессии и тревоги ухудшает комплаентность пациентов с ожирением в рамках программы коррекции массы тела.

Таблица 20

Влияние психических расстройств на терапию ожирения [528]

Симптомы тревоги и депрессии	Влияние на комплаентность
Снижение энергии, чувство отгороженности и изоляции	Препятствие повышению физической активности
Снижение памяти, внимания, концентрации	Трудности в выполнении рекомендаций
Подавленное настроение, тревога	Переедание, нерегулярное питание, увеличение потребления жирной и сладкой пищи
Пессимизм, безнадежность	Низкая самооэффективность, неверие в успех
Особенности личности	Затруднения с достижением поставленных целей

Таким образом, необходим целостный психосоматический подход к ведению пациентов с ожирением, сочетающий медицинские программы коррекции массы тела с психотерапией, направленной на устранение психологических проблем, послуживших причиной развития ожирения или возникших на его фоне [529].

При наличии клинически явной депрессии или тревоги целесообразно начинать с лечения соответствующих расстройств и лишь затем приступать к собственно программе коррекции массы тела. При менее выраженных или стертых симптомах депрессии у пациента с ожирением показано назначение СИОЗС в сочетании с психотерапией, так как препараты этой группы через серотониновые и норадреналиновые системы одновременно влияют как на потребление пищи, так и на психоэмоциональное состояние пациентов с ожирением [530; 531].

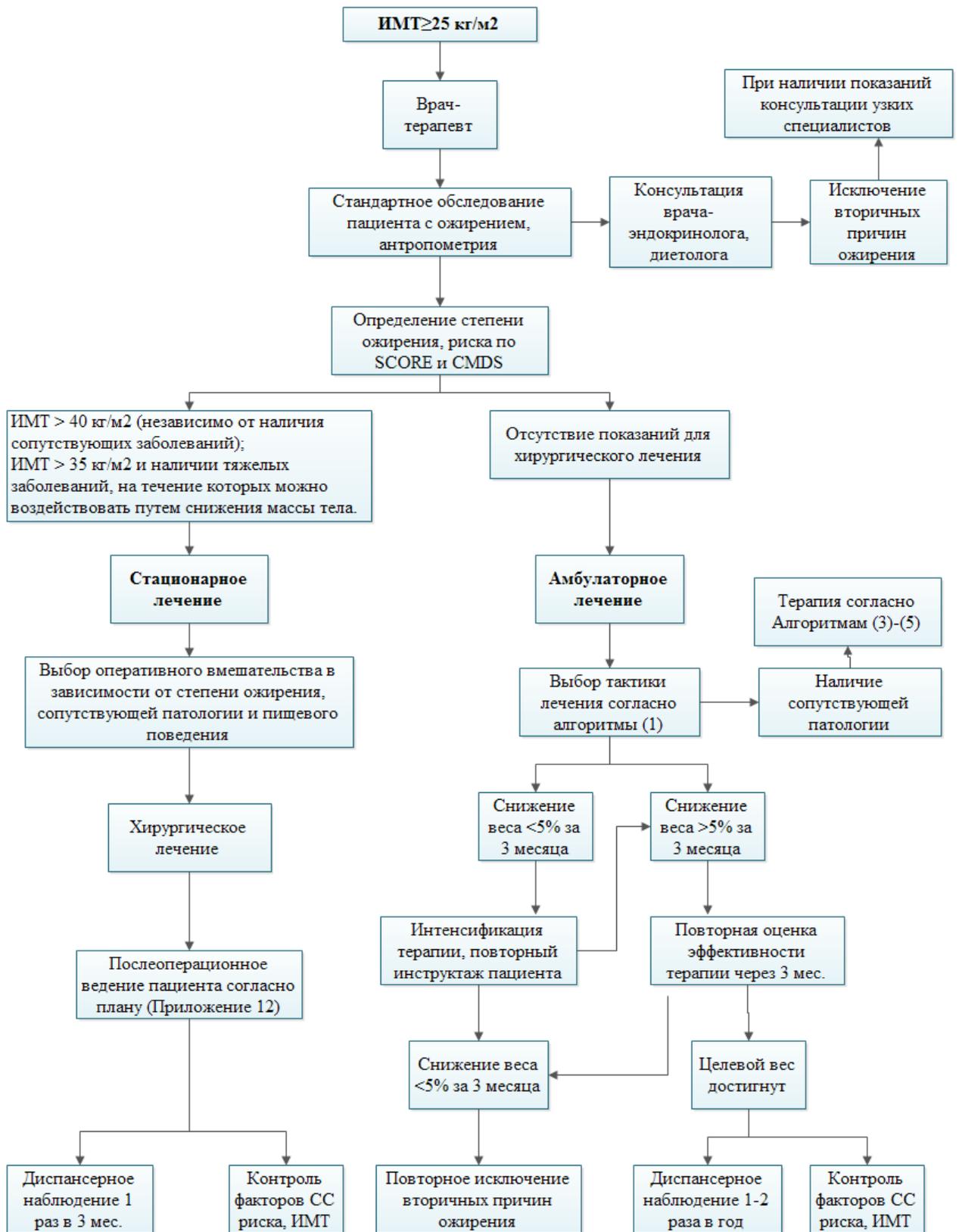
Комплексное ведение ожирения как заболевания

Для эффективного ведения заболевания необходимо мультидисциплинарный подход. Это означает участие разных работников системы здравоохранения [532]: терапевта и врача общей практики, которые должны вести большинство больных ожирением, специалистов

разных областей, в зависимости от особенностей пациента с ожирением и проблем с его лечением, специально обученных медицинских сестер для тщательного динамического наблюдения за больным на фоне пожизненной терапии.

Безусловно, основная медицинская помощь оказывается во время посещения врача в первичном звене здравоохранения (поликлинике или стационаре). Однако целесообразно использовать и другие методы оказания медицинской помощи, например, телефонные интервью и более сложные телемедицинские мероприятия (включая видеоконференции и консультации). Телефонные контакты эффективно способны существенно повысить приверженность пациентов к лечению и эффективны для коррекции поведения пациента. За счет более частых контактов они также способствуют более своевременному и оперативному решению проблем пациента.

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С ОЖИРЕНИЕМ



ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Индекс висцерального ожирения [533–536]

ИВО (VAI) — показатель «функции висцеральной жировой ткани» и чувствительности к инсулину, его увеличение в значительной степени связано с повышением кардиоваскулярного риска.

Расчет ИВО:

Мужчины: $\text{ИВО(VAI)} = (\text{ОТ} / 39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП})$

Женщины: $\text{ИВО(VAI)} = (\text{ОТ}/36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП})$

VAI = 1 для здоровых пациентов с нормальным ИМТ, распределением жировой массы, уровнями ЛПВП и ТГ.

Повозрастные показатели ИВО, при превышении которых сердечно-сосудистый риск резко возрастает:

<30 лет — 2,52

30–42 лет — 2,23

42–52 года — 1,92

52–66 лет — 1,93

> 66 лет — 2,00

Приложение 2

Классификация ожирения

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

1.1. Гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип)

1.2. Андроидное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип)

2. Симптоматическое (вторичное) ожирение:

2.1. С установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением, синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля, остео дистрофия Олбрайта)

2.2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдромы Бабинского–Пехкранца–Фрелиха, Прадера–Вилли)

2.2.1. Опухоли головного мозга

2.2.2. Диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания

2.2.3. На фоне психических заболеваний

2.3. Эндокринное:

2.3.1. Гипотиреоидное

2.3.2. Гипоовариальное

2.3.3. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы (болезнь Иценко–Кушинга, синдром Фрелиха, синдром Лоренса–Муна–Бидля, болезни Барракера–Симонса, послеродовые нейроэндокринно-обменные синдромы, гипоталамический синдром периода полового созревания)

2.3.4. Заболевания надпочечников (синдром Иценко–Кушинга, кортикоэстрома

2.3.5. Инсулинома (опухоль поджелудочной железы)

2.4. Ятрогенное (обусловленное приемом ряда лекарственных препаратов — ГКС)

Вторичные причины ожирения:

- Гипотиреоз
- Синдром Иценко–Кушинга
- Инсулинома
- Гипоталамическое ожирение
- СПКЯ
- Генетические заболевания (напр., синдромы Бабинского–Пехкранца–Фрелиха, Прадера–Вилли, Альстрома, Кохена, Фролиха, Борджеса–Форсмана–Лехмана, Барде–Бидля)
- Недостаточность гормона роста
- Прием гормональных контрацептивов
- Беременность
- Ожирение, связанное с приемом лекарственных препаратов: фенотиазины, вальпроат натрия, карбамазепин, трициклические антидепрессанты, препараты лития, глюкокортикостероиды, мегестерола ацетат, тиозалидиндионы, препараты сульфонилмочевины, инсулин, блокаторы адренорецепторов, антагонисты серотонина, особенно ципрогептадин)
- Прекращение курения
- Нарушения пищевого поведения: булимия, переедание, синдром ночного сна
- Гипогонадизм
- Псевдогипопаратиреоз
- Неадекватное парентеральное питание

I. Алгоритм обследования женщин с ожирением для исключения СПКЯ

1. Анамнез и оценка жалоб больной

- нарушение менструального цикла (олигоменорея менее 9 месяцев в год, аменорея)

- ановуляторное бесплодие
- андрогензависимая дерматопатия (гирсутизм, алопеция, акне)
- 2. Оценка ИМТ и ОТ
- 3. Гинекологический осмотр
- 4. Исследование гормонального спектра на 3–5-й день спонтанного или индуцированного (на фоне аменореи) менструального цикла: ЛГ, ФСГ, пролактин, тестостерон, эстрадиол (Э2), дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С), 17-оксипрогестерона (17-ОП), СССГ
- 5. Исследование биохимического спектра крови: ГПН, липидный спектр, ИРИ натошак
- 6. УЗИ органов малого таза: увеличение объема яичников более 9 мл, утолщение и уплотнение белочной оболочки, наличие по периферии более 8 фолликулярных кист диаметром 6–10 мм, возможна гиперплазия эндометрия

II. Алгоритм обследования больных с ожирением для исключения гиперкортицизма

1. Данные физикального обследования: центральное ожирение, худые конечности, лунообразное лицо с багровым румянцем, отложение жировой ткани над ключицами и над лопатками («бычий горб»), истончение кожи, кровоточивость, фиолетовые стрии на коже груди, живота, бедер, слабость проксимальных групп мышц, АГ, отеки, застойная сердечная недостаточность
2. Остеопороз и переломы, нарушения менструального цикла, дисфункция половых желез, плохое заживление ран, повышенная частота инфекций
3. Психические нарушения: раздражительность, депрессия, эмоциональная лабильность, расстройства сна
4. Гиперпигментация в околососковой области, складок ладоней и послеоперационных швов характерна для эктопической опухолевой секреции АКТГ
5. Для дифференциальной диагностики проводят короткую супрессивную пробу с дексаметазоном. В 23:00 больной принимает 1 мг дексаметазона, а в 8 утра следующего дня натошак исследуют кровь для определения кортизола в сыворотке. У здоровых продукция АКТГ, кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) и кортизола подавляется. При любой форме гиперкортицизма продукция кортизола не снижается (остается выше 5 мкг%)
6. Надежный диагностический признак истинного синдрома Кушинга — повышение уровня свободного кортизола в суточной моче более чем в 3 раза от нормы. При меньшем увеличении суточной экскреции свободного кортизола требуются дополнительные исследования в условиях специализированного эндокринологического отделения опытным эндокринологом

III. Алгоритм обследования больных с ожирением для исключения гипотиреоза

1. Данные анамнеза: тиреоидэктомия, радиоiodтерапия, хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хасимото), реже — подострый тиреоидит, наружное облучение шеи
2. Лекарственный анамнез: прием амиодарона, препаратов лития, интерферона, антитиреоидные средства
3. Частые симптомы гипотиреоза (неспецифические): непереносимость холода, сухость кожи, слабость, запоры, боли в суставах, выпадение волос, запоры, нарушения менструального цикла, снижение памяти, сонливость
4. Физикальные данные (частые признаки): АГ (повышение ДАД), брадикардия, желтоватый цвет лица, периорбитальные отеки, синдром запястного канала, замедление глубоких сухожильных рефлексов, снижение температуры тела, умеренная мышечная слабость, медлительность в движениях
5. Лабораторные показатели: повышение ТТГ, снижение свободного Т4, в ОАК нормо- или гипохромная анемия, дислипидемия (Ia или Ib по Фридериксену)

IV. Алгоритм обследования больных с ожирением для исключения гиперпролактинемии

1. Особенности клинических проявлений: нарушение менструального цикла и галакторея, снижение либидо и потенции, эректильная дисфункция, гинекомастия, бесплодие

2. Психоэмоциональные расстройства: астения, нарушение памяти, эмоциональная лабильность, повышенная тревожность, склонность к депрессии, психовегетативные реакции
3. При пролактинсекретирующих опухолях гипофиза наблюдается более выраженная степень ожирения (2–3-й ст.)
4. Лабораторные показатели: атерогенная дислипидемия, повышение пролактина (100 нг/мл и выше)
5. Осмотр окулиста (поля зрения, глазное дно)
6. МРТ головного мозга

V. Алгоритм обследования больных для исключения гипоталамического генеза ожирения

1. Особенности клиники: быстрое увеличение массы тела у лиц молодого возраста, связь ожирения с перенесенной инфекцией (вирусный энцефалит), травмой, опухолью церебральных структур, общесоматической инфекцией (ангина, хронический тонзиллит, ревматизм, корь, паротит, скарлатина); головные боли, повышение АД, расстройства сна (чаще бессонница), нарушение потоотделения, вегетативные кризы, склонность к симпатoadреналовым реакциям
2. Характер ожирения: отложение жира в области груди, живота (в виде фартука), ягодиц, бедер
3. Трофические изменения кожи: сухость, полосы растяжения (стрии) белые или розовые, угревая сыпь
4. Сочетание ожирения с различными эндокринными нарушениями (снижением функции половых желез, вторичным гиперкортицизмом, нарушением углеводного, водно-солевого обмена)
5. Осмотр невролога
6. В зависимости от типа гормональных нарушений выделяют следующие нозологии:
 - Адипозо-генитальная дистрофия (синдром Бабинского–Фрелиха): ожирение, гипофункция половых желез в детском возрасте или у подростков, гипогенитализм, часто отставание в росте
 - синдром Лоренса–Муна–Бидля: ожирение, пигментный ретинит, задержка роста, дебилность, костные аномалии (деформация костей черепа, грудной клетки, полидактилия, синдактилия), врожденный порок сердца
 - синдром Морганьи–Стюарта–Мореля (диабет «бородатых женщин»): ожирение у женщин зрелого возраста, вирилизация, высокая гипертензия, гиперостоз (утолщение) внутренней пластинки лобной и затылочной кости черепа, сахарный диабет
 - пубертатный базофилизм: ожирение, розовые полосы растяжения, гипертензия, асимметрия АД, высокий рост, ускорение физического и полового развития, дифференцировка скелета, отсутствие остеопороза, более высокое содержание АКТГ и кортизола в плазме и некоторое повышение экскреции 17-ОКС с мочой, нормальный суточный ритм секреции кортизола, положительная реакция на введение малых доз дексаметазона

