

УДК: 616-021.1

DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-2-123-143

Обзорная статья

Ожирение и ассоциированные с ним заболевания – проблемные вопросы патогенеза и современные стратегии диагностики и лечения

Голивец Т.П. , Дубоносова Д.Г. , Ликризон С.В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

E-mail: golivets@ya.ru

Аннотация. Изучение механизмов патологического влияния ожирения на развитие, течение и исходы ряда социально значимых заболеваний, поиск эффективных мер их лечения и профилактики находятся в ряду приоритетных задач современной медицинской науки и здравоохранения. Накопленная по этой проблеме информация последних десятилетий демонстрирует необходимость новой стратегии для клинической практики, внедрения междисциплинарных подходов к диагностике ожирения и ассоциированной с ним патологии с включением детального метаболического фенотипирования лиц, страдающих ожирением, и персонализированного подхода к лечению. Перед специалистами практического здравоохранения остро стоит задача своевременного определения у пациентов с ожирением степени сердечно-сосудистого риска, ранней диагностики нарушений углеводного обмена, выбора методов безопасной терапии ожирения и разработки эффективных мероприятий профилактики его хронических осложнений. В данном обзоре проанализированы литературные материалы о патогенезе развития ожирения и ассоциированных с ним заболеваний и сформулированы современные стратегические подходы к диагностике, лечению и профилактике данной патологии.

Ключевые слова: ожирение, ассоциированные заболевания, патогенетические механизмы, лептинорезистентность, медикаментозная терапия

Для цитирования: Голивец Т.П., Дубоносова Д.Г., Ликризон С.В. 2023. Ожирение и ассоциированные с ним заболевания – проблемные вопросы патогенеза и современные стратегии диагностики и лечения. Актуальные проблемы медицины, 46 (2): 123–143. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-2-123-143

Obesity and Associated Diseases – Problematic Issues of Pathogenesis and Modern Strategies for Diagnosis and Treatment

Tatyana P. Golivets , Diana G. Dubonosova , Sergey V. Likrizon

Belgorod National Research University,

85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia,

E-mail: golivets@ya.ru

Abstract. The study of the mechanisms of the pathological influence of obesity on the development, course and outcomes of a number of socially significant diseases, the search for effective ways for their treatment and prevention, remain among the priorities for modern medical science and healthcare. The information accumulated on this problem over the past decades demonstrates the need for a new strategy for clinical practice, with the introduction of interdisciplinary approaches to the diagnosis of obesity and associated pathology with the inclusion of detailed metabolic phenotyping of obese individuals and a personalized approach to treatment. The task of timely determination of the degree of cardiovascular risk in obese patients, early diagnosis of carbohydrate metabolism disorders, selection of methods for safe treatment of obesity and the development of effective measures for the prevention of its chronic complications is acute for practical



healthcare specialists. This review analyzes the literature materials on the pathogenesis of obesity and associated diseases and formulates modern strategic approaches to the diagnosis, treatment and prevention of this pathology.

Key words: obesity, associated diseases, pathogenetic mechanisms, leptin resistance, drug therapy

For citation: Golivets T.P., Dubonosov D.G., Licrison S.V. 2023. Obesity and Associated Diseases – Problematic Issues of Pathogenesis and Modern Strategies for Diagnosis and Treatment. Challenges in Modern Medicine, 46 (2): 123–143 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-2-123-143

Введение

Современная клиническая медицина рассматривает ожирение (ОЖ) как «хроническое мультифакторное, гетерогенное по этиологии и клиническим проявлениям, рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным отложением жировой массы в организме, с потенциально высоким кардиометаболическим риском (КМР), специфическими осложнениями и ассоциированными сопутствующими заболеваниями» [Шляхто и др., 2016].

Распространенность ОЖ среди людей разного возраста, пола, социального статуса и этнической принадлежности ежегодно повышается среди населения Земли, наиболее выражен прирост данной патологии в развитых странах Северной Америки, Европы, а также в Австралии и Японии [Report of a WHO, 2015].

Согласно данным бюллетеня Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2016 год, среди населения Земли более 650 млн человек страдает ОЖ с индексом массы тела (ИМТ) $>30,0 \text{ кг/м}^2$, а в России в это же время зарегистрировано 23,5 млн таких пациентов. По опубликованным сведениям, в конце 2016 г. доля лиц с ОЖ в российской популяции составляла 26,2 %, а с избыточной массой тела – 62,0 % [Abarca-Gómez et al., 2017]. Такие же данные указаны и в отчете за 2020 г. [Report of a WHO, 2020].

По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2030 году ОЖ среди европейского населения будут страдать 73 % мужчин и 63 % женщин, а в РФ – 33 % мужчин и 26 % женщин [Report of a WHO, 2013].

Накоплен фактический материал, свидетельствующий о внушительном вкладе ОЖ в развитие целого ряда хронических неинфекционных заболеваний человека. В клинических рекомендациях российских экспертов по ОЖ, опубликованных в течение последних лет, эти состояния рассматриваются как сопутствующие ОЖ болезни, их частота растет одновременно с распространенностью ОЖ на планете [Недогода и др., 2016; Драпкина и др., 2021].

К заболеваниям, связанным с первичным алиментарно-конституциональным ОЖ, принято относить все виды нарушений углеводного обмена, т. е. нарушенную гликемию натошак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), сахарный диабет 2 типа (СД2); клинически значимые нарушения жирового обмена с выраженной гипертриглицеридемией/дислипидемией); ССЗ: ишемическую болезнь сердца (ИБС), фибрилляцию предсердий (ФП), гипертоническую болезнь (ГБ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), цереброваскулярную болезнь (ЦВБ); патологию органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), желчно-каменную болезнь (ЖКБ); болезни опорно-двигательной системы (остеоартроз, подагра); болезни дыхательной системы: синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), синдром гиповентиляции при ОЖ (obesity hypoventilation syndrome), бронхиальную астму (БА); злокачественные опухоли, чаще гормонозависимых локализаций: молочной железы, матки, эндометрия, предстательной железы, толстого кишечника; репродуктивные нарушения – синдром поликистозных яичников у женщин (СПКЯ), эректильную дисфункцию у мужчин (ЭД), бесплодие; хроническую болезнь почек (ХБП).

Согласно статистическим данным, от патологии, ассоциированной с избыточным весом или ОЖ, в мире ежегодно погибает 2,8 млн взрослых людей, при этом на европейскую часть населения приходится 1 млн смертей [Report of a WHO, 2015].

Люди с индексом массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$ находятся в группе высокого риска смертности, эта проблема актуальна и среди лиц молодого возраста. Имеются сведения, что у пациентов в возрасте 35–45 лет с ИМТ $>40 \text{ кг/м}^2$ данный риск повышается в 6 раз, а у лиц с ОЖ в возрасте 25–30 лет смертность выше в 12 раз, в сравнении с лицами данного возраста без ОЖ [Obesity Prevention and Management, 2019].

ОЖ также является фактором, отягощающим течение и прогноз болезней, связанных с инфекционными процессами. Ярким примером служит частая госпитализация и смертность среди лиц с избыточной массой тела и ОЖ при COVID-19 [Тимашева и др., 2021; Senthilingam, 2021].

Острый респираторный дистресс-синдром, с которым наиболее часто связаны причины смерти среди пациентов при COVID-19, как правило, имел место у пациентов с ОЖ [Popkin et al., 2020]. При коронавирусной инфекции у пациентов с ОЖ нередко отмечалась картина труднокомпенсируемых нарушений углеводного обмена, что существенно отягощало течение основного заболевания [Zhu et al., 2020].

Стало очевидным, что для создания единой стратегии борьбы с ОЖ и его осложнениями необходим многосторонний подход, основанный на детальном понимании биологических механизмов и факторов риска развития заболеваний, с которыми связано снижение качества жизни, ранняя потеря трудоспособности и преждевременная смертность. Для предотвращения таких осложнений необходимы своевременные и эффективные лечебные мероприятия по коррекции избыточной массы тела.

Современные представления о патогенезе ожирения

Изучение биологической сущности ОЖ и закономерностей формирования сопутствующей ему патологии является важным направлением современной клинической медицины. Анализируя данные литературы последних лет, можно констатировать, что патогенез ОЖ сложен, многие вопросы продолжают изучаться, однако представления о жировой ткани (ЖТ) и ее функциональной регуляции существенно изменились. В последние два десятилетия появились новые данные о морфологии и функциональной активности самой ЖТ. Открыты центры в гипоталамусе, способные влиять на потребление пищи. Стало известным, что за чувство голода отвечает латеральный гипоталамус, а за чувство насыщения – вентромедиальный. Ряд медиаторов (нейропептид Y, галанин, опиоиды, соматолиберин, грелин, b-эндорфин, соматостатин) являются орексигенными, а такие медиаторы, как серотонин, норадреналин, кортикоберин, холецистокинин, меланоцитостимулирующий гормон, лептин, бомбензин, являются анаорексигенными. Поломки на любом уровне этой сложной системы могут приводить к обильному потреблению пищи и избыточному отложению ЖТ в организме, и такие нарушения в центральных отделах, как полагают ученые, имеют место при всех формах ОЖ. Поэтому большое значение придается изменениям в центральных механизмах регуляции пищевого поведения [Бирюкова, Платонова, 2019]. Изучение патогенетических механизмов регуляции пищевого поведения по сей день остаются в поле зрения исследователей. С целью создания эффективной фармакотерапии активно изучаются орексины. Материалы ряда исследований позволяют связывать избыточное накопление жировой клетчатки с повышением активности эндогенной сигнальной эндоканнабиноидной системы (ЭКС), обеспеченной каннабиноидными рецепторами 1 и 2 типов (CB1 и CB2). Сегодня известно, что именно ЭКС регулирует различные обменные процессы [Richey et al., 2017; Rossi et al., 2018]. Эндоканнабиноиды способны через CB-1-рецепторы центральной нервной системы (ЦНС) воздействовать на гипоталамус, влиять на потребление пищи.