Приложение 3

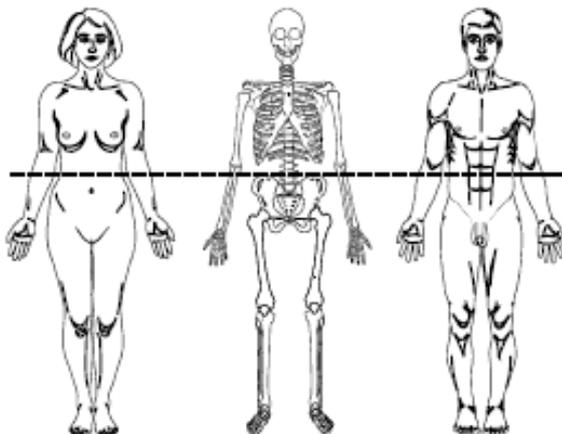
Сбор анамнеза у пациента с ожирением/избыточной массой тела

Медицинский анамнез	<ul style="list-style-type: none"> • Пол, возраст, национальная принадлежность • Сопутствующая патология • Расстройства пищевого поведения • Другие медицинские или хирургические состояния • Аллергии • Принимаемые препараты
----------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Курение • Употребление алкоголя • Наркомании (напр., марихуана, кокаин и пр.)
Семейный анамнез	<ul style="list-style-type: none"> • Члены семьи с ожирением • Значимые заболевания членов семьи
Социальноэкономический и культурный анамнез	<ul style="list-style-type: none"> • Экономический статус • Социальный статус • Культурная принадлежность • Профессия • Состав семьи • Отношения с родителями • Семейный статус • Жизненная ситуация • Вредные привычки, зависимости (физические, пищевые, сексуальные и т.д.) • Географическое проживание (урбанистическое переедание)
Окружающая среда	<ul style="list-style-type: none"> • Предыдущие попытки снижения веса и их результат – Какие барьеры к снижению веса возникли • Триггеры нарушения режима (голод, тревога, скука, переедание...) • Еда в ночное время суток • Переедание • Эмоциональное переедание • Семейные/культурные влияния • Общественное влияние • Готовность к изменениям
Питание и перекусы	<ul style="list-style-type: none"> • Время • Частота • Состав пищи • Приготовление пищи • Доступность пищи • Места приема пищи дома • Места приема пищи вне дома <ul style="list-style-type: none"> • исключение морбидных стереотипов пищевого поведения: переедание / большие порции, высокая калорийность, голодный завтрак, редкие приемы пищи и переедание вечером, много легко усваиваемых углеводов, много сатурированных жиров и холестерина, дефицит полиненасыщенных Омега-3 жиров, витаминов E, D и пробиотиков
Записи	<ul style="list-style-type: none"> • Дневник питания, включающий количество, время и состав потребляемой пищи • контроль пациента посредством телефонных звонков 1 раз в 3 дня • проверка дневника питания врачом на каждом визите • Электронные дневники питания

Измерение окружности талии

- Насупайте гребни подвздошных костей и определите их наиболее высокую часть.
- Проведите измерительную ленту горизонтально на уровне подвздошных костей вокруг живота.
- Убедитесь, что лента не сдавливает кожу.
- Измерьте окружность талии в конце выдоха.



Расположение измерительной ленты при определении окружности талии у взрослых.

Измерение окружности бедер

Окружность бедер измеряют по самой выступающей части ягодиц, держа сантиметровую ленту параллельно полу.

Измерение роста

Для измерения роста используют ростомер. Он состоит из площадки, вертикальной стойки с делениями и передвижной планшетки.

1. Пациент встает спиной к стойке, касается ее пятками, ягодицами, лопатками и затылком.

2. Положение головы должно быть таким, чтобы верхние края наружных слуховых проходов и углы глаз были на одном горизонтальном уровне.

3. Опустите планшечку на голову пациента:

- зафиксируйте показания по правой стороне шкалы ростомера;

- запишите данные в учетный документ.

Если рост пациента измеряют в положении сидя, к высоте сидящего пациента прибавляют расстояние от скамейки до пола или снимают показания по левой стороне шкалы.

Измерение массы тела и расчет ИМТ

Проводят на медицинских весах. Взвешивание проводят натощак в нательном белье после утреннего посещения туалета.

- Отрегулируйте весы, установите нулевой показатель.
- Пациенту следует без обуви встать на платформу весов.
- Спросите ориентировочный вес пациента.
- Установите килограммовую гирю до указанного пациентом веса.
- Откройте затвор арретира (механического приспособления для закрепления подвижной части измерительного прибора).
- Передвигайте граммовую гирю до уравнивания коромысла весов.
- Закройте затвор арретира.
- Попросите пациента сойти с платформы.
- Зафиксируйте показание в учетной документации.

Индекс массы тела рассчитывается по формуле:

$$I = \frac{m}{h^2},$$

где:

- m — масса тела в килограммах
 - h — рост в метрах,
- и измеряется в кг/м².

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

Номограмма для определения ИМТ

Приложение 5

Показания для проведения специальных диагностических методов

Показания для проведения специальных диагностических методов	Возможные состояния	Тесты
Астения Депрессия Непереносимость холода Чрезмерная сонливость Сухость кожи и волос	Гипотиреоз, первичный	Свободный Т4: низкий ТТГ: повышен

Запоры		
Мышечные судороги		
Снижение концентрации		
Астения	Гипотиреоз, центральный	Свободный Т4: низкий ТТГ: низконормальный или нормальный
Депрессия		
Непереносимость холода		
Чрезмерная сонливость		
Сухость кожи и волос		
Запоры		
Мышечные судороги		
Снижение концентрации		
Центральное ожирение	Болезнь/синдром Иценко– Кушинга	Свободный кортизол в моче: > 50 мкг / 24 часа Тест подавления дексаметазона в малых дозах: утренний кортизол в крови > 50 нмоль / л (> 1,8 мкг / дл) Наличие ожирения может дать ложноположительный результат. При подозрении должен быть подтвержден при дальнейшем тестировании
Лунообразное лицо		
Растяжки		
Гирсутизм		
Липодистрофия		
Гипертония		
Диабет		
Депрессия		
Нарушение менструального цикла, аменорея, выделение из сосков у женщин, снижение потенции, либидо, бесплодие, гинекомастия	Синдром гиперпролактинемии	Пролактин, КТ/МРТ гипофиза, УЗИ яичников, матки у женщин, предстательной железы у мужчин
Галакторея		
Снижение потенции, либидо, бесплодие, увеличение грудных желез, снижение мышечной массы у мужчин	Синдром гипогонадизма (первичный/вторичный)	Тестостерон, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, СССГ, УЗИ молочных желез, рентгенография черепа (боковая проекция), консультация андролога
Евнуховидный тип телосложения, снижение тургора кожи, дряблость мышц, гинекомастия, недоразвитие наружных половых органов		
Нарушение менструального цикла, аменорея, избыточный рост волос на теле у женщин		
Андроидный тип телосложения, гирсутизм, вирилизация	Синдром гиперандрогении	ЛГ, ФСГ, СССР, тестостерон, 17- ОР, УЗИ малого таза, надпочечников, консультация гинеколога

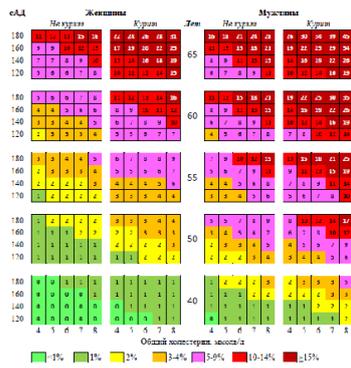


Рис. 1. Шкала SCORE при уровне ХС ЛПВП = 0,8 ммоль/л. Риск развития сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет

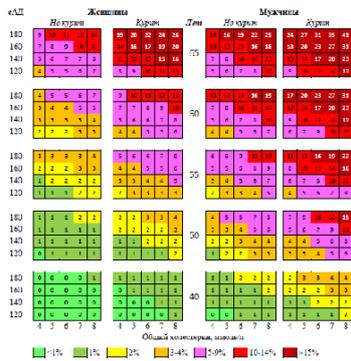


Рис. 2. Шкала SCORE при уровне ХС ЛПВП = 1,0 ммоль/л. Риск развития сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет

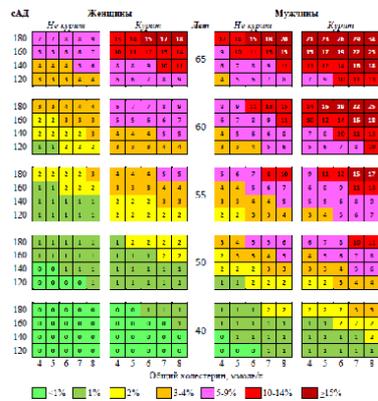


Рис. 3. Шкала SCORE при уровне ХС ЛПВП = 1,4 ммоль/л. Риск развития сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет

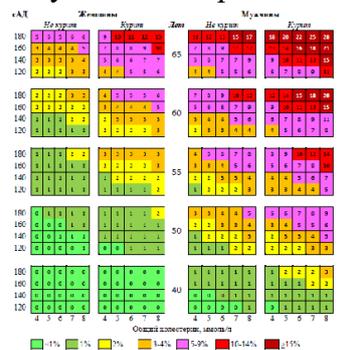


Рис. 4. Шкала SCORE при уровне ХС ЛПВП = 1,8 ммоль/л. Риск развития сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет

Приложение 7

Таблица 4

Оценка кардиометаболического риска по шкале CMDS [537; 538]		
Стадия	Описание	Критерии
0	Метаболически здоровые	Нет факторов риска
1	1 или 2 фактора риска	Один или 2 фактора риска из следующих: а) ОТ >112 см у мужчин и >80 см у женщин б) САД \geq 130 мм рт.ст. или ДАД \geq 85 мм рт.ст. или прием гипотензивных препаратов в) ЛПВП <1,0 ммоль/л для мужчин, <1,3 ммоль/л для женщин или прием гиполипидемических препаратов г) ТГ \geq 1,7 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов
2	Предиабет или метаболические нарушения	Наличие одного из нижеследующих состояний: ✓ Наличие 3 и более факторов риска – ОТ >112 см у мужчин и >80 см у женщин – САД \geq 130 мм рт.ст. или ДАД \geq 85 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов – ЛПВП <1,0 ммоль/л для мужчин, <1,3 ммоль/л для женщин или прием гиполипидемических препаратов – ТГ \geq 1,7 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов ✓ НГН ✓ НТГ
3	Метаболические нарушения+предиабет	Наличие двух и более из нижеследующих состояний: ✓ Наличие 3 и более факторов риска – ОТ >112 см у мужчин и >80 см у женщин – САД \geq 130 мм рт. ст. или ДАД \geq 85 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов – ЛПВП <1,0 ммоль/л для мужчин, <1,3 ммоль/л для женщин или прием гиполипидемических препаратов – ТГ \geq 1,7 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов ✓ НГН ✓ НТГ
4	СД 2-го типа и/или ССЗ	Наличие СД 2-го типа и/или ССЗ (стенокардия, ИМ, стентирование в анамнезе, ЧКШ, ОНМК, ампутация вследствие заболевания периферических артерий)

Приложение 8

Режимы питания, которые могут быть рекомендованы пациентам с ожирением [539]

Принципы рационального питания:

Тарелка оптимального соотношения продуктов, рекомендуемого ВОЗ



Характеристики основных режимов питания, которые могут быть предложены пациенту для снижения веса [540]:

	Принцип	Снижение веса	Метаболические эффекты	Риск
Низкоуглеводная диета	примерно 50–150 г углеводов в день, иногда меньше	<ul style="list-style-type: none"> • Может привести к незначительно большей потере веса по сравнению с низкожировой диетой в первые 6 месяцев. Впоследствии потеря веса соответствует другим диетам с ограничением калорий • Может снизить тягу к пище 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓гликемию натощак и уровень инсулина • ↓ТГ • Незначительно ↑ ЛПВП и ЛПНП • Метаболические эффекты, отмеченные выше, могут происходить с или без потери веса • Может способствовать незначительному ↓ АД • У пациентов с эпилепсией кетогенные диеты могут уменьшить судороги • Кетогенные диеты, возможно, улучшают прогноз осложнений СД 2-го типа (т.е. нефропатия) 	Может вызвать тягу к углеводам в течение первых нескольких дней, что может быть преодолено путем добавления искусственных подсластителей или продуктов с низким гликемическим индексом
Низкожировая диета	Жиры — примерно 20-30	Через 6 мес эффект на вес сопоставим с	<ul style="list-style-type: none"> • может ↓гликемию натощак и уровень инсулина 	Контроль аппетита может быть сложным, возможно добавление препаратов для

	% от общего числа калорий	низкоуглеводной диетой	<ul style="list-style-type: none"> • Незначительно ↓ ЛПВП и ЛПНП • Может способствовать незначительному ↓ АД 	снижения аппетита. При увеличении потребления углеводов потеря веса не будет достигнута, возможно развитие гипергликемии, ↑инсулина, ↑ ТГ и ↓ ЛПВП
Очень низкокалорийная диета		Приводит к более быстрой потере веса, чем стандартный режим ограничения углеводов и / или жиров	<ul style="list-style-type: none"> • ↓гликемию натощак и уровень инсулина • ↓ТГ • Незначительно ↑ ЛПВП • Незначительно ↓ ЛПНП • ↓ АД 	Усталость, тошнота, запор, диарея, потеря волос, ломкость ногтей и непереносимость холода, дисменорея, камни в желчном пузыре, камни в почках, подагра. При недостаточном потреблении минералов возможны: Тахикардия и аритмии Мышечные спазмы Увеличение риска остеопороза Карисес
Высокобелковая диета		Потеря веса сопоставима со стандартным режимом ограничения углеводов и / или жиров	Эффекты зависят от преобладания жиров или углеводов в рационе	-

Приложение 9

Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных категорий населения РФ [541]

Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для мужчин

Показатели (в сутки)	Группа физической активности (коэффициент физической активности)														
	I (1,4)			II (1,6)			III (1,9)			IV (2,2)			V (2,5)		
	Возрастные группы														
	18–29	30–39	40–59	18–29	30–39	40–59	18–29	30–39	40–59	18–29	30–39	40–59	18–29	30–39	40–59
	Энергия и макронутриенты														

	Энергия, ккал	24 50	23 00	21 00	28 00	26 50	25 00	3 3 0 0	31 50	29 50	38 50	36 00	3 4 0 0	<4 20 0 0	3 9 5 0	37
2	Белок, г	72	68	65	80	77	72	9 4	89	84	10 8	10 2	9 6	11 7	1 1 1	1
	в т.ч. животный, г	36	34	32, 5	40	38, 5	36	4 7	44, 5	42	54	51	4 8	58, 5	5 5, 5	5
	% от ккал	12	12	12	12	12	12	1 1	11	11	11	11	1 1	11	1 1	1
3	Жиры, г	81	77	70	93	88	83	1 1 0	10 5	98	12 8	12 0	1 1 3	15 4	1 4 4	1
	Жир, % от ккал	30	30	30	30	30	30	3 0	30	30	30	30	3 0	33	3 3	3
	МНЖК, % от ккал	10														
	ПНЖК, % от ккал	6–10														
	Омега-6, % от ккал	5–8														
	Омега-3, % от ккал	1–2														
	Фосфолипиды, г	5–7														
4	Углеводы, г	35 8	335	30 3	411	387	366	484	462	432	5 6 6	52 8	4 9 9			
	Сахар, % от ккал	<10														
	Пищевые волокна, г	20														
	Витамины															
	Витамин С, мг	90														
	Витамин В1, мг	1,5														
	Витамин В2, мг	1,8														
	Витамин В6, мг	2,0														
	Ниацин, мг	20														
	Витамин В12, мкг	3,0														
	Фолаты, мкг	400														
	Пантотеновая кислота, мг	5,0														
	Биотин, мкг	50														
	Витамин А, мкг рет. экв.	900														
	Бета-каротин, мг	5,0														
	Витамин Е, мг ток. Экв.	15														
	Витамин D, мкг	10														
	Витамин К, мкг	120														

		Минеральные вещества
	Кальций, мг	1000
	Фосфор, мг	800
	Магний, мг	400
	Калий, мг	2500
	Натрий, мг	1300
	Хлориды, мг	2300
	Железо, мг	10
	Цинк, мг	12
	Йод, мкг	150
	Медь, мг	1,0
	Марганец, мг	2,0
	Селен, мкг	70
	Хром, мкг	50
	Молибден, мкг	70
	Фтор, мг	4,0

*Для лиц, работающих в условиях Крайнего Севера, энерготраты увеличиваются на 15% и пропорционально возрастают потребности в белках, жирах и углеводах.

Таблица 5.2

Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для женщин

Показатели (в сутки)	Группа физической активности (коэффициент физической активности)													Женщины старше 60 лет	
	I (1,4)			II (1,6)			III (1,9)			IV (2,2)					
	Возрастные группы														
	18– 29	30– 39	40– 59	18– 29	30– 39	40– 59	18– 29	30– 39	40– 59	18– 29	30– 39	40– 59			
	Энергия и макронутриенты														
Энергия, ккал	2000	1900	1800	2200	2150	2100	2600	2550	2500	3050	2950	2850	1975		
2 Белок, г	61	59	58	66	65	63	76	74	72	87	84	82	61		
в т.ч. животный, г	30,5	29,5	29	33	32,5	31,5	38	37	36	43,5	42	41	30,5		
% от ккал	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
3 Жиры, г	67	63	60	73	72	70	87	85	83	102	98	95	66		
Жир, % от ккал	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
МНЖК, % от ккал	10														
ПНЖК, % от ккал	6–10														
Омега-6, % от ккал	5–8														
Омега-3, % от ккал	1–2														
Фосфолипиды, г	5–7														
4 Углеводы, г	289	274	257	318	311	305	378	372	366	462	432	417	284		
Сахар, % от ккал	<10														
Пищевые волокна, г	20														
	Витамины														
Витамин С, мг	90														
Витамин В1, мг	1,5														
Витамин В2, мг	1,8														
Витамин В6, мг	2,0														
Ниацин, мг	20														
Витамин В12, мкг	3,0														
Фолаты, мкг	400														

Пантотеновая Кислота, мг	5,0	
Биотин, мкг	50	
Витамин А, мкг рет.экв.	900	
Бета-каротин, мг	5,0	
Витамин Е, мг ток. экв.	15	
Витамин D, мкг	10	15
Витамин К, мкг	120	
Минеральные вещества		
Кальций, мг	1000	1200
Фосфор, мг	800	
Магний, мг	400	
Калий, мг	2500	
Натрий, мг	1300	
Хлориды, мг	2300	
Железо, мг	18	
Цинк, мг	12	
Йод, мкг	150	
Медь, мг	1,0	
Марганец, мг	2,0	
Селен, мкг	55	
Хром, мкг	50	
Молибден, мкг	70	
Фтор, мг	4,0	

*Для лиц, работающих в условиях Крайнего Севера, энерготраты увеличиваются на 15%, пропорционально возрастают потребности в белках, жирах и углеводах.

Таблица 5.3

Дополнительные потребности в энергии и пищевых веществах для женщин в период беременности и кормления ребенка

	Беременные (2-я половина)	Кормящие (1–6 мес.)	Кормящие (7–12 мес.)
Энергия и макронутриенты			
Энергия, ккал	350	500	450
Белок, г	30	40	30
В т.ч. животный, г	20	26	20
Жиры, г	12	15	15
Углеводы, г	30	40	30
Витамины			
Витамин С, мг	10	30	30
Витамин В1, мг	0,2	0,3	0,3
Витамин В2, мг	0,2	0,3	0,3

Витамин В6, мг	0,3	0,5	0,5
Ниацин, мг	2	3	3
Витамин В12, мкг	0,5	0,5	0,5
Фолат, мкг	200	100	100
Витамин А, мкг рет. экв.	100	400	400
Пантотеновая кислота, мг	1,0	2,0	2,0
Витамин Е, мг ток. экв.	2	4	4
Витамин D, мкг	2,5	2,5	2,5
Минеральные вещества			
Кальций, мг	300	400	400
Фосфор, мг	200	200	200
Магний, мг	50	50	50
Железо, мг	15	0	0
Цинк, мг	3	3	3
Йод, мкг	70	140	140
Медь, мг	0,1	0,4	0,4
Марганец, мг	0,2	0,8	0,8
Селен, мкг	10	10	10

«Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» Методические рекомендации 2.3.1.2432-08 от 18.12.2008

Приложение 10

Рекомендации по физической активности [539, 542]



adapted from © Board of Regents of the University System of Georgia by Georgia State University, The American College of Sports Medicine (ACSM) and the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Recommendation

Приложение 11

Оценка готовности пациента к терапии



В качестве метода оценки готовности пациента к терапии используется стандартная визуально-аналоговая шкала. Пороговым значением, говорящим о достаточной готовности пациента к модификации образа жизни и терапии ожирения, рассматривается 6,5 баллов [543].

Приложение 12

План послеоперационного наблюдения пациента

	Перед операцией	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	Ежегодно
ОАК	X	X	X	X	X	X	X	X
Печеночные пробы	X	X	X	X	X	X	X	X
Глюкоза	X	X	X	X	X	X	X	X
Креатинин	X	X	X	X	X	X	X	X
Электролиты	X	X	X	X	X	X	X	X
Железо/ферритин	X		Ха	Ха	Ха	Ха	Ха	Ха
Витамин В12	X		Ха	Ха	Ха	Ха	Ха	Ха
Фолаты	X		Ха	Ха	Ха	Ха	Ха	Ха
Кальций	X		Ха	Ха	Ха	Ха	X	Ха
Интактный паратгормон	X		Ха	Ха	Ха	Ха	Ха	Ха
25-Д	X		Ха	Ха	Ха	Ха	Ха	Ха

Альбумин/П реальбумин	X	Ха	Ха	Ха	Ха	Ха	Ха
Витамин А	X					необяза тельно	необяза тельно
Цинк	X		необяза тельно	необяза тельно		необяза тельно	необяза тельно
Минеральна я плотность костей, состав тела	X			Ха		Ха	Ха
Витамин В1		необяза тельно	необяза тельно	необяза тельно	необяза тельно	необяза тельно	необяза тельно

X — рекомендовано выполнять пациентам после бариатрической хирургии.

Ха — исследования должны выполняться пациентам после любого вида шунтирования. Все они рекомендованы для пациентов, которым показаны рестриктивные операции с невысокой частотой осложнений.

Рекомендации	Класс рекомендаци й	Уровень доказательн ости
<p>1. Сообщать пациентам с избыточным весом и ожирением с факторами риска ССЗ (высокое АД, гиперлипидемия, гипергликемия) о том, что даже изменения в образе жизни приводят к малой, но устойчивой потере веса от 3 до 5%, что дает клинически значимую пользу для здоровья (чем больше потеря веса, тем больше пользы)</p> <p>а. Устойчивая потеря веса от 3 до 5%, скорее всего, приведет к клинически значимому снижению уровня триглицеридов, глюкозы крови, HbA1c и риска развития СД 2-го типа;</p> <p>б. Продолжение снижения веса приведет к достижению целевых значений АД, ЛПНП и ЛПВП, дальнейшему снижению уровня триглицеридов и глюкозы крови, а также уменьшит потребность в лекарственных средствах для контроля АД, глюкозы крови и липидов</p>	I	A
<p>2. Пациентам с ожирением или избыточным весом, которые хотят пользы от снижения веса, следует назначить диету со сниженным потреблением калорий, как часть комплексного изменения образа жизни:</p>	I	A

<p>а. Назначают диету с содержанием 1200–1500 ккал /сут для женщин и 1500–1800 ккал /сут для мужчин (обычно учитывают вес для расчета уровня килокалорий)</p> <p>б. Для энергетического дефицита назначают 500 ккал/сут или 750 ккал/сут; или</p> <p>с. Назначают одну из научно обоснованных диет, которая ограничивает определенный вид продуктов (например, исключают продукты с высоким содержанием углеводов, с низким содержанием клетчатки или с высоким содержанием жиров) с целью создания дефицита энергии путем снижения потребления пищи</p>	I	A
<p>3. Назначают гипокалорийную диету пациентам с ожирением или избыточным весом, которые хотят пользы от снижения веса, на основе предпочтений пациента и состояния его здоровья, предпочтительна консультация диетолога. Разнообразие диетических подходов может привести к снижению веса у пациентов с ожирением и избыточным весом</p>		
<p>4. Рекомендуйте пациентам с ожирением или избыточным весом, которые хотят пользы от снижения веса, принять участие в ≥ 6 месячной комплексной программе по изменению образа жизни, которая помогает участникам придерживаться гипокалорийной диеты и увеличивает физическую активность посредством использования поведенческих стратегий.</p>	I	A
<p>5. Назначьте высокоинтенсивные (≥ 14 посещений за 6 месяцев) индивидуальные или групповые занятия с тренером для уменьшения веса;</p>	I	A
<p>6. Рекомендуйте пациентам с ожирением или избыточным весом, которые потеряли вес, участвовать в долгосрочной (≥ 1 года) комплексной программе поддержания веса</p>	I	A
<p>7. Для поддержания потерянного веса назначают занятия «лицом к лицу» или электронно поставляемые программы для снижения веса, которые обеспечивают регулярный контакт (один раз в месяц или чаще) с тренером, который помогает участникам достичь высокого уровня физической активности (т.е. 200–300 мин/нед), регулярно следить за весом (один раз в неделю или чаще) и соблюдать диету с низким содержанием калорий (необходимо для поддержания сниженной массы тела)</p>	I	B

<p>8. Используйте текущие значения избыточного веса (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) и ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) для определения пациентов, у которых может быть повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний и текущие значения ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) для определения пациентов, у которых повышен риск смерти от всех причин</p>	<p>Па</p>	<p>A</p>
<p>9. Сообщайте пациентам с избыточным весом и ожирением о том, что чем выше ИМТ, тем выше риск ССЗ, СД2т и других причин смертности.</p>	<p>Па</p>	<p>A</p>
<p>10. Используйте диету с очень низким содержанием калорий (<800 ккал/сут) только в особых случаях и только тогда, когда наблюдение за пациентом обеспечивается подготовленными специалистами в специальном медицинском учреждении, где может быть предоставлено медицинское наблюдение, так как высокие темпы потери веса могут привести к осложнениям</p>	<p>Па</p>	<p>A</p>
<p>11. У пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м² или с ИМТ ≥ 35 кг/м² и сопутствующими коморбидными состояниями, обусловленными ожирением, которые мотивированы на снижение веса, но не смогли снизить его с помощью поведенческой терапии с или без использования фармакотерапии, бариатрическая хирургия может стать подходящим вариантом для улучшения здоровья. Пациенты направляются к опытному бариатрическому хирургу на консультацию и оценку их состояния</p>	<p>Па</p>	<p>A</p>
<p>12. Электронно поставляемые программы для снижения веса (в том числе и по телефону), которые включают обратную связь с тренером, могут быть назначены, но могут привести к меньшей потере веса, чем при занятиях с тренером «лицом к лицу»</p>	<p>I</p>	<p>C</p>
<p>13. Некоторые платные программы, которые обеспечивают комплексное влияние на образ жизни, могут быть назначены в качестве опции для потери веса, при условии наличия рецензируемых опубликованных доказательств их применения и безопасности</p>	<p>Па</p>	<p>B</p>
<p>14. Измерение роста и веса, расчет ИМТ должны выполняться ежегодно или более часто</p>	<p>Пб</p>	<p>C</p>
<p>15. Измеряйте окружность талии у пациентов с избыточным весом и ожирением ежегодно или более часто. Сообщайте пациентам о том что, чем больше окружность талии, тем выше риск ССЗ, СД2т и других причин смертности. В настоящее время можно продолжить использовать значения ОТ из рекомендаций</p>		