Калорийная и обогащенная жирами пища повышает активность ЭКС с усилением аппетита и активацией липогенеза. Соответственно, длительная активация ЭКС является значимым звеном в патогенезе ОЖ, что весьма выражено при абдоминальном ОЖ, при котором зафиксирована высокая экспрессия СВ1-рецепторов и высокий уровень эндоканнабиноидов в плазме и ЖТ (анандамида и 2-арахидоноил-глицерола). Предполагалось, что селективная блокада СВ1-рецепторов, сокращая объем потребления пищи, будет способствовать снижению массы тела, уменьшению проявлений инсулинорезистентности (ИР) и может быть надежной профилактикой, ассоциированной с ОЖ патологии [Ravinet Trillou et al., 2004].

Однако введение в клиническую практику селективного антагониста каннабиноидных СВ-1 рецепторов, а именно препарата римонабант, пока закончилось большой неудачей [Аметов, 2019].

При изучении механизмов регулирования пищевого поведения определенная роль отводилась кишечным пептидам. В ходе таких исследований определены пептиды, способные снизить потребление пищи: это холецистокинин, гастрин, высвобождающий пептид – бомбезин, которые ограничивают активность пищевого поведения, вызывая чувство пищевого насыщения. Например, бомбезин в ЦНС контролирует ряд механизмов, включая регуляцию аппетита, уровня сахара в крови, сердечной деятельности и кислотности желудка, его биохимические рецепторы обнаружены в нейронах головного мозга.

Гормоном, который еще называют «гормоном голода», является грелин. Он секретируется в желудке и имеет в своем составе 28 аминокислот. Грелин, воздействуя на аркуатные нейроны нейропептида Y, обладает орексиногенным эффектом, поэтому может использоваться для лечения кахексии и анорексии.

К изученным анорексигенным факторам относится глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), который, являясь инкретином, оказывает влияние на регуляцию аппетита и тем самым уменьшает поступление пищи. В современной медицинской практике аналоги ГПП-1, наряду с успешным их применением для лечения СД 2 типа, стали также использоваться для медикаментозной терапии ОЖ [Garvey et al., 2016].

Вопрос о роли отдельных этиологических факторов для развития ОЖ остается дискуссионным. Некоторые исследователи разделяют точку зрения, что в большей степени определяющим для этой патологии является образ жизни. В 2019 г. С. Ling, Т. Rönn, анализируя темпы популяционного роста ОЖ, высказали эпигенетическую гипотезу о механизмах депонирования жира под влиянием таких факторов, как модификация привычек питания. В частности, речь об изменении активности генов вследствие метилирования молекулы ДНК в ЖТ, скелетных мышцах и островках поджелудочной железы под действием отдельных пищевых факторов. Это прослеживается при значительном содержании в пище насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, поскольку гены человека запрограммированы для хранения жира как источника энергии, которая в таком случае в избытке поступает в организм с калорийной пищей [Ling, Rönn, 2019].

Также в патогенезе ОЖ выделяют ряд перинатальных факторов и особенностей питания, состояние физической активности и психического здоровья беременной и кормящей женщины, которые способны через различные эпигеномные механизмы влиять на процессы фетального программирования, формируя предпосылки к развитию ОЖ у ребенка [Симаненков и др., 2017].

Было установлено, что изменение стереотипов питания кормящей матери с избытком высококалорийной и несбалансированной по содержанию жиров и углеводов пищи часто приводит к изменению компонентного состава тела новорожденных в пользу избыточного развития ЖТ [Castro et al., 2015].

Учитывая открытие плеотропных эффектов витамина D, в литературе весьма дискуссионным в настоящее время является вопрос о связи недостаточной концентрации витамина D в плазме крови и риска развития ОЖ. Установлено, что избыточно развитая ЖТ блокирует про-

витамин D, уменьшая количество субстрата для синтеза 25(OH)D. Показана отрицательная корреляция между уровнем 25(OH)D в крови и степенью ИР [Куприенко, Смирнова, 2015].

Также активно обсуждается вопрос о наследственности, опубликованы результаты экспериментальных работ, свидетельствующие о роли наследственных факторов в развитии ОЖ и ассоциированных с ним заболеваний. Например, в работе финских исследователей [Guzzardi et al., 2016] было выявлено укорочение теломер в лейкоцитах крови плода беременных женщин, имеющих повышенный ИМТ.

Подобные сведения изложены в работах других авторов, указывающих на взаимосвязь между носительством коротких теломер и риском развития ОЖ, СД2, ИБС и повышения частоты острого инфаркта миокарда (ОИМ) [Fretts et al., 2016].

Высказано мнение, что риск развития ОЖ от генетической предрасположенности достигает 40–70 %, а фенотип ОЖ может быть определен более чем 250 локусами на Y-хромосомах. Данная информация представлена в обзорах современной литературы [Аметов, 2019].

Полностью подтверждено участие генов, кодирующих компоненты лептин-меланокортинового пути в развитии моногенных и полигенных форм ОЖ [Тимашева и др., 2021].

Лептин и его рецепторы в настоящее время являются признанными регуляторами массы тела и энергетического гомеостаза. Рецепторы к лептину были выявлены практически во всех тканях, выделены его две изоформы: в вентромедиальном ядре гипоталамуса, который является центром насыщения, а также дугообразном, дорсомедиальном и паравентрикулярных ядрах выделен длинный рецептор (Rb), а короткий (Ra) локализован во всех остальных органах. После секреции в кровь лептин проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и вступает в контакт со специфическими рецепторами в гипоталамусе, приводя к снижению выработки нейропептида Y, который, в свою очередь, является мощным эндогенным стимулятором аппетита. Тем самым лептин реализует свое анорексигенное действие. Благодаря такому механизму действия лептина, осуществляется взаимосвязь между адипоцитами и головным мозгом. Как справедливо заявляют ученые, открытие лептина и генов, регулирующих его производство в адипоцитах, вызвало революцию в понимании механизмов регуляции энергетического баланса в организме и в вопросах изучения метаболизма самой ЖТ [Аметов, 2019].

Доказательством причастности нарушений лиганд-рецепторных взаимодействий в отношении лептина является то, что у больных с ОЖ в большинстве случаев содержание лептина в крови выше, чем у лиц с нормальной массой тела. Однако при ОЖ анорексигенное действие лептина не может быть реализовано, несмотря на высокие его уровни в плазме крови, так как повышение уровня лептина приводит как к падению чувствительности рецепторов к нему, так и уменьшению количества самих рецепторов, то есть высокие уровни лептина в крови приводят к формированию инсулинорезистентности (ИР), нередко сочетающейся с лептинорезистентностью (ЛР), поскольку лептин обладает способностью воздействовать на инсулиновый рецептор клетки, препятствуя транспорту в клетку глюкозы [Corradi, Vjorbaek, 2012].

ЛР приводит к прогрессированию ОЖ, ИР, дислипидемии и т. д. ОЖ, развивающееся на фоне ЛР, способствует дальнейшему росту уровня лептина и усугублению ЛР, формируя порочный круг [Gonzalez-Carter et al., 2016].

При изучении механизмов формирования ЛР стало известно, что одним из факторов, ее формирующих, является дефект передачи внутриклеточных сигналов от лептинового рецептора либо снижение транспорта лептина через ГЭБ. Было замечено, что регуляция секреции лептина и активность его рецепторов зависит от локализации ЖТ, например, в адипоцитах эпикардальной ЖТ секреция лептина оказалась более интенсивной, чем в подкожной [Груздева и др., 2017]. Однако, несмотря на тщательное изучение механизмов формирования ЛР, в настоящее время пока нет четких критериев ее диагностики, которыми можно было бы воспользоваться в клинической практике.



Следующим адипоцитокинем с уникальной антидиабетической, антиатерогенной и противовоспалительной активностью является адипонектин [Аметов, 2019].

Замечено, что у пациентов с ОЖ, осложненным дислипидемией и диагностированными СД-2, АГ, ИБС, выявляется снижение уровня адипонектина сыворотки крови. Определено критически низкое значение адипонектина в крови (менее 40 мкг/мл), которое может быть предиктором развития СД-2.

В 2001 г. открыт новый биологически активный, богатым цистеином протеин – резистин. Установлено, что резистин очень важен в развитии системного воспаления, а также в развитии таких процессов, как эндотелиальная дисфункция (ЭД) сосудов, воспаление, атеротромбоз [Patel et al., 2003].

Количество резистина, обнаруживаемого в висцеральной ЖТ, оказалось в 250 раз больше, чем в подкожной клетчатке [Fain et al., 2003], а уровни резистина в плазме находятся в прямой корреляционной связи с тяжестью ИБС, ХСН и др. ССЗ [Reilly et al., 2005]. В перспективе изучение резистина связывают с пониманием его воздействия на биологические процессы в организме с целью использования полученных знаний для разработки новых терапевтических подходов в лечении метаболических нарушений.