<p>NIH/NHLBI либо из WHO/IDF для определения пациентов, у которых может быть повышен риск, до представления дополнительных доказательств</p> <p>16. Нужно сообщать пациентам о том, что при выборе конкретной бариатрической хирургической процедуры могут учитываться индивидуальные особенности пациента, включающие возраст, степень ожирения (ИМТ), ассоциированные с ожирением коморбидные состояния, а также оперативные факторы риска (риск ранних и поздних осложнений), поведенческие и психосоциальные факторы, в том числе толерантность пациента к риску и факторы исполнителя процедуры (хирург и учреждение)</p> <p>17. Для лиц с ИМТ <35 кг/м² нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать или не рекомендовать бариатрическую хирургию</p>	-	-
--	---	---

Список литературы:

1. Garvey W et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the 2014 Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease // Endocrine Practice. 2014.
2. Apovian CM et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015.
3. Ligibel JA. et al. American Society of Clinical Oncology Position Statement on Obesity and Cancer // Obstetrical & Gynecological Survey. 2015. Vol. 70. № 1. P. 28–29.
4. Goday A et al. Obesity as a risk factor in cancer: A national consensus of the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology // Clinical and Translational Oncology. 2015. Vol. 17. № 10. P. 763–771.
5. Mechanick JI et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient — 2013 update: Cosponsored by american association of clinical endocrinologists, The obesity society, and american society for metabolic & bariatric surgery // Obesity. 2013. Vol. 21. № 1. P. 1–27.
6. Managing overweight and obesity in adults © National Institute for Health and Care Excellence 2014. ISBN 978-1-4731-0569-0
7. Department of Veterans Affairs et al. VA/DoD clinical practice guideline for screening and management of overweight and obesity. 2014.
8. Seger JC et al. American Society of Bariatric Physicians Obesity Algorithm: Adult Adiposity Evaluation and Treatment. 2013.
9. Brauer P et al. Recommendations for prevention of weight gain and use of behavioural and pharmacologic interventions to manage overweight and obesity in adults in primary care // Canadian Medical Association Journal. 2015. Vol. 187. № 3. P. 184–195.

10. National Health and Medical Research Council (2013) Summary Guide for the Management of Overweight and Obesity in Primary Care. Melbourne: National Health and Medical Research Council.
11. Клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых / Бондаренко И. З. и др. // Ожирение и метаболизм. 2011. № 3.
12. Ng M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *The Lancet*. 2014. Vol. 384. №. 9945. P. 766–781.
13. Муромцева Г. А. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. Т. 13. № 6. С. 4–11.
14. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization; 2013.
15. James WPT, Jackson-Leach R, Mhurdu CN, Kalamara E, Shayeghi M, Rigby N, Nishida C, Rodgers A. Overweight and Obesity. In *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*: eds. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. WHO, Geneva, 2003.
16. Ligibel JA et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 32. № 31. P. 3568–3574.
17. Mahmood TA, Arulkumaran S. Obesity: A ticking time bomb for reproductive health. Newnes, 2012.
18. Jungheim ES et al. Obesity and reproductive function // *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2012. Vol. 39. № 4. P. 479–493.
19. Jiao L et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts // *Cancer Causes & Control*. 2010. Vol. 21. № 8. P. 1305–1314.
20. Oreopoulos A. et al. Association between obesity and health-related quality of life in patients with coronary artery disease // *International Journal of Obesity*. 2010. Vol. 34. № 9. P. 1434–1441.
21. Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика / Дедов И. И, Мельниченко Г. А. (ред.) Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей. М.: МИА, 2004. С. 16–42.
22. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis // *Annals of internal medicine*. 2013. Vol. 159. № 11. P. 758–769.
23. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Obesity reviews*. 2014. Vol. 15. № 6. P. 504–515.
24. Stefan N et al. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013. Vol. 1. № 2. P. 152–162.
25. From the Downey Obesity Report, February 28th, 2013 Malik V. S., Willett W. C., Hu F. B. Global obesity: trends, risk factors and policy implications // *Nature Reviews Endocrinology*. 2013. Vol. 9. № 1. P. 13–27.
26. Gallagher D et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index // *The American journal of clinical nutrition*. 2000. Vol. 72. № 3. P. 694–701.

27. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell J C. Body mass index as a measure of body fatness: age-and sex-specific prediction formulas // *British journal of nutrition*. 1991. Vol. 65. № 02. P. 105–114.
28. Stenholm S et al. Sarcopenic obesity-definition, etiology and consequences // *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2008. Vol. 11. № 6. P. 693.
29. Nguyen T, Lau DCW. The obesity epidemic and its impact on hypertension // *Canadian Journal of Cardiology*. 2012. Vol. 28. № 3. P. 326–333.
30. Lavie CJ et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 63. № 14. P. 1345–1354.
31. Sideleva O et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012. Vol. 186. № 7. P. 598–605.
32. Evans RW et al. The association of obesity with episodic and chronic migraine // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012. Vol. 52. № 4. P. 663–671.
33. Thurtell MJ, Wall M. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): recognition, treatment, and ongoing management // *Current treatment options in neurology*. 2013. Vol. 15. № 1. P. 1–12.
34. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets // *Nutrients*. 2013. Vol. 5. № 4. P. 1218–1240.
35. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142. № 4. P. 711–725. e6.
36. Gallagher EJ, LeRoith D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer // *Diabetes care*. 2013. Vol. 36. № Supplement 2. P. S233–S239.
37. Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment // *Seminars in reproductive medicine*. NIH Public Access, 2012. Vol. 30. № 6. P. 496.
38. Mihalko WM et al. Obesity, orthopaedics, and outcomes // *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2014. Vol. 22. № 11. P. 683–690.
39. Chen JH et al. Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: a prospective study // *Arthritis care & research*. 2013. Vol. 65. № 1. P. 133–140.
40. Nadaletto BF, Herbella FAM, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment // *Surgery*. 2016. Vol. 159. № 2. P. 475–486.
41. Pak VM et al. Adhesion molecule increases in sleep apnea: beneficial effect of positive airway pressure and moderation by obesity // *International journal of obesity*. 2015. Vol. 39. № 3. P. 472–479.
42. Park AE et al. Relationship between obesity, negative affect and basal heart rate in predicting heart rate reactivity to psychological stress among adolescents // *International Journal of Psychophysiology*. 2015. Vol. 97. № 2. P. 139–144.
43. Flegal KM et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis // *Jama*. 2013. Vol. 309. № 1. P. 71–82.
44. Sarwer DB, Lavery M, Spitzer JC. A review of the relationships between extreme obesity, quality of life, and sexual function // *Obesity surgery*. 2012. Vol. 22. № 4. P. 668–676.
45. Jensen MD et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults // *Circulation*. 2013. Vol. 129. P. S102–S138.

46. Aronne LJ. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks //Obesity research. 2002. Vol. 10. № S12. P. 105S–115S.
47. Gonzalez-Campoy J. et al. Clinical practice guidelines for healthy eating for the prevention and treatment of metabolic and endocrine diseases in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists/the American College of Endocrinology and the Obesity Society //Endocrine Practice. 2013. Vol. 19. № Supplement 3. P. 1–82.
48. Field AE, Wing RR, Manson JE, Spiegelman DL, Willett WC. Relationship of a large weight loss to long-term weight change among young and middle-aged US women. *Int J Obes* 2001;25(8):1113-21.
49. Field AE, Byers T, Hunter DJ, Laird NM, Manson JE, Williamson DF, et al. Weight cycling, weight gain, and risk of hypertension in women. *Am J Epidemiol* 1999;150(6):573-9.
50. Rzehak P, Meisinger C, Woelke G, Brasche S, Strube G, Heinrich J. Weight change, weight cycling and mortality in the ERFORT Male Cohort Study. *Eur J Epidemiol* 2007;22(10):665-73.
51. Diaz VA, Mainous AG, 3rd, Everett CJ. The association between weight fluctuation and mortality: results from a population-based cohort study. *J Community Health* 2005;30(3):153-65.
52. Guagnano MT, Ballone E, Pace-Palitti V, Vecchia RD, D’Orazio N, Manigrasso MR, et al. Risk factors for hypertension in obese women. The role of weight cycling. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(4):356-60.
53. Guagnano MT, Pace-Palitti V, Carrabs C, Merlitti D, Sensi S. Weight fluctuations could increase blood pressure in android obese women. *Clinical Science* 1999;96(6):677-80.
54. Petersmarck KA, Teitelbaum HS, Bond JT, Bianchi L, Hoerr SM, Sowers MF. The effect of weight cycling on blood lipids and blood pressure in the Multiple Risk Factor Intervention Trial Special Intervention Group. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(12):1246-55.
55. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Weight cycling and risk of gallstone disease in men. *ArchInternMed* 2006;166(21):2369-74.
56. Dennis EA et al. Water Consumption Increases Weight Loss During a Hypocaloric Diet Intervention in Middle-aged and Older Adults //Obesity. 2010. Vol. 18. № 2. P. 300–307.
57. Dubnov-Raz G et al. Influence of water drinking on resting energy expenditure in overweight children //International journal of obesity. 2011. Vol. 35. № 10. P. 1295–1300.
58. McTigue KM, Harris R, Hemphill B, Lux L, Sutton S, Bunton AJ, et al. Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;139(11):933-49, I-57.
59. Mäki NE et al. The potential for reducing differences in life expectancy between educational groups in five European countries: the effects of obesity, physical inactivity and smoking // Journal of epidemiology and community health. 2014. C. jech-2013-203501.
60. Ladabaum U et al. Obesity, abdominal obesity, physical activity, and caloric intake in US adults: 1988 to 2010 // The American journal of medicine. 2014. Vol. 127. № 8. P. 717–727. e12.
61. Physical Activity Guidelines for Americans.U.S. Department of Health and Human Services.<http://www.health.gov/PAGuidelines>. 07.10.2008
62. Stegenga H et al. Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance //BMJ. 2014. Vol. 349. P. g6608.

63. Bray GA, Bouchard C (ed.). Handbook of Obesity: Clinical Applications. CRC Press, 2014. Vol. 2.
64. Seger JC, Horn DB, Westman EC, Primack C, Schmidt SL, Ravasia D, McCarthy W, Ferguson U, Sabowitz BN, Scinta W, Bays HE. Obesity Algorithm, presented by the American Society of Bariatric Physicians, 2014–2015.
65. Hofmann SG et al. The efficacy of cognitive behavioral therapy: a review of meta-analyses //Cognitive therapy and research. 2012. Vol. 36. № 5. P. 427–440.
66. Wadden TA et al. Lifestyle modification for obesity new developments in diet, physical activity, and behavior therapy //Circulation. 2012. Vol. 125. № 9. P. 1157–1170.
67. Weinstein PK. A review of weight loss programs delivered via the Internet. JCardiovascNurs 2006;21(4):251-8.
68. Manzoni GM et al. Internet-based behavioral interventions for obesity: an updated systematic review //Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH. 2011. Vol. 7. P. 19.
69. Van Dorsten B, Lindley EM. Cognitive and behavioral approaches in the treatment of obesity //Medical Clinics of North America. 2011. Vol. 95. № 5. P. 971–988.
70. Morgan PJ et al. The ‘Healthy Dads, Healthy Kids’ randomized controlled trial: efficacy of a healthy lifestyle program for overweight fathers and their children //International journal of obesity. 2011. Vol. 35. № 3. P. 436–447.
71. Mozaffarian D et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men //New England Journal of Medicine. 2011. Vol. 364. № 25. P. 2392–2404.
72. Nedeltcheva AV et al. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity // Annals of internal medicine. 2010. Vol. 153. № 7. P. 435–441.
73. Khan MH, Victor F, Rao B, Sadick NS (2010) Treatment of cellulite: part II. Advances and controversies. J Am Acad Dermatol 62:373–384
74. Avram M (ed.). Fat Removal: Invasive and Non-invasive Body Contouring. John Wiley & Sons, 2015.
75. Ferrer-Garcia M, Gutiérrez-Maldonado J, Riva G. Virtual reality based treatments in eating disorders and obesity: a review // Journal of Contemporary Psychotherapy. 2013. Vol. 43. № 4. P. 207–221
76. Riva G. The key to unlocking the virtual body: virtual reality in the treatment of obesity and eating disorders //Journal of Diabetes Science and Technology. 2011. Vol. 5. № 2. P. 283–292.
77. Cesa GL et al. Virtual reality for enhancing the cognitive behavioral treatment of obesity with binge eating disorder: randomized controlled study with one-year follow-up // Journal of medical Internet research. 2013. Vol. 15. № 6.
78. Blüher M et al. Two patterns of adipokine and other biomarker dynamics in a long-term weight loss intervention // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. № 2. P. 342–349.
79. Sumithran P et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss //New England Journal of Medicine. 2011. Vol. 365. № 17. P. 1597–1604.
80. Toplak H et al. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs //Obesity facts. 2015. Vol. 8. № 3. P. 166–174.
81. www.obesityalgorothm.org
82. Jensen MD et al. Circulation, 2014;129(25 suppl2):S102-S138
83. Видаль С. Лекарственные препараты в России [Электронный ресурс]. Электрон. дан. Режим доступа: <http://vidal.ru>. Дата обращения: 2015.
84. Rucker D et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis //Bmj. 2007.

85. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review //JAMA. 2014. Vol. 311. № 1. P. 74–86.
86. Torgerson JS et al. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients // Diabetes care. 2004. Vol. 27. № 1. P. 155–161.
87. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. Arch Fam Med. 2000;9(2):160-167.
88. Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G; European Orlistat Obesity Study Group. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. Obes Res. 2000;8(1):49-61.
89. Cavaliere H, Floriano I, Medeiros-Neto G. Gastrointestinal side effects of orlistat may be prevented by concomitant prescription of natural fibers (psyllium mucilloid). Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25(7):1095-1099.
90. Douglas IJ et al. The effectiveness of pharmaceutical interventions for obesity: weight loss with orlistat and sibutramine in a United Kingdom population-based cohort // British journal of clinical pharmacology. 2015. Vol. 79. № 6. P. 1020–1027.
91. Kim SH et al. Effect of Sibutramine on Weight Loss and Blood Pressure: A Meta-analysis of Controlled Trials //Obesity research. 2003. Vol. 11. № 9. P. 1116–1123.
92. James WPT et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial //The Lancet. 2000. Vol. 356. № 9248. P. 2119–2125.
93. Caterson I. D et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial //Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012. Vol. 14. № 6. P. 523–530.
94. Аметов А. С. Отчет о программе ВЕСНА. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией Diabetes mellipidus. // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск. 2013; С. 7–11. 7.
95. Мельниченко Г. А., Романцова Т. И., Журавлева М. В. Всероссийская программа безопасного снижения веса «ПримаВера». Итоги первого года проведения // Ожирение и метаболизм. 2014; №1. С. 62–67.
96. Wadden TA et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study (vol 37, pg 1443, 2013) //INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY. 2015. Vol. 39. № 1. P. 187–187.
97. Astrup A et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide //International journal of obesity. 2012. Vol. 36. № 6. P. 843–854.
98. Robinson LE et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis //BMJ open. 2013. Vol. 3. № 1. P. e001986.
99. Bain SC et al. Cardiovascular safety of liraglutide: meta-analysis of major adverse cardiovascular events across weight management and type 2 diabetes development programmes //DIABETOLOGIA. 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA: SPRINGER, 2015. Vol. 58. P. S573–S574.
100. Greenway F et al. Additional analyses of the weight-lowering efficacy of liraglutide 3.0 mg in overweight and obese adults: the SCALE Obesity and Prediabetes randomized trial // Diabetologie und Stoffwechsel. 2015. Vol. 10. № 04. P. LB6.

101. Krempf M et al. Liraglutide 3.0 mg reduces body weight and improves cardiometabolic risk factors in overweight/obese adults: the SCALE obesity and prediabetes randomised trial // *Diabetologia*. 233 Spring st, New York, NY 10013 USA: Springer, 2014. Vol. 57. P. S368–S368.
102. Marso SP et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 375. № 4. P. 311–322.
103. Kalra S. Follow the LEADER—Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results Trial // *Diabetes Therapy*. 2016. P. 1–9.
104. Ryder REJ et al. Liraglutide pancreatitis: The ABCD nationwide liraglutide audit // *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2013. Vol. 13. № 5–6. P. 253–259.
105. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer // *Diabetes research and clinical practice*. 2012. Vol. 98. № 2. P. 271–284.
106. Fried M et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery // *Obesity surgery*. 2014. Vol. 24. № 1. P. 42–55.
107. Interdisciplinary European guidelines for surgery for severe (morbid) obesity. *Obes Surg* 2007; 17: 260-70
108. American association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic and non-surgical support of the bariatric surgery patient. *Surg Obes Relat Dis* 2008; 4(5 Suppl): S109-84.
109. National Institute for Clinical Excellence: 2002 Guidance on the use of surgery to aid weight reduction for people with morbid obesity (Technology Appraisal No 46). National Institute for Clinical Excellence, London, 2002.
110. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013.
111. Nainggolan L. New obesity guidelines: authoritative 'roadmap' to treatment. *Medscape Medical News*. November 12, 2013.
112. Ravussin E. et al. Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy // *Obesity*. 2009. Vol. 17. № 9. P. 1736-1743.
113. Sugerman HJ et al. Gastric bypass for treating severe obesity // *The American journal of clinical nutrition*. 1992. Vol. 55. № 2. P. 560S–566S.
114. Sugerman HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity // *Surgical Clinics of North America*. 2001. Vol. 81. № 5. P. 1063–1075.
115. Sugerman H. J. 2 Pathophysiology of Obesity Comorbidity: The Effects of Chronically Increased Intra-abdominal Pressure // *Minimally Invasive Bariatric Surgery*. Springer New York, 2015. P. 7–13.
116. Cohen P. G. Abdominal obesity and intra-abdominal pressure: a new paradigm for the pathogenesis of the hypogonadal-obesity-BPH-LUTS connection // *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2012. Vol. 11. № 1. P. 317–320.
117. Jensen MD et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults // *Circulation*. 2013. Vol. 129. P. S102–S138.
118. Interdisciplinary European guidelines for surgery for severe (morbid) obesity. *Obes Surg* 2007; 17: 260-70

119. Sauerland S et al. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) // *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2005. Vol. 19. № 2. P. 200–221.
120. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011 // *Obesity surgery*. 2013. Vol. 23. № 4. P. 427–436.
121. Ionut V et al. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss // *Obesity*. 2013. Vol. 21. № 6. P. 1093–1103.
122. Inge TH et al. Perioperative outcomes of adolescents undergoing bariatric surgery: the Teen-Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (Teen-LABS) study // *JAMA pediatrics*. 2014. Vol. 168. № 1. P. 47–53.
123. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium et al. Peri-operative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery // *The New England journal of medicine*. 2009. Vol. 361. № 5. P. 445.
124. Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults. *Anesthesiology*. 2009;110:908–921.
125. Horner RL. Contributions of passive mechanical loads and active neuromuscular compensation to upper airway collapsibility during sleep. *J Appl Physiol*. 2007;102:510–512.
126. Tagaito Y, Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Nishino T. Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2007;103:1379–1385.
127. Heinzer R, White DP, Malhotra A et al. Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnea. *Thorax*. 2006;61:435–439.
128. Malhotra A, Hillman D. Obesity and the lung: 3. Obesity, respiration and intensive care. *Thorax*. 2008;63:925–931.
129. Sato M, Suzuki M, Suzuki J et al. Overweight patients with severe sleep apnea experience deeper oxygen desaturation at apnoeic events. *JMedDentSci*. 2008;55:43–47.
130. Magnusson L, Spahn DR. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2003;91:61–72.
131. ASA Task Force on Perioperative Management of Patients with OSA. Practise guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2006;104:1081–1093.
132. Leone N, Courbon D, Thomas F et al. Lung function impairment and metabolic syndrome. The critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:509–516.
133. Candiotti K, Sharma S, Shankar R. Obesity, obstructive sleep apnea, and diabetes mellitus: anaesthetic implications. *Br J Anaesth*. 2009;103 (Suppl 1):i23–i30.
134. Joris JL, Sottiaux TM, Chiche JD, Desai CJ, Lamy ML. Effect of bi-level positive airway pressure (BiPAP) nasal ventilation on the postoperative pulmonary restrictive syndrome in obese patients undergoing gastroplasty. *Chest*. 1997;111:665–670.
135. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (7-й вып.) // *Сахарный диабет*. 2015. Т. 18. № 1S.
136. Дедов И. И., Шестакова М. В., Аметов А. С., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Майоров А. Ю., Мкртумян А. М., Петунина Н. А., Сухарева О. Ю. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа: обновление консенсуса совета экспертов

- Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) // Сахарный диабет. 2015. № 1. С. 4–22.
137. Basile J. N. The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM) // *Journal of Diabetes and its Complications*. 2013. Vol. 27. №. 3. P. 280–286.
 138. Graham GG et al. Clinical pharmacokinetics of metformin // *Clinical pharmacokinetics*. 2011. Vol. 50. № 2. P. 81–98.
 139. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group et al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *The Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
 140. Bailey CJ, Turner RC. Metformin // *New England Journal of Medicine*. 1996. Vol. 334. № 9. P. 574–579.
 141. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update // *Annals of internal medicine*. 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
 142. Salpeter SR et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // *Archives of internal medicine*. 2003. Vol. 163. № 21. P. 2594–2602.
 143. Scheen AJ. New therapeutic approaches in type 2 diabetes // *Acta Clinica Belgica*. 2014.
 144. Aroda VR et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review // *Clinical therapeutics*. 2012. Vol. 34. № 6. P. 1247–1258. e22.
 145. United States Food and Drug Administration. FDA briefing document: NDA 202293 dapagliflozin tablets, 5 and 10 mg sponsor: Bristol-Myers Squibb. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/ndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm262994.pdf>
 146. Macdonald FR, Peel JE, Jones HB et al. The novel sodium glucose transporter 2 inhibitor dapagliflozin sustains pancreatic function and preserves islet morphology in obese, diabetic rats. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:1004–12.
 147. Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *DiabetesObesMetab* 2010;12:510–16
 148. Shah NK, Deeb WE, Choksi R, Epstein BJ. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2012;32(1):80–94.
 149. Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.
 150. Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012. Vol. 23. № 5. P. 205–215.
 151. Wright A. et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy // *Ann Intern Med*. 1998. Vol. 128. № 3. P. 165–175.
 152. Proks P et al. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion // *Diabetes*. 2002. № 51 (suppl 3). P. S368–S376.
 153. Rao AD et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?

- A meta-analysis of observational studies // *Diabetes care*. 2008. Vol. 31. № 8. P. 1672–1678.
154. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013. Vol. 15. № 10. P. 938–953.
 155. Sherifali D et al. The Effect of Oral Antidiabetic Agents on A1C Levels A systematic review and meta-analysis // *Diabetes care*. 2010. Vol. 33. № 8. P. 1859–1864.
 156. Nishimura R. [The Study TO Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus trial (acarbose)] // *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*. 2005. Vol. 63. P. 478–482.
 157. Чазова И. Е., Мычка В. Б., Беленков Ю. Н. Основные результаты программы АПРЕЛЬ // *Cons med*. 2005. С. 18–22.
 158. Hubert HB et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study // *Circulation*. 1983. Vol. 67. № 5. P. 968–977.
 159. Mancia G et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Blood pressure*. 2013. Vol. 22. № 4. P. 193–278.
 160. Fitchett D. Clinical trial update: focus on the ONTARGET study // *Vascular health and risk management*. 2007. Vol. 3. № 6. P. 901.
 161. Sleight P et al. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study // *The Lancet*. 2001. Vol. 358. № 9299. P. 2130–2131.
 162. Hanley AJ et al. Effect of Rosiglitazone and Ramipril on β -Cell Function in People With Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose The DREAM trial // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 3. P. 608–613.
 163. Konstam MA et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators // *Circulation*. 1992. Vol. 86. № 2. P. 431–438.
 164. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators et al. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *The Lancet*. 2000. Vol. 355. № 9200. P. 253–259.
 165. Penno G et al. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: findings from the EUCLID Randomized Controlled Trial. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM // *Diabetes*. 1998. Vol. 47. № 9. P. 1507–1511.
 166. Abbott KC, Bakris GL. Treatment of the diabetic patient: focus on cardiovascular and renal risk reduction // *Progress in brain research*. 2002. Vol. 139. P. 289–298.
 167. REID JL. Plaque hypertension lipid-lowering Italian study (PHYLLIS): a protocol for non-invasive evaluation of carotid atherosclerosis in hypercholesterolaemic hypertensive subjects // *Journal of hypertension. Supplement*. 1993. Vol. 11. № 5. P. S314–S315.
 168. Lonn EM. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) // *Circulation*. 2001. Vol. 103. № 7. P. 919–925.

169. ARB Trialists Collaboration et al. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138 769 individuals // *Journal of hypertension*. 2011. Vol. 29. № 4. P. 623–635.
170. Weber MA. Angiotensin receptor blockers and the cardiovascular continuum: what future is indicated by recent successes? // *European Heart Journal Supplements*. 2003. Vol. 5. № suppl C. P. C1–C4.
171. Verdecchia P. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention // *Hypertension*. 2005. Vol. 46. № 2. P. 386–392.
172. Costanzo P et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175 634 patients // *Journal of hypertension*. 2009. Vol. 27. № 6. P. 1136–1151.
173. Reisin E, Weir M et. al. Lisinopril Versus Hydrochlorothiazide in Obese Hypertensive Patients. *Hypertension*. 1997; 30:140-145
174. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003;21:1761-17.
175. Engberink RHGO. et al. Effects of Thiazide-Type and Thiazide-Like Diuretics on Cardiovascular Events and Mortality Systematic Review and Meta-Analysis // *Hypertension*. 2015. Vol. 65. № 5. P. 1033–1040.
176. Мычка В. Б., Чазова И. Е. Российская доказательная медицина— программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома // *Consilium medicum*. 2006. Vol. 8. № 5. С. 46–49.
177. Срожидинова Н. З., Тухтаев А. А. Эффективность моксонидина в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом // *Артериальная гипертензия*. 2013. № 3 (29).
178. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом (результаты исследования ALMAZ) // *Системные гипертензии*. 2006. № 2. С. 55–60.
179. Dalhof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindoprilas required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
180. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995–1003
181. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24:3–10.
182. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):829-40.

183. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417–2428
184. Katayama S et al. Is renoprotection by angiotensin receptor blocker dependent on blood pressure?: the Saitama Medical School, Albuminuria Reduction in Diabetics with Valsartan (STAR) study // *Hypertension Research*. 2007. Vol. 30. № 6. P. 529–533.
185. Waters J et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension-results of the TOPIC (Trial Of PhysioteNs In Combination) Study // *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 1999. Vol. 2. № 2. P. 219–224.
186. Hubacek JA et al. FTO variant, energy intake, physical activity and basal metabolic rate in Caucasians. The HAPIEE study // *Physiological research: Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 2011. Vol. 60. № 1. P. 175.
187. Kuulasmaa K et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations // *The Lancet*. 2000. Vol. 355. № 9205. P. 675–687.
188. Mihaylova B et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // *The Lancet*. 2012. Vol. 380. № 9841. P. 581–590.
189. Sarwar N et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 western prospective studies // *Circulation*. 2007. Vol. 115. № 4. P. 450–458.
190. Chapman MJ et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management // *European heart journal*. 2011. P. ehr112.
191. Fruchart JC et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients // *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2008. Vol. 5. № 4. P. 319–335.
192. Voight BF et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study // *The Lancet*. 2012. Vol. 380. № 9841. P. 572–580.
193. Lemos J, de et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. 2010. Vol. 376. № 9753. P. 1670-81.
194. Colhoun HM et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // *The Lancet*. 2004. Vol. 364. № 9435. P. 685–696.
195. Heart Protection Study Collaborative Group et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial // *The Lancet*. 2002. Vol. 360. № 9326. P. 7–22.
196. Nissen SE et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial // *Jama*. 2006. Vol. 295. № 13. P. 1556–1565.
197. Preiss D et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis // *JAMA*. 2012. Vol. 308. № 8. P. 804–811.
198. Taylor F et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 1. № 1.