Стало ясным, что ЖТ не только является депо энергии, но и активно взаимодействует со всеми тканями и органами организма через секрецию определенных веществ – адипокинов (лептин, адипонектин, резистин), которые принимают участие в регуляции энергетического гомеостаза, влияют на чувствительность рецепторов к инсулину, а также регулируют обмен глюкозы и липидов. Способность ЖТ секретировать и депонировать биологически активные вещества – адипоцитокينات, обладающие ауто-, пара- и эндокринной направленностью, определяет роль ЖТ как самостоятельного эндокринного органа.

В современном представлении ее структура состоит из трех типов тканей (выделяют белую, коричневую и бежевую), которые имеют разное происхождение, индивидуальную функциональную специализацию, выполняют самостоятельные метаболические функции. Этот установленный очень важный факт ученые рассматривают как великолепную возможность управлять метаболизмом ЖТ в будущем. Надежды ученых также связаны с открытием нового гормона ЖТ – бетатрофина; как полагают, он может сыграть важную роль в реализации процессов регенерации β -клеток, создавая в перспективе новые возможности для лечения сахарного диабета 2 типа [Аметов, 2019].

Экспериментальные и клинические исследования определили важный феномен, заключающийся в том, что ОЖ приводит к воспалению ЖТ, существенным образом изменяющей ее метаболическую и секреторную функцию. Оказалось, что воспаление является основой ИР и определяющим фактором в развитие многих ассоциированных с ОЖ заболеваний [Sun et al., 2011; Romantseva, Ostrovskaya, 2015].

Установлено, что воспаление ЖТ ассоциируется с АГ, гиперлипидемией, увеличением продукции свободных радикалов, повышенной секрецией ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1), которые изменяют функциональное состояние сосудистой стенки, способствуют развитию ЭД, приводящей к системным сосудистым последствиям. Нарушение микроциркуляции является одним из прогностически неблагоприятных проявлений воспалительного процесса ЖТ, способствуя развитию системного атеросклероза, ССЗ и СД-2. Тяжелым патологическим последствием воспаления ЖТ является развитие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) с последующим фиброзом и необратимой структурной перестройкой ЖТ [Mirza, 2011].

Как известно, в патогенезе воспаления ЖТ основное звено занимает избыточное поступление энергетических субстратов с пищей за счет липидов и легких углеводов. Рост массы ЖТ при интенсивном накоплении жиров сопровождается локальной гипоксией, инициирующей механизмы оксидативного стресса, а также стресса эндоплазматического ретикулума с развитием воспаления ЖТ. Адипоциты и макрофаги ЖТ, активируясь, продуцируют воспалительные цитокины, включая интерлейкины 1, 6, 17 (IL1, IL6, IL17), фактор некроза опухоли

α (TNF α), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) и plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1),), а также важнейший провоспалительный цитокин интерферона- γ (IFN γ). Эти цитокины определяют выраженность воспаления ЖТ, коррелирующего со степенью ОЖ, а адипоцит в таком случае рассматривается как секреторная клетка [Hans Hauner, 2005].

Именно с действием адипоцитокинов связано поддержание хронического воспалительного процесса в ЖТ, нарушение иммунного ответа, развитие ИР, ЭД сосудов, коронарного атеросклероза, АГ, ремоделирования сердца, атеротромбоза, т. е. формирование различной коморбидной патологии [Baker et al., 2006].

Воспаление ЖТ играет прогностически неблагоприятную роль в патогенезе связанных с ОЖ заболеваний, решающим образом сказываясь на продолжительности жизни пациентов. Так, наблюдения за пациентами, заболевшими COVID-19, показали, что воспаление ЖТ при сопутствующем инфекционном процессе осложняется нарушением иммунного ответа с неправильным хемотаксисом и нарушением дифференцировки иммунных клеток, что и приводит к фатальным последствиям [Ritter et al., 2020].

Поэтому одной из стратегий в лечении и профилактике ОЖ сегодня, помимо способов снижения веса, является поиск эффективных методов воздействия на воспалительный процесс в ЖТ. Следует заметить, что неспецифические маркеры воспаления, такие как уровень СРБ, TNF- α , интерлейкинов, могут повышаться и при физиологических процессах (например, при приеме пищи или при хроническом воспалении неинфекционной природы), соответственно, показатели уровней данных маркеров не могут быть надежным критерием для определения формы и тяжести воспалительной реакции [Шварц, 2013].

Развитию воспаления способствует именно висцеральное ожирение (ВО) и метаболически активная «висцеральная» ЖТ (ВЖТ). Полагают, что на интенсивность метаболических процессов влияют дефекты генов, которые большей частью экспрессированы в висцеральной ЖТ: гены факторов некроза опухолей (TNF α - tumor necrosis factor alpha), а также гены b-адренорецепторов, глюкокортикоидных рецепторов, ангиотензиновых рецепторов 1 типа [Garvey et al., 2014].

Висцеральный жир (ВЖ) признан активным «метаболическим органом», так как именно в нем выявлена локализация большого числа β адренорецепторов, рецепторов к глюкокортикоидам и андрогенам. ВЖТ обильно васкулиризирована и иннервирована и обладает способностью секретировать большое количество провоспалительных цитокинов. Соответственно, как распределение ЖТ, так и количество ВЖ являются значимыми моментами в формировании мультиорганного поражения.

Причем ВЖ может быть локализован не только в абдоминальной области. Выявлены отложения ВЖТ в виде локальных депо в скелетной мускулатуре, гепатоцитах с формированием НАЖБП, поджелудочной железе с развитием стеатоза, что осложняется дисфункцией бета-клеток и развитием СД-2 [Mirza, 2011; Ou et al., 2013].

Выраженность ВО определяет развитие и прогрессирование фиброза печени [Su Jong Yu et al., 2015].

Выявлены отложения жира также и в сердце, а именно в клетках миокарда – кардиомиоцитах, следствием чего является их жировая дистрофия, кроме того, происходит утолщение эпикардального жира (ЭЖ), который продуцирует провоспалительные цитокины IL1, IL6, TNF α [Fitzgibbons, Czech, 2014].

Кроме того, в ЭЖ обнаружено большое количество резистина, который обуславливает повышенную выработку эндотелина-1 и увеличивает образование моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1) в эндотелиальных клетках. Следствием этих процессов является ЭД сосудов [Iacobellis, Barbaro, 2008].

ЭЖ вносит свой вклад и в развитие фиброза предсердий, которое вместе с избыточным депонированием жира в предсердной перегородке часто осложняется ФП. При этом патоморфологические изменения в самом сердце, связанные с проникновением липидов в кардиомиоциты, нарушение функции митохондрий, дисметаболические изменения в са-



мих кардиомиоцитах в итоге приводят к нарушению сократительной функции миокарда с нарушением систолической и диастолической функции миокарда, что способствует развитию кардиальной патологии у пациентов с ОЖ.

Механизм поражения почек у пациентов с ВО аналогично опосредован воздействием гормонов и цитокинов ЖТ, а также влиянием ИР и гиперлипидемии. Как показали исследования последних лет, развитие микроальбуминурии при ВО связано с влиянием лептина, а именно его способностью повышать синтез коллагена I типа мезангиальными клетками, следствием чего является фиброз в почках, рост эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов с развитием гипертрофии клубочков. Результатом данных процессов является нарушения почечной и системной гемодинамики [Wolf Gunter, Ziyadeh Fuad N., 2006].

Доказана роль в патогенезе ОЖ нейротрансмитерных нарушений в работе оси «кишечник – головной мозг» [Zhi et al., 2019]. Заслуживают внимания исследования кишечного микробиома, который тоже является предиктором развития ОЖ. Установлено, что характерным признаком микробиоты больных с ОЖ является повышение числа бактерий типа Firmicutes и снижение содержания бактерий типа Bacteroidetes [Тимашева и др., 2021].

Обобщая итоги многолетнего изучения ОЖ, ученые пришли к выводу, что ОЖ имеет гетерогенное происхождение, а сама ЖТ – это не только депо энергетических субстратов, но и сложный гетерогенный эндокринный орган в организме человека. Гетерогенность ЖТ обусловлена отличиями по клеточному составу адипоцитов, их чувствительности к инсулину, метаболизму глюкозы и липидов, гормональной регуляции и др. Обладая способностью к секреции многочисленных биологически активных веществ, она способна регулировать ряд физиологических функций, включая метаболический гомеостаз, чувство насыщения, ангиогенез и функционирование ССС в целом.

Многофакторность патогенеза ОЖ обусловлена нарушениями функций ЖТ, происходящих на разных уровнях молекулярно-генетической регуляции. Следствием таких нарушений является изменение баланса между потреблением и расходом энергии. В плане потребления энергии рассматриваются различные функции самой ЖТ, состояние нервной и эндокринной систем, органов ЖКТ, социальные факторы, а для расходования энергии важную роль играют привычки, мотивация, состояние основного обмена, климатические факторы [Oussaada et al., 2019].

Исследования продолжаются, в литературе появляется все больше новых научных данных о патогенетических механизмах развития ОЖ. Накоплено много новых фактов, которые значительно расширили представления о достаточно старой и известной проблеме ОЖ. Однако многие аспекты патогенеза развития ОЖ еще предстоит изучить и понять.