199. Mortensen MB et al. Primary prevention with statins: ACC/AHA risk-based approach versus trial-based approaches to guide statin therapy // *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. Vol. 66. № 24. P. 2699–2709.
200. LaRosa J, Reiffel J, Gotto Jr A. Statins: Do They Have Beneficial Effects Over and Above Their Actions on Lipids? // *The Medical Roundtable Cardiovascular Edition*. 2015.
201. Bosch J, Forns X. Therapy: Statins and liver disease: from concern to 'wonder' drugs? // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015.
202. Finegold JA et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice // *European journal of preventive cardiology*. 2014. Vol. 21. № 4. P. 464–474.
203. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction // *Cardiovasc Diabetol*. 2012. Vol. 11. № 125. P. 1475–2840.
204. Keene D et al. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients // *Bmj*. 2014. Vol. 349. P. g4379.
205. Nordmann AJ et al. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events // *The Cochrane Library*. 2012.
206. Jun M et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 60. № 20. P. 2061–2071.
207. Sudhop T, von Bergmann K. [Ezetimib as combination partner in hypercholesteremia. Lowering LDL beyond the effect of statins] // *MMW Fortschritte der Medizin*. 2003. Vol. 145. № 16. P. 48–50.
208. Seishima M [Treatment for dyslipidemia — a strategy for the prevention of atherosclerosis] // *Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology*. 2013. Vol. 61. № 4. P. 334–341.
209. Plourde B, Sarrazin JF, Nault I, Poirier P. Sudden cardiac death and obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12:1099-110.
210. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
211. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol* 1977; 39: 452-8.
212. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105:2712-8.
213. See R, Abdullah SM, McGuire DK, et al. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:752-9.
214. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
215. Kragelund C, Hassager C, Hildebrandt P, Torp-Pedersen C, Kober L. Impact of obesity on long-term prognosis following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005;98:123-31.

216. Lee HW, Hong TJ, Hong JY, Choi JH, Kim BW, Ahn J, Park JS, Oh JH, Choi JH, Lee HC, Cha KS. Korea Working Group on Myocardial Infarction Investigators. Waist-hip ratio and 1-year clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarctions. *Coron Artery Dis.* 2016;27: 357-64.
217. Benderly M, Boyko V, Goldbourt U. Relation of body mass index to mortality among men with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2010;106: 297-304
218. Starr JW, Wagner GS, Behar VS, Walston A, Greenfield JC. Vectorcardiographic criteria for the diagnosis of inferior myocardial infarction. *Circulation* 1974; 49: 829-36..
219. Alpert MA, Terry BE, Cohen MV et al. The electrocardiogram in morbid obesity. *AmJCardiol* 2000; 85: 908-10.
220. Abergel E, Tase M, Menard J, Chatellier G. Influence of obesity on the diagnostic value of electrocardiographic criteria for detecting left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996;77:739-44.
221. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *JAmCollCardiol* 1985;6:572-80.
222. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Grassi G. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. *JHypertens* 2014; 32:16-25.
223. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004;110:3081-7.
224. Ansari A, Rholl AO. Pseudopericardialeffusion: echocardiographic and computed to mographicc or relations. *ClinCardiol* 1986;9:551-5.
225. Bires AM, Lawson D, Wasser TE, Raber-Baer D. Comparison of Bruce treadmill exercise test protocols: is ramped Bruce equal or superior to standard bruce in producing clinically valid studies for patients presenting for evaluation of cardiac ischemia or arrhythmia with body mass index equal to or greater than 30? *JNuclMedTechnol* 2013;41:274-8.
226. Legault S, Senechal M, Bergeron S et al. Usefulness of an accelerated transoesophageal stress echocardiography in the preoperative evaluation of high risk severely obese subjects awaiting bariatric surgery. *CardiovascUltrasound* 2010;8:30.
227. Chow BJ, Dorbala S, DiCarli MF et al. Prognostic value of PET myocardial perfusion imaging in obese patients. *JACCCardiovascImaging* 2014;7:278-87.
228. Zaremski L, Quesada R, Kovacs M, Schernthaner M, UthoffH. Prospective comparison of palpation versus ultrasound — guide dradial access for cardiac catheterization. *JInvasiveCardiol* 2013;25:538-42.
229. Wong P, Harding S, Walters D, Hull ML, Jang IK. Vascular complications after hemostatic puncture closure device (Angio-Seal) are not higher in overweight patients. *JInvasiveCardiol* 2001;13:623-5.
230. Payvar S, Kim S, Rao SV et al. In-hospital outcomes of percutaneous coronary interventions in extremely obese and normal-weight patients: findings from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:692-6.
231. Buschur ME, Smith D, Share D et al. The burgeoning epidemic of morbid obesity in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insight from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:685-91.

232. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM et al. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:442-50.
233. Li YH, Lin GM, Lin CL, Wang JH, Han CL. Relation of body mass index to mortality among patients with percutaneous coronary intervention longer than 5 years follow-up: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;168:4315-8.
234. Lancefield T, Clark DJ, Andrianopoulos N et al. Is there an obesity paradox after percutaneous coronary intervention in the contemporary era? An analysis from a multicenter Australian registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:660-8.
235. Nikolsky E, Kosinski E, Mishkel GJ et al. Impact of obesity on revascularization and restenosis rates after bare-metal and drug-eluting stent implantation (from the TAXUS-IV trial). *Am J Cardiol* 2005; 95:709-15.
236. Anfossi G, Russo I, Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:440-9.
237. Badimon L, Hernandez VR, Padro T, Vilahur G. Antithrombotic therapy in obesity. *Thromb Haemost* 2013; 110:681-8.
238. Pankert M, Quilici J, Loundou AD et al. Impact of obesity and the metabolic syndrome on response to clopidogrel or prasugrel and bleeding risk in patients treated after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2014; 113:54-9.
239. Storey RF, Becker RC, Harrington RA et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;32: 2945-53.
240. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361: 1045-57.
241. Pullan M, Kirmani BH, Conley T et al. Should obese patients undergo on- or off-pump coronary artery bypass grafting? *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47:309-15.
242. Wagner BD, Grunwald GK, Rumsfeld JS, et al. Relationship of body mass index with outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:10-6.
243. Benedetto U, Danese C, Codispoti M. Obesity paradox in coronary artery bypass grafting: myth or reality? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1517-23.
244. Totaro P. Obesity and coronary surgery: new concepts for an old problem. *ExpertRevCardiovascTher* 2008; 6:897-903.36
245. Alam M, Siddiqui S, Lee VV et al. Isolated coronary artery bypass grafting in obese individuals: a propensity matched analysis of outcomes. *Circ J* 2011;75:1378-85.
246. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305-13.
247. Alpert MA, Terry BE, Mulekar M et al. Cardiac morphology and left ventricular function in morbidly obese patients with and without congestive heart failure and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1997; 80:736-740.
248. Levitan EB, Yang AZ, Wolk A, Mittleman MA. Adiposity and incidence of heart failure hospitalization and mortality: a population-based prospective study. *Circ Heart Fail* 2009;2:202-8.
249. Schmidt M, Bøtker HE, Pedersen L, Sørensen HT. Young adulthood obesity and risk of acute coronary syndromes, stable angina pectoris, and congestive heart failure: a 36-year cohort study. *Ann Epidemiol* 2014; 25: 356-61.
250. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1991;266:231-6.

251. Alpert MA, Omran J, Mehra A, Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog Cardiovasc Disc* 2014;56:391-400.
252. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2013;1:93-102.
253. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56:409-414.
254. Pascual M, Pascual DA, Soria F et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic ventricular function. *Heart* 2003 ;89: 1152-1156.
255. Sarzani R, Dessí-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996;19:581-5.
256. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J* 2000;14:1345-51.
257. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2007;116:627-36.
258. Horwich TB, Broderick S, Chen L et al. Relation among body mass index, exercise training, and outcomes in chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2011;108:1754-9.
259. Kapoor JR, Heidenreich PA. Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship. *Am Heart J* 2010;159:75-80.
260. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The Relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:789-95.
261. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007;153:74-81.
262. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015;115:1428-1434.
263. Shah R, Gayat E, Januzzi JL et al. Body mass index and mortality in acutely decompensated heart failure across the world: a global obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:778-785.
264. Zamora E, Lupón J, de Antonio M, et al. The obesity paradox in heart failure: is etiology a key factor? *Int J Cardiol* 2013;166:601-5.
265. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy; 2003.
266. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2004;291:1701-1712.
267. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med* 2006;145:21-29.

268. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, et al. Testing the menopausal hormone therapy timing hypothesis: the Early Vs Late Intervention Trial with Estradiol. *Circulation*. 2014;130:A13283.
269. Steinkellner AR, Denison SE, Eldridge SL, Lenzi LL, Chen W, Bowlin SJ. A decade of postmenopausal hormone therapy prescribing in the United States: long-term effects of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2012;19:616-621.
270. The study is the ELITE trial, the Early Vs Late Intervention Trial with Estradiol
271. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group // *Fertil. Steril*. 2012. Vol. 97. № 1. P. 28–38.
272. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ et al. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012. Vol. 97. № 9. P. 3251–3260.
273. Moran LJ, Misso ML, Wild RA et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. 2010. Vol. 16. № 4. P. 347–363.
274. Калининченко С. Ю., Роживанов Р. В. Особенности лечения мужчин с ожирением. *Ожирение и метаболизм* 2005;3:39–42.
275. Svartberg J et al Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. *The Tromsø study. Europ J Epidemiol* 2004;19(7):657–63
276. Saad F. The role of testosterone in type 2 diabetes and metabolic syndrome in men. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, vol. 53, no. 8, p. 901–907, 2009.
277. Stanworth RD, Jones TH. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Frontiers of Hormone Research*, vol. 37, p. 74–90, 2009.
278. Traish M, Saad F, Guay A. The darkside of testosterone deficiency: II. type 2 diabetes and insulinresistance // *Journal of Andrology*. 2009. Vol. 30. № 1. P. 23–32.
279. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: под ред. Э. Нишлага, Г. М. Бере. М., 2005. 554 с.
280. Leenen R, van der Kooy K, Seidell JC et al. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. *J. Clin. Endocrinol Metab* 1994;78:1515–1520
281. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen level sin elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*, vol. 26, no. 6, p. 833–876, 2005 (59).
282. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome // *The Lancet*. 2005. Vol. 365, № 9468. P. 1415–1428.
283. Lima N, Cavaliere H, Knobel M, Halpern A, and Medeiros-Neto G. Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat // *International Journal of Obesity*. 2000. Vol. 24. № 11. P. 1433–1437.
284. Stamler J, Stamler R, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Hypertension screening of 1 million Americans. Community Hypertension Evaluation Clinic (CHEC) program, 1973 through 1975. *JAMA*, vol. 235, no. 21. P. 2299– 2306, 1976.

285. Isidori M, Caprio M, Stollo F et al. Leptin and androgen in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999. Vol. 84. № 10. P.3673–3680.
286. Goncharov NP, Katsya GV, Chagina NA, Gooren LJ. Testosterone and obesity in men under the age of 40 years // *Andrologia*. 2009. Vol. 41. № 2. P. 76–83.
287. Дедов И. И., Калинин С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006.
288. Cunningham GR. Management of male aging: which testosterone replacement therapy should be used? *The Aging Male* 2000;3:203–209,
289. Yassin A, Saad F. Long-Acting Testosterone Ester injection as a First Line Therapy in hypogonadal patients with Erectile Dysfunction. *Int. J. Androl* 2005;28(Suppl.1):53
290. Vermeulen A. Androgen in the aging male // *JClinEndocrinolMetab* 1991;73:221-4.
291. Гамидов С. И., Овчинников Р. И., Павловичев А. А. и др. Эффективность и безопасность препаратов тестостерона в лечении андрогенного дефицита у мужчин // *Фарматека*. 2009. № 16. С. 23–30.
292. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Особенности терапии эректильной дисфункции у пациентов с андрогенным дефицитом // *Врач*. 2009. № 3. С. 1–4.
293. Верткин А. Л., Моргунов Л. Ю., Наумов А. В. и др. Эффективность заместительной гормональной терапии тестостероном ундеcanoатом в клиническом лечении мужчин с соматической патологией // *Фарматека*. 2008. № 9. С. 1–5.
294. Isaacs JT. Testosterone and prostate / Nieschlag E, Behre HM (eds.) // *Testosterone: action, deficiency, substitution 3 rd ed*. Cambridge University Press. 2004. 347-74.16.
295. Schatzl G, Reiter WJ., Thurnidl T et al. Endocrine patterns in patients with benign and malignant prostatic diseases // *Prostate*. 2000. 44: 219-24. 17.
296. Пушкарь Д. Ю., Сегал А. С. Андрогенозаместительная терапия и состояние предстательной железы // *Фарматека*. 2006. № 15. С. 62–65.
297. Hsing AW. Hormones and prostate cancer: what's next? *Epidemiol // Rev*. 2001; 23:42-58. 21.
298. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring // *New England J. of Med*. 2004; 350: 482-92.
299. Finley MR, Curruthers ME. Androgens, the prostate and safety of testosterone treatment. *The Aging Male* 2006; 9(1):4.
300. Вёрткин А. Л., Моргунов Л. Ю. Оценка безопасности и эффективности небидо у мужчин с андрогенным дефицитом: сравнительный зарубежный и отечественный опыт // *Врач скорой помощи*. 2013. № 2. С. 047–054.
301. Effects of Testosterone Undecanoate on Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Middle-Aged Men with Late-Onset Hypogonadism and Metabolic Syndrome: Results from a 24-month, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Aversa A, Bruzziches R, et al. *J Sex Med*. 2010 Jul 14. (Epub ahead of print)
302. Esposito K, Giugliano D Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction. *IntJImpotRes* 2005; 17: 391–8.
303. Аметов А. С., Стельмах М. В. Эректильная дисфункция и ожирение // *Тер. архив*. 2013. № 10. С. 88–93.