Современные стратегии диагностики, лечения, профилактики ожирения и ассоциированных с ним заболеваний

Сложность проблемы ОЖ для современной клинической практики заключается и в том, что нет однозначного мнения о диагностике и классификации ОЖ. Наиболее часто для оценки степени ОЖ в рандомизированных клинических исследованиях используется индекс массы тела – ИМТ, отображающий степень соотношения роста и веса, и на основании полученной цифры делается вывод, является ли масса тела достаточной, недостаточной или избыточной. Анализируя актуальные для специалистов практического здравоохранения вопросы диагностики ОЖ и его осложнений, нужно отметить, что существующая классификация ВОЗ 1997 г., основанная на оценке ОЖ только по ИМТ и рассчитанная на стратификацию классов ОЖ, не может учитывать современные взгляды на мультифакторность данного заболевания. С одной стороны, такая оценка не делает различий между жировой и мышечной тканью. Это особенно касается пожилых пациентов с саркопеническим ОЖ, больных с наличием отеков, спортсменов, у которых ИМТ не дает полной информации о точной клинической картине, соответственно, как самостоятельный показатель не может быть использован для степени и характера

ОЖ. Также эта классификация не учитывает роль висцеральных жировых депо, характеристику метаболических фенотипов ОЖ и степень метаболических нарушений, а главное, не позволяет оценить индивидуальный кардиометаболический риск (КМР). Как показала практика, ИМТ выше нормального в соответствии с классификацией ВОЗ не является надежным критерием прогноза о риске преждевременной смерти от хронических неинфекционных заболеваний, и эта проблема обозначена в современной литературе как «парадокс ожирения» [Самородская, 2014].

В то же время имеются наблюдения, свидетельствующие, что у 10–27 % лиц с нормальной массой тела в популяциях выявляются ИР и дислипидемия [Kramer, et al., 2013]. В связи с этим выделены такие понятия, как метаболически здоровое и метаболически нездоровое ОЖ. В 2013 г. Американская ассоциация специалистов в области клинической эндокринологии (American Association of Clinical Endocrinologists) и Американская коллегия эндокринологов (American College of Endocrinology) – ААСЕ & АСЕ – предложили новую классификацию ОЖ.

При этом к определению ИМТ по ВОЗ дополнительно рекомендовано определить фенотип ОЖ и КМР. Руководствуясь данной классификацией, стали определять два фенотипа ОЖ – «метаболически здоровый фенотип» (МЗФ) и «метаболически нездоровый фенотип» (МНЗФ), учитывая наличие ассоциированных патологий.

Важной особенностью этой классификации стало признание ОЖ как хронического заболевания со специфическими осложнениями, а также заявлено о существовании так называемого МЗФ. Дело в том, что в итоге целого ряда крупных эпидемиологических исследований стало известно, что не все лица, страдающие ОЖ, имели те или иные обменные нарушения и риск ССЗ. А именно: 10–40 % обследованных пациентов с ОЖ не имели отклонений в углеводном и липидных обменах, а также имели нормальные цифры АД. Такие варианты обозначены в клинике как «инсулинчувствительное», «неосложненное» ОЖ, «ОЖ без КМР» [Kramer et al., 2013].

Однако долгосрочные наблюдения показали, что метаболически здоровое ожирение (МЗО) является динамичным состоянием, в ходе наблюдения у части пациентов в дальнейшем были обнаружены нарушения показателей метаболизма. Опираясь на такие наблюдения, Appleton и соавт. (2013 г.) доказали, что МЗО – это переходный фенотип примерно у 1/3 лиц. Метаболическое здоровье может быть стабильным, но только при соблюдении принципов здорового образа жизни и отсутствия нарастания размеров ОТ [Appleton et al., 2013].

Важность удержания статуса МЗО у лиц с ОЖ ассоциирована с профилактикой ССЗ, но недостаточно адекватная оценка риска развития ССЗ у пациентов с условно МЗО может привести к несвоевременным превентивным и терапевтическим мероприятиям [Берштейн, Коваленко, 2010].

На основе многолетних наблюдений обоснована целесообразность выделения 4 фенотипов ожирения [Schulze, 2019].

- 1) Метаболически здоровое ожирение (МЗО);
- 2) Метаболически нездоровое ожирение (МНЗО);
- 3) Метаболически здоровый фенотип при нормальном весе (МЗНВ);
- 4) Метаболически нездоровый фенотип при нормальном весе (МНЗНВ).

В основе МНЗФ рассматриваются изменения в функции и распределении ЖТ в организме. Такой фенотип характеризуется снижением объема подкожной жировой клетчатки, но гипертрофией висцеральных адипоцитов с развитием ВО, аккумуляцией жира в мышцах и скелетной мускулатуре с провоспалительным состоянием ЖТ, провоцируя развитие ИР и формируя высокий КМР.

В рутинной клинической практике целесообразно, сохранив оценку ИМТ по ВОЗ, проводить стратификацию пациентов по КМР, ориентируясь на фенотипы ОЖ. Для выделения лиц с МЗФ и метаболически нездоровых лиц с нормальной массой тела, используются простые методы антропометрического и клинического обследования. Антропометрическое обследование с определением ОТ, окружности бедер (ОБ) и соотношения ОТ/ОБ



являются более надежными и наиболее достоверными показателями, позволяющие получить информацию о характере распределения ЖТ в организме и о состоянии метаболического здоровья. У мужчин об ВО свидетельствует увеличение ОТ более 94 см, у женщин – более 80 см [Durrer et al., 2019].

Эти показатели следует использовать в протоколах наблюдения и лечения пациентов с ОЖ в качестве основных параметров, поскольку именно ВО связано с большим риском развития ассоциированных заболеваний и обусловленных ими летальных исходов [Бородкина и др., 2017; Romero-Corral et al., 2007].

В качестве показателя «функции висцеральной жировой ткани» и чувствительности к инсулину предложен расчет [Al-Daghri et al., 2013; Yang et al., 2014] индекса висцерального ожирения – ИВО (VAI):

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

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

ИВО = 1 для здоровых пациентов с нормальным ИМТ, распределением жировой массы, уровнями ЛПВП и ТГ, его увеличение в значительной степени связано с ИР и повышением кардиоваскулярного риска. Определены так же по возрастные показатели ИВО, при превышении которых СС 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.

Диагностика ВО должна быть включена как в первичную, так и вторичную профилактики ССЗ. Ее необходимо проводить на диспансерных осмотрах не только условно здоровому населению, но и пациентам с кардиальной патологией [Чумакова, 2016].

Расчет ИВО следует рассматривать как доступный метод оценки количества висцерального жира, который упрощает диагностику ВО и оценку индивидуального КМР на уровне первичного звена амбулаторной помощи.

В 2014 году на международном научном конгрессе American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) была представлена классификация, согласно которой осложнения, связанные с ОЖ, и их тяжесть рассматриваются как основной критерий при постановке диагноза. При этом делается акцент на осложнениях, тяжесть которых может модифицироваться при снижении веса. Такой подход, как считают эксперты, позволяет шире представить проблему избыточной массы тела у конкретного пациента и обеспечить индивидуальный выбор терапии [Garvey et al., 2014].

Согласно указанной классификации, рекомендовано выделять 5 категорий:

1. нормальная масса тела – ИМТ <25 кг/м²;
2. избыточная масса тела – ИМТ 25–29,9 кг/м², без осложнений, связанных с ОЖ;
3. ОЖ 0 стадии – ИМТ 30 кг/м² или выше без осложнений, связанных с ожирением (АД < 130/85 мм рт. ст, ТГ <3,9 ммоль/л, ХС-ЛПВП ≥1 ммоль/л для мужчин и ≥1,3 ммоль/л для женщин, индекс апноэ сна/гипопноэ <5).
4. ОЖ 1 стадии – ИМТ 25 кг/м² или выше (с учетом этнических особенностей) и наличие 1 или более осложнений, связанных с ОЖ легкой и умеренной степени тяжести.
5. ОЖ 2 стадии – ИМТ 25 кг/м² или выше и наличие 1 или более связанных с ОЖ тяжелых осложнений.

К осложнениям ОЖ в данной классификации отнесли следующие состояния: МС, НТГ, СД2, гипертриглицеридемия/дислипидемия, АГ, ФП, НАЖБП, СПКЯ, стрессовое недержание мочи, СОАС, остеоартрит, ГЭРБ, ограничение мобильности и социальной адаптации, психоэмоциональные расстройства и/или стигматизация [Garvey et al., 2014].

Национальные российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению ОЖ (2017, 2020 гг.) сформулированы на основании консолидированной позиции российских экспертов с учетом особенностей национальной системы здравоохранения и существующей правовой базы. Принципиально новым направлением в российских Национальных клинических рекомендациях является признание ОЖ хроническим заболеванием с учетом современных данных о его многогранном патогенезе и определения степени индивидуального КМР.

Так, согласно российским национальным клиническим рекомендациям (2017) по диагностике, лечению, профилактике ОЖ и ассоциированных с ним заболеваний, к МЗФ рекомендовано относить лиц при наличии не более одного из следующих критериев: НОМА-IR > 2,52, СРБ > 3 мг/л, уровень ТГ > 1,7 ммоль/л, ЛПВП < 1,04 ммоль/л у мужчин и 1,3 у женщин, гликемия натощак \geq 5,6 ммоль/л, АД \geq 130/85 мм рт. ст., ОТ > 102 см у мужчин и ОТ > 88 см у женщин, ОТ/ОБ > 0,9 у мужчин и 0,85 у женщин, повышение содержания ЖТ более 25 % у мужчин и более 30 % у женщин, ИВО более 1 [Шляхто и др., 2016].