304. Калинченко С. Ю. Ожирение и нарушения репродуктивной функции у мужчин // Ожирение / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М., 2004.
305. Esposito K, Giugliano F, DiPalo C et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (24): 2978–84.
306. Иремашвили В. В. Новый подход к лечению больных эректильной дисфункцией: постоянный прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. С. 620-4.
307. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Co-operation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012; 30:633–646.
308. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (780.53-0). The International Classification of Sleep Disorders. American Academy of Sleep Medicine. 2010. pp. 52–8.
309. de Jonge L, Zhao X, Mattingly MS, Zuber SM, Piaggi P, Csako G, Cizza G; NIDDK Sleep Extension Study Group. Poor sleep quality and sleep apnea are associated with higher resting energy expenditure in obese individuals with short sleep duration. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2881-9.
310. Brochu-Gaudreau, K., Rehfeldt, C., Blouin, R., Bordignon, V., Murphy, B. D., Palin, M. F. Adiponectin action from head to toe. // *Endocrine*. 2010 Feb;37(1):11-32.
311. Carnagarin, R., Dharmarajan, A. M., Dass, C. R. PEDF-induced alteration of metabolism leading to insulin resistance. // *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Feb 5; 401:98-104.
312. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. // *Am J Epidemiol*. 2004 Sep 15;160(6):521-30.
313. Araújo Lda S, Fernandes JF, Klein MR, Sanjuliani AF. Obstructive sleep apnea is independently associated with inflammation and insulin resistance, but not with blood pressure, plasma catecholamines, and endothelial function in obese subjects. // *Nutrition*. 2015 Nov-Dec;31(11-12):1351-7.
314. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardio metabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. // *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 13;62(7):569-76.
315. Reutrakul S, Van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. // *Ann N Y Acad Sci*. 2014 Apr; 1311:151-73.
316. Stamatakis K.A., Punjabi N.M. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. // *Chest*. 2010 Jan;137(1):95-101.
317. Campos-Rodriguez F., Grilo-Reina A., Perez-Ronchel J. et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. // *Chest* 2006; 129:1459-67.
318. Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A. et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. // *Eur Respir J* 2007; 29: 720-7.
319. Durán-Cantolla J., Aizpuru F., Montserrat J.M. et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. // *BMJ* 2010; 341: c 5991.

320. Lozano L., Tovar J.L., Sampol G. et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. // *J Hypertens* 2010; 28:2161-8.
321. Harsch I.A., Schahin S.P., Redespel-Tröger M. et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. // *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 69:156-62.
322. Dorkova Z., Petrasova D., Molcanyiova A. et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. // *Chest* 2008; 134:686-92.
323. Robinson G.V., Pepperell J.C., Segal H.C. et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. // *Thorax* 2004; 59:777-82.
324. Börgel J., Sanner B.M., Bittlinsky A. et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. // *Eur Respir J* 2006; 27:121-7.
325. Steiropoulos P., Tsara V., Nena E. et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. // *Chest* 2007; 132:843-51.
326. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. *Chest* 1997;111:891-8.
327. Chinn DJ, Cotes JE, Reed JW. Longitudinal effects of change in body mass on measurements of ventilatory capacity. *Thorax* 1996;51:699-704.
328. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L et al. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Intern Med* 1990;112:828-32
329. Ray CS, Sue DY, Bray G, et al. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:501-6.
330. Biring MS, Lewis MI, Liu JT, et al. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *AmJMedSci* 1999;318:293-7.
331. Weiner P, Waizman J, Weiner M, et al. Influence of excessive weight after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. *Thorax* 1998;53:39-42.
332. Chlif M, Keochkerian D, Mourlhon C, et al. Noninvasive assessment of the tension-time index of inspiratory muscles at rest in obese male subjects. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1478-83.
333. Бойков В. А. и др. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Vol. 12. № 1. С. 86–92.
334. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002;162:1477-81.
335. Sharp JT, Henry JP, Sweany SK, et al. The total work of breathing in normal and obese men. *J Appl Physiol* 1964;43:728-39.
336. LeBlanc P, Bowie DM, Summers E et al. Breathlessness and exercise in patients with cardiopulmonary disease. *AmRevRespirDis* 1986;133:21-5.
337. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A et al. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002;122:1256-63.
338. Pitta F, Troosters T, Spruit MA et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:972-7.
339. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.

340. Schols AMW, Slangen J, Volovics L et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
341. Vestbo J, Prescott E, Almdal T et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen city heart study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:79-83.
342. Gilliland FD, Berhane K, Islam T et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *AmJEpidemiol* 2003;158:406-15.
343. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ et al. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:78-85.
344. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M et al. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2005.
345. Camargo CA Jr., Weiss ST, Zhang S et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159:2582-8.
346. Kim S, Camargo CA Jr. Sex-race differences in the relationship between obesity and asthma: the behavioral risk factor surveillance system, 2000. *Ann Epidemiol* 2003;13:666-73
347. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001;56(Suppl 2):ii64-73.
348. Simard B, Turcotte H, Marceau P, et al. Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery. *Obes Surg* 2004;14:1381-8.
349. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004;125:2046-52.
350. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320:827-32.
351. Farag YM, Gaballa MR. Diabesity: an overview of a rising epidemic. *Nephrol. Dial. Transplant* 2011.26, 28–35.
352. Influence of Obesity on the appearance of Proteinuria and Renal Insufficiency after Unilateral Nephrectomy M Praga, E Hernández, JC Herrero, E Morales, Y Revilla, R Díaz-González, JL Rodicio. *Kidney Int* 2000; 58: 2111-2118.
353. Wu et al. Obesity-related glomerulopathy: insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples *Endocrinology*. 2006;147:44-50.
354. Adelman R. D. Obesity and renal disease //Current opinion in nephrology and hypertension. – 2002. Vol. 11. № 3. P. 331–335.
355. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y: The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *Am Soc Nephrol*;14:1480-1486.
356. Chen HM et al. Obesity-related glomerulopathy in China: a case series of 90 patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2008 52, 58–65.
357. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001. 59, 1498–1509

358. Praga M. et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001.16, 1790–1798.
359. Kambham N., Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *KidneyInt.* 2001. 59, 1498–1509
360. Sethi S, Zand L, Nasr SH, Glasscock RJ, Fervenza FC. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations. *Clin. Kidney J.* 2014 7, 531–537.
361. Bosma RJ, van der Heide JJ, Oosterop EJ, de Jong PE, Navis G. Body mass index is associated with altered renal hemodynamics in non-obese healthy subjects. *KidneyInt.* 2004 65, 259–265.
362. Serra A et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int.* 2008 73, 947–955.
363. Tsuboi N et al. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin. Exp. Nephrol.* 2013 17, 379–385.
364. Chen HM et al. Evaluation of metabolic risk marker in obesity-related glomerulopathy. *J. Ren. Nutr.* 2011 21, 309–315.
365. Praga M. et al. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am. J. Kidney Dis.* 1991 17, 330–338.
366. Gunter W, Sheldon C, Han DC et al. Leptin and renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 1-11.
367. Baud L, Fouqueray B, Amrani PC. Tumor necrosis factor alpha and mesangial cells. *Kidney Int.* 1992; 41: 600-603.
368. Kohan DE. Endothelins in the normal and diseased kidney. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 1: 2-26.
369. White SL et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am. J. Kidney Dis.* 2009 54, 248–261.
370. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2012. 59, 226–234.
371. Mu M et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2012.105, 99–113.
372. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. 19, 151–157.
373. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT: Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 5: 1003–1009.
374. Naor N, Fellahi EJ. Potential Contribution of Adipose Tissue to Elevated Serum Cystatin C in Human Obesity. *Obesity* 2009; 17. 2121-2126.
375. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am. J. Kidney Dis* 2003.. 41, 319–327.
376. Straznicki NE et al. Exercise augments weight loss induced improvement in renal function in obese metabolic syndrome individuals. *J. Hypertens.* 2011 29, 553–564.
377. Navaneethan SD et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009 4, 1565–1574.

378. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaceli A, Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010 25, 1173–1183.
379. Bolignano D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013 28 (Suppl. 4), iv82–iv98.
380. MacLaughlin HL et al. Weight loss, adipokines, and quality of life after sleeve gastrectomy in obese patients with stages 3–4 CKD: a randomized controlled pilot study. *Am. J. Kidney Dis.* 2014 64, 660–663.
381. Chagnac A et al. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol. Dial. Transplant* 2008. 23, 3946–3952.
382. Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165:947–953.
383. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110:921–927.
384. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancina G, Weber MA et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *JAmSocNephrol* 2011; 22:1353–1364.
385. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk // *Lancet.* 2007; 369:1208–1219.
386. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *AnnInternMed* 2008; 148:30–48.
387. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K et al. Accomplish Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (Accomplish): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:1173–1181.
388. Mallamaci F et al. Ace inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011 22, 1122–1128.
389. Garg R, Adler GK. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor: risk factors for cardiometabolic disorders. *Curr. Hypertens. Rep.* 2015. 17, 52-65.
390. Bomback AS, Muskala P, Bald E, Chwatko G, Nowicki M. Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage. *Clin. Nephrol.* 2009 72, 449–456.
391. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cofield SS et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens* 2012; 26:502–506.
392. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369:1208–1219.
393. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30–48.
394. Коган М. И., Белоусов И. И., Шангичев А. В. Синдром хронической тазовой боли // XII III: текущая точка зрения Ростовского медицинского

- университета: Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». М., 2008: 101–104.
395. Корнеев И. А., Глазнева С. Ю. Уровень тестостерона и расстройства мочеиспускания у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Материалы IV Всероссийского Конгресса «Мужское здоровье». М., 2008: 49–50.
396. Курникова А. А., Шукшина Л. М. Взаимосвязь метаболических параметров и факторов воспаления при возрастном гипогонадизме // Материалы VI Российского конгресса «Мужское здоровье». М., 2010: 305–306.
397. Лоран О. Б., Пушкарь Д. Ю., Сегал А. С. Наше понимание хронического простатита. Фарматека. 2002; 10: 69–75.
398. Калинин С. Ю., Тюзиков И. А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.
399. Goncharov NP, Katsya GV, Chagina NA et al. Three definitions of metabolic syndrome applied to a sample of young obese men and their relation with plasma testosterone. *Aging Male* 2008; 11:118–122.
400. Moebus S, Hanisch JU, Aidelsburger P, Bramlage P, Wasem J, Jockel KH. Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the metabolic syndrome in primary healthcare: the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS) *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 22
401. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. Population Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study, 04 October 2006 *Eur Urol* 2006;50(6):1306–15.
402. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167–78.
403. Hammarsten J, Hogstedt B Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001; 39: 151-8.
404. Ozden C, Ozdal OL, Urgancioglu G, Koyuncu H, Gokkaya S, Memis A. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia *Eur Urol* 2007; 51: 199-206
405. Kaplan S, Fisch H, Berriman SJ. Central obesity as measured by waist circumference is predictive of severity of lower urinary tract symptoms, sexual dysfunction, and components of the metabolic syndrome *J Urol* 2007; 177(Suppl): 497-8, Abstract 1508.
406. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM et al Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial *J Urol* 2007; 177: 1395-400
407. Desgrandchamps F, Haab F, Coloby P, Slama A, Gaudin AF. Instant 2006: cardiometabolic markers in subjects with lower urinary tract symptoms in the French general population *Eur Urol Suppl* 2008; 7: 130, Abstract 237.
408. Lee RK, Chung D, Bilal Chughtai, Te AE, Kaplan SA. James Buchanan Brady Foundation, Department of Urology, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, and Mount Sinai Hospital, Department of Surgery, Division of Urology, Chicago, IL, USA. Accepted for publication 17 August 2011.
409. Cinar A, Hall SA, Link CL et al. Cluster analysis and lower urinary tract symptoms in men: findings from the Boston Area Community Health Survey. *BJU Int* 2008 ; 101: 1247-56.

410. Kim GW, Doo SW, Yang WJ, Song YS. Effects of obesity on prostate volume and lower urinary tract symptoms in Korean men. *Korean J Urol* 2010; 51: 344-7.
411. Pohnholzer A, Temml C, Obermayr RP et al. The association between lower urinary tract symptoms and renal function in men: a cross-sectional and 5-year longitudinal analysis. *J Urol* 2006; 175:1398-402.
412. Subak LL, Wing R, West DS et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med* 2009 ; 360: 481-90.
413. Khoo J, Piantadosi C, Worthley S, Wittert GA. Effects of a low-energy diet on sexual function and lower urinary tract symptoms in obese men. *Int J Obes* 2010 ; 34: 1396-403.
414. Parsons JK, Kashefi C. Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2008 ; 53: 1228-35.
415. Cigolini M, Targher G, Tonoli M, Manara F, Muggeo M, De Sandre G. Hyperuricaemia: relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:92-6.
416. Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Moriwaki Y, Yamakita J, Higashino K. Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. *Metabolism.* 1997;46:1162-5.
417. Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Moriwaki Y, Hada T. Increased visceral fat accumulation in patients with primary gout. *Adv Exp Med Biol.* 2000;486:131-4.
418. Takahashi S, Moriwaki Y, Tsutsumi Z, Yamakita J, Yamamoto T, Hada T. Increased visceral fat accumulation further aggravates the risks of insulin resistance in gout. *Metabolism.* 2001;50:393-8.
419. Tamba S, Nishizawa H, Funahashi T, Okauchi Y, Ogawa T, Noguchi M, et al. Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese Men. *Int Med.* 2008;47:1175-80.
420. Ichikawa N, Taniguchi A, Urano W, Nakajima A, Yamanaka H. Comorbidities in patients with gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30:1045-50.
421. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Choi KM, Baik SH, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *J Korean Med Sci.* 2005;20:1029-33.
422. Fraile JM, Torres RJ, de Miguel ME, Martinez P, Lundelin KJ, Vazquez JJ, et al. Metabolic syndrome characteristics in gout patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2010;29:325-9.1
423. Inokuchi T, Tsutsumi Z, Takahashi S, Ka T, Moriwaki Y, Yamamoto T. Increased frequency of metabolic syndrome and its individual metabolic abnormalities in Japanese patients with primary gout. *J Clin Rheumatol.* 2010;16:109-12.
424. Yoo HG, Lee SI, Chae HJ, Park SJ, Lee YC, Yoo WH. Prevalence of insulin resistance and metabolic syndrome in patients with gouty arthritis. *Rheumatol Int.* 2011;31:485-91.
425. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57:109-15.1
426. Novak S, Melkonian AK, Patel PA, Kleinman NL, Joseph-Ridge N, Brook RA. Metabolic syndrome-related conditions among people with and without gout: prevalence and resource use. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:623-30.