Таким образом, с помощью простых методов антропометрического и клинического обследования клиницист должен определить метаболический фенотип ОЖ, провести стратификацию пациентов по степени КМР, сохранив оценку ИМТ и степени ОЖ по классификации ВОЗ. Стратификация суммарного СС риска проводится по шкале SCORE, КМР – с использованием шкалы CMDS [Guo, Garvey, 2015].

Исходя из наличия ассоциированных с ОЖ заболеваний (например, СД-2, НАЖБП, СОАС и т. д.) и степени их тяжести, определяется стадия ОЖ и осуществляется выбор соответствующей тактики. Кроме того, важно определить степень тяжести заболеваний, ассоциированных с ОЖ, и оценить результативность их терапии, в результате которой может положительно измениться степень их тяжести [Шляхто и др., 2016].

Заслуживают особого внимания рекомендации о детальном метаболическом фенотипировании лиц с ОЖ, которое следует использовать в повседневной клинической практике с целью оценки рисков развития ССЗ и определения стратегий профилактики и лечения заболевания на индивидуальном уровне [Филатова и др., 2018]. В диагнозе необходимо указывать наличие и степень ОЖ по ИМТ, определять метаболический фенотип ожирения и обозначать степень КМР.

Таким образом, ОЖ по праву можно признать междисциплинарной патологией, лечение которой может потребовать вмешательства врачей различных специальностей: терапевтов, кардиологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, хирургов, реабилитологов, диетологов и специалистов по профилактической медицине.

Лечение данного заболевания должно продолжаться в течение всей жизни и быть направлено на предотвращение рецидива и контроля риска развития ассоциированных заболеваний [Дедов и др., 2021].

Цель и методы лечения ожирения

Учитывая сложный и не до конца изученный патогенез ОЖ, следует отметить, что лечение данной патологии не менее сложно. Согласно европейским рекомендациям (2019 г.), оно должно быть направлено на поддержание метаболического здоровья, борьбу против стигматизации и восстановление положительного восприятия своего тела, мотивацию положительной самооценки, хорошего самочувствия, профилактику развития осложнений ОЖ [Durrer et al., 2019].

Для достижения желаемого эффекта нужно предусмотреть ряд условий. Один из первых условий лечения ОЖ – это его непрерывность, так как это рецидивирующая патология и после прекращения лечебных мероприятий риск рецидива приближается к 100 %. Поэтому требуется, с одной стороны, постоянный врачебный контроль, с другой – успех лечения зависит от самоконтроля пациента. В этой связи регулярное соблюдение режима питания, обеспечивающего поддержание достигнутого веса, даже более актуально, чем соблюдение разгрузочного режима.

Основной задачей терапии ОЖ является снижение массы тела до значений, при которых устраняются полностью метаболические осложнения, только в таком случае можно ожидать улучшения прогноза и течения ассоциированных заболеваний [Филатова и др., 2018].

Клинически эффективным следует считать снижение массы тела не менее 5–10 % от исходной. У пациентов с ИМТ > 35 кг/м² целью терапии является снижение массы тела не менее чем на 10 % от исходной величины.



Очень важна скорость снижения массы тела. Оптимальным считается постепенное снижение массы тела – от 0,5 до 1,0 кг/нед в первые три – шесть месяцев или на 5,0 % за три месяца (при наличии СД-2 – на 3,0 %) с последующей его стабилизацией в течение полугода. Резкое похудение может ухудшить течение часто встречающейся при ОЖ НАЖБ из-за ускоренной мобилизации жира из депо и отложения его в печени [Durrer et al., 2019].

После достижения эффекта необходимо предпринимать меры по поддержанию достигнутых результатов и предупреждению рецидивов заболевания.

В декабре 2020 г. научно-практическим советом Минздрава России были утверждены клинические рекомендации «Ожирение», разработанные Российской ассоциацией эндокринологов в сотрудничестве с Обществом бариатрических хирургов. В рекомендации включены целевые уровни снижения массы тела, при которых будет максимально снижен риск для здоровья [Дедов И.И. и соавт., 2021].

Немедикаментозная терапия

Гетерогенность ОЖ и наличие сопутствующей патологии требует индивидуального подхода к подбору терапии. Но все же терапия ОЖ начинается с рекомендаций по коррекции питания, она направлена на снижение суточного каллоража и расширение физической активности, а также применение психотерапии. Для создания дефицита калорий рекомендуется снижение калорийности рациона на 500–600 ккал/сут, которое влечет за собой постепенное снижение массы тела около 0,5 кг/нед. Такой изначально заданный темп снижения массы тела может быть сохранен в течение первых 3–6 месяцев. Далее умеренное снижение массы тела уменьшает энергозатраты у мужчин в среднем на 16 ккал/кг в сутки и у женщин на 12 ккал/кг в сутки за счет уменьшения тощей массы, в итоге приостанавливается потеря массы тела.

Лицам, которым показано снижение массы тела, рекомендуется низкокалорийное питание в течение длительного периода времени с ограничением жиров (в первую очередь насыщенных), а также легкоусвояемых углеводов. Содержание жиров в пище не должно превышать 25–30 % от общего суточного количества калорий. Рекомендуемая доля углеводов (медленноусвояемых) в рационе – 55–60 %, а белков – 15 % от суточного каллоража, содержание клетчатки – более 20–25 г/сут. Но нижняя граница калорий в сутки не должна быть ниже 1 200 ккал у женщин и не ниже 1 500 ккал у мужчин [Бирюкова, Платонова, 2019].

При планировании питания необходимо учитывать наличие обменных нарушений. Так, при дислипидемии рекомендуется уменьшение в рационе продуктов, содержащих холестерин, до 250–300 мг/сут, при высоком уровне артериального давления уменьшают потребление соли до 4–5 г/сут.

Стремительный рост ОЖ среди населения в последние годы стали объяснять в большей степени распространением малоподвижного образа жизни [Ladabaum et al., 2014]. Неотъемлемо важной частью лечения ОЖ является физическая активность, так как она способна снизить количество ВЖ и уменьшить КМР. Однако успех физической активности в лечении ОЖ возможен при условии ее регулярного выполнения. Физические нагрузки позволяют сохранить мышечную массу и необходимы для поддержания достигнутого результата.

Показано, что для мобилизации ВЖ достаточно 300 мин/нед умеренной или 150 мин/нед. интенсивной двигательной активности [Durrer et al., 2019].

В качестве рекомендаций по физическим нагрузкам могут быть рекомендованы аэробные нагрузки. Для достижения цели по снижению массы тела они должны быть регулярными, а для безопасности и удобства пациента рекомендуют нагрузки малой и средней интенсивности. Примером может быть ходьба со скоростью 5–6 км/ч, плавание, занятия на тренажерах. Однако для поддержания массы тела объем и интенсивность физической активности постепенно должны наращиваться.

В целях контроля за темпом снижения массы тела необходима ежедневная фиксация суточного питания в дневнике с записью всех приемов пищи и указанием полного перечня продуктов и их объема. Также фиксируется количество потребляемой жидкости.

Медикаментозные методы лечения ожирения

Разработка эффективных методов лечения ОЖ с целью профилактики множества ассоциированных заболеваний относится к числу приоритетных задач современных биомедицинских исследований. Однако использование медикаментозных методов не может заменить базисные немедикаментозные и используются лишь как дополнение к терапии. Применение фармакологических препаратов с одной стороны может способствовать росту приверженности самих пациентов к терапии, с другой стороны позволяют добиться более выраженного эффекта в снижении массы тела и удержании достигнутого результата.

В европейских рекомендациях по лечению ОЖ у взрослых указано, что методы терапии зависят от ИМТ и ОТ [Durrer et al., 2019].

Фармакологические препараты с целью лечения ОЖ назначаются при ИМТ ≥ 30 либо ИМТ 27–29,9 при наличии ассоциированных с ОЖ заболеваний. Если за три месяца немедикаментозных вмешательств масса тела не снижается на 5 %, при наличии СД-2 – на 3 %, также необходимо назначить фармакотерапию [Durrer et al., 2019].

Зачастую применение именно медикаментозной терапии является вынужденной мерой из-за наличия ассоциированных с ОЖ патологий, которые затрудняют внедрение рекомендаций по питанию и физическим нагрузкам в полном объеме.

Цели, которые стоят перед применением медикаментозных препаратов в терапии ОЖ, следующие: эффект снижения массы тела (более 10 % от исходной), коррекция обменных нарушений, улучшение переносимости лечения и повышение приверженности к нему и снижение риска рецидива заболевания.

Но препараты, которые могут быть использованы в фармакотерапии ОЖ, должны соответствовать определенным требованиям: механизм действия должен быть четко изучен, кроме эффективного снижения массы тела препарат должен способствовать нормализации обменных нарушений и лечению ассоциированных состояний, хорошо переноситься пациентом, безопасным и не способствовать развитию зависимости у пациента [Трошина, Ершова, 2018].

Применение фармакотерапии для лечения ОЖ и заболеваний, ассоциированных с ним, должно укладываться в рамки соответствующих стандартов. При этом применение лекарственных препаратов, обладающих нейтральным действием в отношении массы тела, не рекомендовано.

Ранее на российском рынке лекарственных препаратов, применяемых для фармакотерапии ОЖ, существовало два препарата – орлистат и сибутрамин.