427. Dao HH, Harun-Or-Rashid M, Sakamoto J. Body composition and metabolic syndrome in patients with primary gout in Vietnam. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2400–7.
428. Humphreys JH, Verstappen SM, Mirjafari H, et al. Association of morbid obesity with disability in early inflammatory polyarthritis: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthr Care Res*, 2013;65(1):122-6.
429. Wolf F, Michaud K. The effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res*, 2012; 64(10):1471-9.
430. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, et al. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Clin Exp Rheumatol*, 2009;27(6):991-4.
431. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell. Endocrinol*, 2010; 316(2): 129-39.
432. Crowson CS, Matteson EL, Davis III JM, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis Obesity fuels the upsurge in rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res*, 2013 Jan;65(1):71-7.
433. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthr Rheum*, 1997;40:1955-61.
434. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis. Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthr Rheum*, 2010;62(11):3173-3182.
435. Inaba M, Tanaka K, Goto H, et al. Independent association of increased trunk fat with increased arterial stiffening in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2007;34:290-5.
436. Ajeganova S, Andersson ML, Hafstrom I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: A long-term followup from disease onset. *Arthr Care Res*, 2013;65(1):78-87.
437. Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthr Rheum*, 2007;56(11):3575-82.
438. van der Helm-van Mil AH, van der Kooij SM, Allaart CF, et al. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2008;67(6):769-74.
439. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л.Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464с.
440. Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903) // Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. 2014. Т. 24, № 4. С. 32–38.
441. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d6891.
442. Ивашкин В. Т. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *РЖГГК* 2016; 2:24 42.
443. Adams LA, Lymp JF, Sauver J, St, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:113–121.
444. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001;50:1844–1850.

445. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539–553.
446. World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis, 2012; www.who.org
447. Драпкина О. М. Неалкогольная болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Российские медицинские вести.* 2010. № 2. С. 72–78.
448. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S99–S112.
449. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313–1321.
450. Pacana T, Fuchs M. The Cardiovascular Link to Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2012;16:599–613.
451. Giovanni Targher, Christopher P. Day. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341-50.
452. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1579-84.
453. Российские рекомендации. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, V пересмотр. Москва, 2012.
454. Musso G, Gambino R, De Michieli F et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37(4):909–16.
455. Ueno T, Sugawara S, Sujaku K et al. Therapeutic effects of diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27(1):103–07.
456. Dixon J, Bhathal P, Hughes N et al. Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004;39(6):1647–54.
457. Atzui V, De Ledinghen V, Oberti F et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011;54(5):1011–19.
458. Haedrich M, Dufour JF. UDCA for NASH: End of the story? *J Hepatol* 2011;54(5):856–58
459. Chalasani N et al. *HEPATOLOGY*, 2012; Vol. 55, No. 6, 2005-23.
460. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(5):1082–90.
461. Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. A placebo controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355(22):2297–307.
462. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA et al. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(10):1211–21.
463. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Кожурина Т. С. Больной с изжогой: тактика врача общей практики. *Лечащий врач.* 2009; 7:5-8.
464. Звенигородская Л. А., Бондаренко Е. Ю., Чурикова А. А. Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением // *Concilium medicum.* 2010. № 8. С. 5–9.

465. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. et al. Metaanalysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143. P. 199–211.
466. El-Serag HB et al. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis // *The American journal of gastroenterology.* 2005. Vol. 100. № 6. P. 1243–1250.
467. Белоусова Л. Н., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Гармонизация моторики пищевода у пациентов с ГЭРБ как основа повышения эффективности терапии // *Гастроэнтерология Санкт Петербурга.* 2009. № 1. С. 20–24.
468. Фадеенко Г. Д., Можина Т. Л. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением: роль и место современного прокинетики итоприда гидрохлорида // *Сучасна гастроентерол.* 2011. № 1. С. 71–77.
469. Alberti K. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation.* 2009. Vol. 120. № 16. P. 1640–1645.
470. Prasad H et al. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications // *Postgraduate medicine.* 2012. Vol. 124. № 1. P. 21–30.
471. Kassi E et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies // *BMC medicine.* 2011. Vol. 9. № 1. P. 48.
472. Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E. The metabolic syndrome—from insulin resistance to obesity and diabetes // *Medical Clinics of North America.* 2011. Vol. 95. № 5. P. 855–873.
473. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jego B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102:188–191.
474. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in nondiabetic subjects: a population-based study comparing three different definitions. *DiabetMed* 2007; 24:464–472.
475. Malnick SD, Knobler H. The medical consequences of obesity. *Q J Med* 2006;99:565–579.
476. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of Osteoarthritis. *ClinGeriatrMed* 2010;26:3:355–369.
477. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT. et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1997;40:728–733.
478. Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis* 1994;53:565–568.
479. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott WW Jr. et al. The association of body weight, body fatness and body fat distribution with osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *JRheumatol* 1995;22:488-493.
480. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA et al. Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. *Am J Med* 1999;107:542-548.

481. Manek Nisha J, Hart D, Spector TD, MacGregor AJ. The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: an examination of genetic and environmental influences. *ArthritRheum* 2003;48:4:1024-1029.
482. Osteoarthritis and Obesity. A report by the Arthritis Research Campaign.
483. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *JRheumatol* 1996;23:1221-1226.
484. Cooper C, Snow S, McAlindon TE. et al. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthrit Rheum* 2000;43:995-1000.
485. Reijman M, Pols HA, Bergink AP. et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip. The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:158-162.
486. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Commentary The Novartis — ILAR Rheumatology Prize 2001 Osteoarthritis: from molecule to man. *Arthritis Res* 2002;4:13-19.
487. Sharma L, Berenbaum F (ed). *Osteoarthritis: a companion to rheumatology*. Philadelphia: Mos by Inc 2007.
488. Magliano M. Review Obesity and arthritis. *Menopause International* 2008;14:149-154.
489. Adamson J, Ebrahim S, Dieppe P, Hunt K. Prevalence and risk factors for joint pain among men and women in the West of Scotland Twenty-07 study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:520-524.
490. Busija L, Hollingsworth B, Buchbinder R, Osborne RH. Role of age, sex, and obesity in the higher prevalence of arthritis among lower socioeconomic groups: a population-based survey. *ArthritRheum* 2007;57:553-561.
491. Becker J, Nora DB, Gomes I et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1429-1434.
492. Wendelboe AM, Hegmann KT, Gren LH. et al. Associations between body-mass index and surgery for rotator cuff tendonitis. *JBone Joint Surg Am* 2004;86A:743-747.
493. Leboeuf-Yde C, Kyvik KO, Bruun NH. Low backpain and lifestyle. Part II—Obesity. Information from a population-based sample of 29,242 twin subjects. *Spine* 1999;15:779-783.
494. Tepper S, Hochberg MC. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I). *Am J Epidemiol* 1993;137:1081-1088.
495. Cave MC, Hurt RT, Frazier TH et al. McClain and Stephen Obesity, Inflammation, and the Potential Application of Pharmaconutrition *Nutr. Clin Pract* 2008; 23(1):16–34.
496. Dumond H, Presle N, Terlain B et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *ArthritRheumat* 2003;48:11:3118-3129.
497. Gabriel Sh E, Michaud K. Review Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases. *J Arthr Res Ther* 2009;11:229.
498. Денисов Л. Н., Насонова В. А., Корешков Г. Г., Кашеварова Н. Г. Роль ожирения в развитии остеоартроза и сопутствующих заболеваний. *Тер арх* 2010;10:34-37.
499. Мендель О. И., Наумов А. В., Вёрткин А. Л. и др. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинические и патогенетические взаимосвязи. *Успехи геронтол.* 2010;23:2:304-314.

500. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis* 2004;63:4:408-414.
501. Hochberg MC. Mortality in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumat* 2008;26:5: Suppl 51:120-124.
502. Jordan KM., Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:12:1145-1155.
503. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-681.
504. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137-162.
505. Алексеева Л. И., Чичасова Н. В., Беневоленская Л. И. и др. Комбинированный препарат АРТРА при лечении остеоартроза. *Тер арх* 2005;11:69-75.
506. Kuk JL, Ardern CI. Influence of age on the association between various measures of obesity and all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 2077–2084.
507. Roubenoff R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. *Obes Res* 2004; 12: 887–88.
508. Stessman J, Jacobs JM, Ein-Mor E, Bursztyн M. Normal body mass index rather than obesity predicts greater mortality in elderly people: the Jerusalem longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 2232–2238.
509. Schott AM, Cormier C, Hans D, Favier F, Hausherr E, Dargent-Molina P et al: How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* 1998; 8: 247–254.
510. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 693–70.
511. Miller SL, Wolfe RR. The danger of weight loss in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 487–491.
512. Chau D, Cho LM, Jani P, St Jeor ST. Individualizing recommendations for weight management in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 27–31.
513. Fain JN, Madan AK, Hiler ML et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273.
514. Calle EE et al: Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *NEJM* 2003; 346: 1652–38.
515. Lileg B, Toplak H. Bedeutung der Adipositas in der Onkologie. *Jatros — Diabetes&Stoffwechsel*. 2006.
516. Kushner RF. Clinical assessment and management of adult obesity // *Circulation*. 2012. Vol. 126. № 24. P. 2870–2877.
517. Sarlio-Lähteenkorva S, Stunkard A, Rissanen A. Psychosocial factors and quality of life in obesity // *International journal of obesity and related metabolic*

- disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity. 1995. Vol. 19. P. S1–5.
518. Wadden TA et al. Comparison of Psychosocial Status in Treatment-Seeking Women with Class III vs. Class I–II Obesity // *Obesity*. 2006. Vol. 14. № S3. P. 90S–98S.
 519. Wadden TA et al. Psychosocial aspects of obesity and obesity surgery // *Surgical Clinics of North America*. 2001. Vol. 81. № 5. P. 1001–1024.
 520. Murray D. Morbid obesity—psychosocial aspects and surgical interventions // *AORN journal*. 2003. Vol. 78. № 6. P. 990–995.
 521. Wiltink J et al. Associations between depression and different measures of obesity (BMI, WC, WHtR, WHR) // *BMC psychiatry*. 2013. Vol. 13. № 1. P. 223.
 522. Faith MS et al. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies // *Obesity Reviews*. 2011. Vol. 12. № 5. P. e438–e453.
 523. Preiss K, Brennan L, Clarke D. A systematic review of variables associated with the relationship between obesity and depression // *Obesity Reviews*. 2013. Vol. 14. № 11. P. 906–918.
 524. Moon JW. The Effect of obesity, depression, self esteem, body image on adolescents' life satisfaction // *The Journal of Korean Society for School & Community Health Education*. 2012. Vol. 13. № 2. P. 60–80.
 525. Puhl RM, Heuer CA. The stigma of obesity: are view and update. *Obesity*. 2009;17:941–964.
 526. Nieman P et al. Psychosocial aspects of child and adolescent obesity // *Paediatrics & child health*. 2012. Vol. 17. № 4. P. 205.
 527. Puhl RM, Brownell KD. Psychosocial origins of obesity stigma: toward changing a powerful and pervasive bias // *Obesity reviews*. 2003. Vol. 4. № 4. P. 213–227.
 528. Салмина-Хвостова О. И., Лобыкина Е. Н., Симутина Н. С. Психологические аспекты низкой комплаентности лечения больных с избыточной массой тела и ожирением при нарушении пищевого поведения // *Сиб вестн психиатр и наркол*. 2008. Т. 2. С. 97–100.
 529. Herpertz S et al. Does obesity surgery improve psychosocial functioning? A systematic review // *International journal of obesity*. 2003. Vol. 27. № 11. P. 1300–1314.
 530. De Long NE et al. Perinatal Exposure to the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Fluoxetine Results in Hepatic Lipid Accumulation and Inflammation // *Obesity and Inflammation*. Endocrine Society, 2014. P. SUN-0910-SUN-0910.
 531. Melendez G et al. Fluoxetine for adult overweight or obese people // *The Cochrane Library*. 2015.
 532. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A Jr, Ofman JJ. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ* 2002; 325:925.
 533. Al-Daghri NM et al. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances // *European journal of clinical investigation*. 2013. Vol. 43. № 2. P. 183–189.
 534. Yang F et al. Visceral adiposity index may be a surrogate marker for the assessment of the effects of obesity on arterial stiffness. 2014.
 535. Amato MC et al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population // *Lipids Health Dis*. 2011. Vol. 10. № 183. P. 1–8.

536. Mohammadreza B et al. Prognostic significance of the complex “Visceral Adiposity Index” vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study // *Cardiovasc Diabetol*. 2012. Vol. 11. P. 20.
537. Guo F, Garvey WT. Development of a Weighted Cardiometabolic Disease Staging (CMDS) System for the Prediction of Future Diabetes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015. Vol. 100. № 10. P. 3871–3877.
538. Guo F, Moellering DR, Garvey WT. The progression of cardiometabolic disease: validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity // *Obesity*. 2014. Vol. 22. № 1. P. 110–118.
539. World Health Organization et al. Interventions on diet and physical activity: what works: summary report. 2009.
540. Horn DB, Westman EC, Primack C, Schmidt SL, Ravasia D, McCarthy W, Ferguson U, Sabowitz BN, Scinta W, Bays HE. Obesity Algorithm, presented by the American Society of Bariatric Physicians, 2014–2015.
541. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации 2.3.1.2432-08 от 18.12.2008
542. Adapted from © Board of Regents of the University System of Georgia by Georgia State University, The American College of Sports Medicine (ACSM) and the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Recommendation
543. Zimmerman GL, Olsen CG, Bosworth MF. A ‘stages of change’ approach to helping patients change behavior. *Am Fam Physician* 2000;61(5):1409-16.