Орлистат – препарат, реализующий свое действие на периферии, реализует свой механизм действия в пределах ЖКТ, не оказывая системного действия. Действия препарата основано на ингибировании желудочно-кишечных липаз, следствием чего является торможение расщепления и всасывания жиров. За счет снижения поступления жиров в организм уменьшается поступление энергетического субстрата, и масса тела снижается. Кроме создания энергетического дефицита, благодаря снижению концентрации в кишечнике жиров, происходит снижение уровня холестерина в плазме крови. Рекомендуются доза препарата 120 мг 3 раза в сутки. Орлистат рекомендуют принимать непосредственно с приемом пищи или не позднее чем через час после окончания приема пищи. Более высокие дозы не повышают эффективность препарата. Орлистат эффективно снижал массу тела более чем у 80 % людей. Необходимо учесть тот факт, что за счет ингибирования всасывания жиров в кишечнике при длительном применении орлистата может возникнуть дефицит ряда жирорастворимых витаминов, в том числе и витамина Д3, что может за собой повлечь нарушение



кальциевого обмена. Поэтому на фоне терапии орлистатом рекомендуется дополнительная дотация препаратов кальция и самого витамина Д3, но не следует эти препараты принимать одновременно.

При рекомендации препарата необходимо учесть имеющиеся противопоказания, в частности, синдром мальабсорбции, холестаза, гиперчувствительность к препарату или его компонентам.

Сибутрамин – по механизму действия относится к препаратам центрального действия. Не влияет на допаминергическую систему. Механизм действия заключается в селективном обратном захвате серотонина и норадреналина из синаптической щели, что способствует развитию более быстрого насыщения. Усиливает термогенез, что повышает расход энергии. При проведении многоцентровых плацебо-контролируемых исследований в течение года снижение массы тела около 15 % наблюдалось у 82 % пациентов [Бутрова, Плохая, 2020].

Согласно рекомендациям, прием препарата начинают 10 мг в сутки ежедневно вне зависимости от приема пищи. При условии снижения массы тела менее 2 кг за первый месяц терапии суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг в сутки. Допустимый период лечения препаратом – максимум 2 года.

Препарат имеет потенциальную возможность к повышению АД. Учитывая, что артериальная гипертензия является нередкой сопутствующей патологией ОЖ, на фоне терапии рекомендуется контроль уровня АД и ЧСС.

Противопоказаниями к применению данного препарата являются неконтролируемая АГ (АД \geq 145/90 мм рт. ст.), ИБС, нарушения сердечного ритма, ХСН, эпилепсия, печеночная и почечная недостаточность, глаукома, терапия ингибиторами моноаминоксидазы и антидепрессантами. После исследований SCOUT препарат не применяется на территории Европейского союза и США. В России препарат одобрен для фармакотерапии ОЖ [Дедов и др., 2021].

Лираглутид 3 мг (Саксенда). Препарат прошел регистрацию в Российской Федерации в 2016 г. – первый аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) для лечения ОЖ.

Механизм действия препарата обусловлен повышением активности рецепторов ГПП-1 в гипоталамусе. Соответственно, на фоне приема лираглутида повышается чувство насыщения и снижается чувство голода. Кроме описанных эффектов происходит повышение глюкозозависимой секреции инсулина и снижение парадоксальной гиперглюкагонемии.

В рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных по программе SCALE, определена эффективность и безопасность применения Лираглутида в дозе 3 мг у лиц с ОЖ и избыточной массой тела. Применение препарата для фармакотерапии ОЖ возможно и у пациентов СД-2, а также при наличии других сопутствующих заболеваний. Лечение приводило к снижению КМР при хорошей переносимости и безопасности.

Введение препарата осуществляется подкожно, однократно в день, без привязки к времени суток и приему пищи. Места введения – область живота, бедра или плеча. Начальная доза – 0,6 мг в течение 1-й недели. При хорошей переносимости препарата постепенно увеличивают дозировку по 0,6 мг в сутки до достижения дозы 3 мг в сутки. Данная титрация рекомендована для снижения риска возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ. Поводом к прекращению терапии лираглутидом является отсутствие снижения массы тела на 5 % от исходной в течение 12 недель от начала терапии.

Заключение

Ожирение из-за высокой распространенности среди населения большинства стран мира приобрело характер эпидемии и ставит перед современной медициной новые задачи. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований определили ожирение как предиктор многих широко распространенных неинфекционных заболеваний человека.

Изучение механизмов патологического влияния ожирения на возникновение, течение и исходы многих социально значимых заболеваний, поиск эффективных мер их профилактики и лечения остаются одной из приоритетных задач современной медицинской науки и здравоохранения. По результатам анализа современной литературы и изучения фактического материала по данной проблеме можно констатировать, что патогенез ожирения является сложным и еще до конца изученным процессом, сохраняется много нерешенных проблем и спорных вопросов, в том числе к оценке и тактике ведения пациентов с наличием хронических осложнений, связанных с ожирением.

Накопленная информация последних десятилетий демонстрирует важность новой стратегии для клинической практики с внедрением междисциплинарных подходов к диагностике ожирения и ассоциированной с ним патологии, с учетом результатов метаболического фенотипирования лиц с избыточной массой тела и ожирением, а также персонализации подхода к лечению. Перед специалистами практического здравоохранения остро стоит задача своевременного определения у пациентов с ожирением степени сердечно-сосудистого риска, ранней диагностики нарушений углеводного обмена, выбора методов безопасной терапии ожирения и разработки мероприятий эффективной профилактики хронических осложнений.

Список литературы

- Аметов А.С. 2019. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. Том 1. Москва. Изд. Гозтар-Медиа. 384 с.
- Ахмедов В.А., Голоктионова А.А., Исаева А.С. 2019. Ожирение и микробиота кишечника. *Лечащий врач*. 7: 68–71.
- Берштейн Л.М., Коваленко И.Г. 2010. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? *Проблемы эндокринологии*. 3: 47–51.
- Бирюкова Е.В., Платонова Н.М. 2019. Ожирение: состояние проблемы и возможности терапии в XXI веке. *Эффективная фармакотерапия*. 15 (41): 32–40.
- Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. 2017. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? *Ожирение и метаболизм*. 14 (2): 3–8.
- Бутрова С.А., Плохая А.А. Лечение ожирения: современные аспекты. *РМЖ*. 2001; 24: 1140. https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Lechenie_oghireniya_sovremennye_aspekty/
- Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылев Ю.А. 2017. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 163 (5): 560–563.
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. 2021. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 311–325. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832
- Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Ким О.Т., Неймарк А.Е. 2021. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. Москва. ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; ООО «Силицея-Полиграф». 174 с.
- Древаль А.В. 2018. Диабетологическая практика. Руководство для врачей. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 544с. ISBN 978-5-9704-4193-0.
- Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. 2015. Витамин D, ожирение и риск кадиоренальных нарушений у детей. *Артериальная гипертензия*. 21 (1): 48–58.
- Недогода С.В., Вёрткин А.Л., Наумов А.В. 2016. Ожирение и коморбидная патология в практике поликлинического врача (определение, диагностика; немедикаментозное лечение; лечение ожирения и коморбидной патологии). Т. 2. 1 (4): 4–33.
- Самородская И.В. 2014. Индекс массы тела и парадокс ожирения. *РМЖ. Кардиология*. 2: 170.
- Симаненков В.И., Тихонов С.В., Ильяшевич И.Г. 2017. Эпидемиология, социальные аспекты и патогенез ожирения. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 21–27.



- Тимашева Я.Р., Балхиярова Ж.Р., Кочетова О.В. 2021. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к COVID-19. *Проблемы эндокринологии*. 67 (4): 20–35. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12775>
- Трошина Е.А., Ершова Е.В. 2018. Фармакотерапия ожирения: что нового? *Проблемы эндокринологии*. 64 (4): 270–276. <https://doi.org/10.14341/probl9315>
- Филатова Г.А., Дэпюи Т.И., Гришина Т.И. 2018. Ожирение: спорные вопросы, определяющие метаболическое здоровье. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 7 (1): 58–67.
- Чумакова Г.А. 2016. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 4: 89–96.
- Шварц В.Я. 2013. Воспаление жировой ткани: враг или друг? Цитокины и воспаление. 12 (1–2): 13–21.
- Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., Баранова Е.И. 2016. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 4 (132): 7–13. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-7-13>.
- Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A. 2017. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 390 (10113): 2627–2642. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32129-3.
- Al-Daghri N.M. 2013. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *European journal of clinical investigation*. 43 (2): 183–189.
- Appleton S.L., Seaborn C.J., Visvanathan R., Hill C.L. 2013. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care*. 36: 2388–2394.
- Baker A.R., Silva N.F., Quinn D.W. 2006. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol*. 13 (5): 1–16.
- Castro H., Pomar C.A., Picó C. 2015. Cafeteria diet overfeeding in young male rats impairs the adaptive response to fed/fasted conditions and increases adiposity independent of body weight. *Int. J. Obes. (Lond)*. 39 (3): 430–437.
- Fain J.N. 2003. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 300: 674–678.
- Fitzgibbons Timothy P., Czech Michael P. 2014. Epicardial and Perivascular Adipose Tissues and Their Influence on Cardiovascular Disease: Basic Mechanisms and Clinical Associations. *J. Am. Heart Assoc*. 3:e000582.
- Fretts A.M., Howard B.V., Siscovick D.S. 2016. Processed Meat, but Not unprocessed Red Meat, Is Inversely Associated with Leukocyte Telomere Length in the Strong Heart Family Study. *J. Nutr. J. Obes*. 12: 63–71.
- Garvey W. Garber Alan J., Mechanick Jeffrey I., Bray George A., Dagogo-Jack Samuel, Einhorn Daniel, Grunberger George, Handelsman Yehuda, Hennekens Charles H., Hurley Daniel L., McGill Janet, Palumbo Pasquale, Umpierrez Guillermo. 2014. The Aace Obesity Scientific Committee. 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*. 20 (9): 977–89. doi: 10.4158/EP14280.PS
- Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M. 2016. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*. 22 (Supplement 3): 1–203. doi: 10.4158/ep161365.gl.
- Global Health Observatory Data Repository. 2013. Report WHO. Geneva: World Health Organization. [cited 2015 Feb 12]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/diseaseprevention/nutrition/country-work/russian-federation2/>.
- Gonzalez-Carter D., Goode A.E., Fiammengo R. 2016. Inhibition of leptin-ObR interaction does not prevent leptin translocation across a human blood-brain Barrier model. *Journal of Neuroendocrinology*. 28 (6). doi: 10.1111/jne.12392
- Coppari R., Bjorbaek C. 2012. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes // *Nat. Rev. Drug. Discov*. 11 (9): 692–708.
- Dedov I.I., Melnichenko G.A., Romantsova T.I. 2016. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program «Primavera». *Obesity and metabolism*. 13 (1): 36–44. <https://doi.org/10.14341/omet2016136-44>

- Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D. 2019. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes. Facts*. Vol. 12 (1): 40–66.
- Guo F., Garvey W.T. 2015. Development of a Weighted Cardiometabolic Disease Staging (CMDS) System for the Prediction of Future Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 100 (10): 3871–7.
- Guzzardi M.A. 2016. Maternal adiposity and infancy growth predict later telomere length: a longitudinal cohort study. *J. Obes*. 40 (7): 1063–1069.
- Hans Hauner. 2005. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Nutrition Society*. 64: 163.
- Iacobellis G., Barbaro G. 2008. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ /Hormone and Metabolic Research. 40 (7): 442–445.
- Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. 2013. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 159 (11): 758–769.
- Ladabaum U., Mannalithara A., Myer P.A., Singh G. 2014. Obesity, abdominal obesity, physical activity, and caloric intake in US adults: 1988–2010. *Am. J. Med*. 127 (8): 717–727. e12. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.02.026.
- Ling C., Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. 2019. *Cell Metab*. 29 (5): 1028–1044. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.009.
- Mirza M.S. 2011. Obesity, Visceral Fat and NAFLD: Querying the Role of Adipokines in the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease ISRN. *Gastroenterology*. 2011: 592404. doi: 10.5402/2011/592404. Epub 2011 Aug 28
- Obesity and overweight. Report of a WHO. 2015 [cited 2016 Apr 18]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Obesity and overweight. Report of a WHO. 2020 <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Obesity Prevention and Management. 2019. UMHS. med.umich.edu/info/FHP/practiceguides/obesity/obesity.pdf.
- Ou H.Y., Wang C.Y., Yang Y.C., 2013. The Association between Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease and Diabetes. *PLoS ONE*. 8 (5): e62561 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062561>.
- Oussaada S.M., van Galen K.A., Coومان M.I. 2019. The pathogenesis of obesity. *Metabolism*. 2019. 92: 26–36.
- Patel L. 2003. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 300: 472–476.
- Popkin B.M., Du S., Green W.D. 2020. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*. 1–17. DOI: 10.1111/obr.13128.
- Ravinet Trillou C., Delgorge C., Menet C. 2004. CB1 cannabi-noid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 28 (4): 640–648.
- Reilly M.P. 2005. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 111: 932–939.
- Richey J.M., Woolcott O. 2017. Re-visiting the endocannabinoid system and its therapeutic potential in obesity and associated diseases. *Curr. Diab. Rep*. 17 (10): 99.
- Ritter A., Kreis N.N., Louwen F., Yuan J. 2020. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. *Int. J. Mol. Sci*. 21 (16): 5793. doi:10.3390/ijms21165793.
- Romantseva T.I., Ostrovskaya E.V. 2015. Metabolic healthy obesity: definitions, protective factors, clinical significance. *Almanakh klinicheskoy meditsini [Almanac of Clinical Medicine]*. (Special Issue 1): 75–86.
- Romero-Corral A., Somers V.K., Sierra-Johnson J. 2007. Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *European Heart Journal*. 28: 2087–2093.
- Rossi F., Punzo F., Umamo G.R. 2018. Role of cannabinoids in obesity. *Int. J. Mol. Sci*. 19 (9): 2690. doi: 10.3390/ijms19092690
- Schulze M.B. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*. 2019; 62 (4): 558–66. doi:10.1007/s00125-018-4787-8.
- Senthilingam M. 2021. Covid-19 has made the obesity epidemic worse, but failed to ignite enough action. *BMJ*. 372: n411. doi:10.1136/bmj.n411. (Published 04 March 2021)



- Su Jong Yu, Won Kim, Donghee Kim. 2015. Visceral Obesity Predicts Significant Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver. *Disease Medicine*. 94 (48): e2159.
- Sun K., Kusminski C.M., Scherer P.E. 2011. Adipose tissue remodeling and obesity. *J. Clin. Invest.* 121 (6): 2094–101.
- Wolf Gunter, Ziyadeh Fuad N. Leptin and Renal Fibrosis. 2006. *Obesity and the Kidney. Contrib Nephrol. Basel, Karger.* 151: 175–183.
- Zhi C., Huang J., Wang J. 2019. Connection between gut microbiome and the development of obesity. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* Jul 31 doi: 10.1007/s10096-019-03623-x.
- Zhu L., She Z.-G., Cheng X. 2020. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell. Metab.* 31: 1068–77. e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.

References

- Ametov A.S. 2019. Ozhirenie. *Sovremennyj` vzglyad na patogenez i terapiyu* [Fatness. Modern view on pathogenesis and therapy]. Tom 1. Moskva. Izd. Goe`tar-Media. 384 s.
- Axmedov V.A., Goloktionova A.A., Isaeva A.S. 2019. Ozhirenie i mikrobiota kishechnika [Obesity and gut microbiota]. *Lechashhij vrach.* 7: 68–71.
- Bershtejn L.M., Kovalenko I.G. 2010. «Metabolicheski zdorovy`e» licza s ozhireniem i metabolicheskie priznaki ozhireniya u licz s normal`noj massoj tela: chto za e`tim stoit? ["Metabolically healthy" obese individuals and metabolic signs of obesity in individuals with normal body weight: what is behind this?] *Problemy` e`ndokrinologii.* 3: 47–51.
- Biryukova E.V., Platonova N.M. 2019. Ozhirenie: sostoyanie problemy` i vozmozhnosti terapii v XXI veke [Obesity: the state of the problem and the possibilities of therapy in the XXI century]. *E`ffektivnaya farmakoterapiya.* 15 (41): 32–40.
- Borodkina D.A., Gruzdeva O.V., Kvitkova L.V., Barbarash O.L. 2017. Raspredelenie zhirovy`x otlozhenij: razgadka kazhushhegosya paradoksa ozhireniya v kardiologii? [Distribution of body fat: the solution to the apparent paradox of obesity in cardiology?] *Ozhirenie i metabolizm.* 14 (2): 3–8.
- Butrova S.A., Ploxaya A.A. 2020. Lechenie ozhireniya: sovremenny`e aspekty` [Treatment of obesity: modern aspects]. *RMZh. Medicinskoe obozrenie.* 5. https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Lechenie_oghireniya_sovremennye_aspekty/
- Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Dy`lev Yu.A. 2017. Adipokinovy`j i citokinovy`j profili e`pikardial`noj i podkozhnoj zhirovoj tkani u pacientov s ishemicheskoy bolezn`yu serdca [Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease]. *Byulleten` e`ksperimental`noj biologii i mediciny`.* 163 (5): 560–563.
- Dedov I.I., Mokry`sheva N.G., Mel`nichenko G.A., Troshina E.A. 2021. Ozhirenie. Klinicheskie rekomendacii [Fatness. Clinical recommendations]. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (4): 311–325. doi: 10.26442/20751753.2021.4.200832
- Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Kim O.T., Nejmark A.E. 2021. Ozhirenie: ocenka i taktika vedeniya pacientov [Obesity: assessment and tactics of patient management]. *Kollektivnaya monografiya. M.: FGBU "NMICz TPM" Minzdrava Rossii; OOO "Siliceya-Poligraf".* 174 s.
- Dreval` A.V. 2018. Diabetologicheskaya praktika. Rukovodstvo dlya vrachej [Diabetological practice]. Moskva. GE`OTAR-Media. 544 s. ISBN 978-5-9704-4193-0.
- Kuprienko N.B., Smirnova N.N. 2015. Vitamin D, ozhirenie i risk kadiorenal`ny`x narushenij u detej [Vitamin D, obesity and the risk of cadiorenal disorders in children]. *Arterial`naya gipertenziya.* 21 (1): 48–58.
- Nedogoda S.V., Vyortkin A.L., Naumov A.V. 2016. Ozhirenie i komorbidnaya patologiya v praktike poliklinicheskogo vracha (opredelenie, diagnostika; nemedikamentoznoe lechenie; lechenie ozhireniya i komorbidnoj patologii) [Obesity and comorbid pathology in the practice of a polyclinic doctor (definition, diagnosis; non-drug treatment; treatment of obesity and comorbid pathology)]. *T. 2.* 1 (4): 4–33.
- Samorodskaya I.V. 2014. Indeks massy` tela i paradoks ozhireniya [Body mass index and the obesity paradox]. *RMZh. Kardiologiya.* 2: 170.

- Simanenkov V.I., Tixonov S.V., Il'yashevich I.G. 2017. Èpidemiologiya, social'ny'e aspekty` i patogenez ozhireniya [Epidemiology, social aspects and pathogenesis of obesity]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 21–27.
- Timasheva Ya.R., Balxiyarova Zh.R., Kochetova O.V. 2021. Sovremennoe sostoyanie issledovaniy v oblasti ozhireniya: geneticheskie aspekty`, rol' mikrobioma i predispozitsionnost` k COVID-19 [The current state of research in the field of obesity: genetic aspects, the role of the microbiome and predisposition to COVID-19]. *Problemy` èndokrinologii*. 67 (4): 20–35. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12775>
- Troshina E.A., Ershova E.V. 2018. Farmakoterapiya ozhireniya: chto novogo? [Pharmacotherapy of obesity: what's new?] *Problemy` èndokrinologii*. 64 (4): 270–276. <https://doi.org/10.14341/probl9315>
- Filatova G.A., De`pyui T.I., Grishina T.I. 2018. Ozhirenie: sporny`e voprosy`, opredelyayushhie metabolicheskoe zdorov'e [Obesity: Controversial questions determining metabolic health]. *Èndokrinologiya: novosti, mneniya, obuchene*. 7 (1): 58–67.
- Chumakova G.A. 2016. Metody` ocenki visceral'nogo ozhireniya v klinicheskoy praktike [Methods of evaluation of visceral obesity in clinical practice]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 4: 89–96.
- Shvarcz V.Ya. 2013. Vospalenie zhirovoj tkani: vrug ili drug? [Inflammation of adipose tissue: enemy or friend?] *Citokiny` i vospalenie*. 12 (1–2): 13–21.
- Shlyaxto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O., Baranova E.I. 2016. Konceptiya novy`x nacional'ny`x klinicheskix rekomendacij po ozhireniyu [The concept of new national clinical guidelines on obesity]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 4 (132): 7–13. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-7-13>.
- Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A. 2017. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 390 (10113): 2627–2642. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32129-3.
- Al-Daghri N.M. 2013. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *European journal of clinical investigation*. 43 (2): 183–189.
- Appleton S.L., Seaborn C.J., Visvanathan R., Hill C.L. 2013. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care*. 36: 2388–2394.
- Baker A.R., Silva N.F., Quinn D.W. 2006. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol*. 13 (5): 1–16.
- Castro H., Pomar C.A., Picó C. 2015. Cafeteria diet overfeeding in young male rats impairs the adaptive response to fed/fast conditions and increases adiposity independent of body weight. *Int. J. Obes. (Lond)*. 39 (3): 430–437.
- Fain J.N. 2003. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 300: 674–678.
- Fitzgibbons Timothy P., Czech Michael P. 2014. Epicardial and Perivascular Adipose Tissues and Their Influence on Cardiovascular Disease: Basic Mechanisms and Clinical Associations. *J. Am. Heart Assoc*. 3:e000582.
- Fretts A.M., Howard B.V., Siscovick D.S. 2016. Processed Meat, but Not unprocessed Red Meat, Is Inversely Associated with Leukocyte Telomere Length in the Strong Heart Family Study. *J. Nutr. J. Obes*. 12: 63–71.
- Garvey W. Garber Alan J., Mechanick Jeffrey I., Bray George A., Dagogo-Jack Samuel, Einhorn Daniel, Grunberger George, Handelsman Yehuda, Hennekens Charles H., Hurley Daniel L., McGill Janet, Palumbo Pasquale, Umpierrez Guillermo. 2014. The Aace Obesity Scientific Committee. 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*. 20 (9): 977–89. doi: 10.4158/EP14280.PS
- Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M. 2016. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*. 22 (Supplement 3): 1–203. doi: 10.4158/ep161365.gl
- Global Health Observatory Data Repository. 2013. Report WHO. Geneva: World Health Organization. [cited 2015 Feb 12]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/diseaseprevention/nutrition/country-work/russian-federation2/>.



- Gonzalez-Carter D., Goode A.E., Fiammengo R. 2016. Inhibition of leptin-ObR interaction does not prevent leptin translocation across a human blood-brain Barrier model. *Journal of Neuroendocrinology*. 28 (6). doi: 10.1111/jne.12392
- Coppari R., Bjorbaek C. 2012. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 11 (9): 692–708.
- Dedov I.I., Melnichenko G.A., Romantsova T.I. 2016. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program «Primavera». *Obesity and metabolism*. 13 (1): 36–44. <https://doi.org/10.14341/omet2016136-44>
- Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D. 2019. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes. Facts*. Vol. 12 (1): 40–66.
- Guo F., Garvey W.T. 2015. Development of a Weighted Cardiometabolic Disease Staging (CMDS) System for the Prediction of Future Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 100 (10): 3871–7.
- Guzzardi M.A. 2016. Maternal adiposity and infancy growth predict later telomere length: a longitudinal cohort study. *J. Obes.* 40(7): 1063–1069.
- Hans Hauner. 2005. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Nutrition Society*. 64: 163.
- Iacobellis G., Barbaro G. 2008. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ /*Hormone and Metabolic Research*. 40 (7): 442–445.
- Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. 2013. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 159 (11): 758–769.
- Ladabaum U., Mannalithara A., Myer P.A., Singh G. 2014. Obesity, abdominal obesity, physical activity, and caloric intake in US adults: 1988–2010. *Am. J. Med.* 127 (8): 717–727. e12. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.02.026.
- Ling C., Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. 2019. *Cell Metab.* 29 (5): 1028–1044. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.009.
- Mirza M.S. 2011. Obesity, Visceral Fat and NAFLD: Querying the Role of Adipokines in the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease ISRN. *Gastroenterology*. 2011: 592404. doi: 10.5402/2011/592404. Epub 2011 Aug 28
- Obesity and overweight. Report of a WHO. 2015 [cited 2016 Apr 18]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Obesity and overweight. Report of a WHO. 2020 <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Obesity Prevention and Management. 2019. UMHS. med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/obesity/obesity.pdf.
- Ou H.Y., Wang C.Y., Yang Y.C., 2013. The Association between Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease and Diabetes. *PLoS ONE*. 8 (5): e62561 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062561>.
- Oussaada S.M., van Galen K.A., Coومان M.I. 2019. The pathogenesis of obesity. *Metabolism*. 2019. 92: 26–36.
- Patel L. 2003. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 300: 472–476.
- Popkin B.M., Du S., Green W.D. 2020. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*. 1–17. DOI: 10.1111/obr.13128.
- Ravinet Trillou C., Delgorge C., Menet C. 2004. CB1 cannabi-noid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 28 (4): 640–648.
- Reilly M.P. 2005. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 111: 932–939.
- Richey J.M., Woolcott O. 2017. Re-visiting the endocannabinoid system and its therapeutic potential in obesity and associated diseases. *Curr. Diab. Rep.* 17 (10): 99.
- Ritter A., Kreis N.N., Louwen F., Yuan J. 2020. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (16): 5793. doi:10.3390/ijms21165793.
- Romantseva T.I., Ostrovskaya E.V. 2015. Metabolic healthy obesity: definitions, protective factors, clinical significance. *Almanakh klinicheskoy meditsini [Almanac of Clinical Medicine]*. (Special Issue 1): 75–86.
- Romero-Corral A., Somers V.K., Sierra-Johnson J. 2007. Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *European Heart Journal*. 28: 2087–2093.

- Rossi F., Punzo F., Umamo G.R. 2018. Role of cannabinoids in obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 19 (9): 2690. doi: 10.3390/ijms19092690
- Schulze M.B. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia.* 2019; 62 (4): 558–66. doi:10.1007/s00125-018-4787-8.
- Senthilingam M. 2021. Covid-19 has made the obesity epidemic worse, but failed to ignite enough action. *BMJ.* 372: n411. doi:10.1136/bmj.n411. (Published 04 March 2021)
- Su Jong Yu, Won Kim, Donghee Kim. 2015. Visceral Obesity Predicts Significant Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver. *Disease Medicine.* 94 (48): e2159.
- Sun K., Kusminski C.M., Scherer P.E. 2011. Adipose tissue remodeling and obesity. *J. Clin. Invest.* 121 (6): 2094–101.
- Wolf Gunter, Ziyadeh Fuad N. Leptin and Renal Fibrosis. 2006. *Obesity and the Kidney. Contrib Nephrol. Basel, Karger.* 151: 175–183.
- Zhi C., Huang J., Wang J. 2019. Connection between gut microbiome and the development of obesity. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* Jul 31 doi: 10.1007/s10096-019-03623-x.
- Zhu L., She Z.-G., Cheng X. 2020. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell. Metab.* 31: 1068–77. e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interests: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 06.02.2023

Received 06.02.2023

Поступила после рецензирования 30.03.2023

Revised 30.03.2023

Принята к публикации 06.04.2023

Accepted 06.04.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Голивец Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0002-5308-8072](https://orcid.org/0000-0002-5308-8072)


Tatyana P. Golivets, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Дубоносова Диана Геннадьевна, заведующая поликлиническим отделением ОГБУЗ «Городская поликлиника города Белгорода», ассистент кафедры госпитальной терапии, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0002-2431-2581](https://orcid.org/0000-0002-2431-2581)

Diana G. Dubonosova, Head of the Outpatient Department «City Polyclinic of Belgorod», Assistant of the Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Ликризон Сергей Вячеславович, аспирант кафедры факультетской терапии, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0009-0005-8581-0452](https://orcid.org/0009-0005-8581-0452)

Sergey V. Likrizon, Postgraduate student, Department of Faculty Therapy, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia