

УДК 613.24-08.

## Ожирение

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

**Ключевые слова:** ожирение, метаболический синдром, лептин, эндоканнабиоидная система, римонабант, исследования RIO, цефамандар

*«Я видел нескольких человек,  
умерших от голода, и сотни  
тысяч – от передания».*  
Б. Франклин  
(1706–1790 гг.)

Одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире является ожирение. Высокая распространенность этого заболевания обусловлена урбанизацией, снижением физической активности и доступностью калорийной пищи. По сведениям ВОЗ, опубликованным в 2003 г., около 1,7 млрд. человек на нашей планете имеют избыточную массу тела или ожирение. Лидируют в этом отношении США, Германия и Канада. Например, в США 34% взрослого населения имеют избыточную массу тела и 27% – ожирение. Результаты выборочных исследований, проведенных в России, свидетельствуют, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеют избыточную массу тела и 25% – ожирение (Демидова Т.Ю., Круглова Е.Л.).

В Украине распространенность ожирения среди лиц старше 45 лет составляет 52%, а избыточной массы тела — 33%, что в общей сложности составляет 85%. С каждым годом оно все больше распространяется на молодых членов общества.

Известно, что продолжительность жизни людей с ожирением сокращается в среднем на 8–10 лет. У таких пациентов возрастает риск развития целой группы заболеваний, каждое из которых может привести к летальному исходу. Это, например, артериальная гипертензия, вероятность которой на фоне ожирения выше почти в 3 раза; сахарный диабет 2 типа, возникающий у лиц с избыточной массой тела в 3 раза чаще; дислипидемия – в 2 раза чаще; некоторые виды онкологических заболеваний. Особенно опасно висцеральное, или центральное, ожирение. Независимо от массы тела, это фактор риска развития заболеваний, обусловленных эндокринно-метаболическими нарушениями, особенно СД 2 типа.

Вместе с тем даже умеренное снижение массы тела (на 5–10%) позволяет су-

щественно уменьшить клинические проявления, улучшить контроль и повысить эффективность терапии сопутствующих заболеваний. Так, на каждый килограмм снижения веса концентрация общего холестерина уменьшается на 0,05 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – на 0,02 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – на 0,015 ммоль/л, а уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) повышается в среднем на 0,009 моль/л.

В связи с этим ожирение признано ВОЗ новой неинфекционной эпидемией XXI века.

Передается ли ожирение по наследству? Можно ли справиться с ожирением с помощью диет и физкультуры или это наследственное нарушение обмена веществ? Какие методы лечения от ожирения предпочесть – диеты, физкультуру, хирургические операции или лекарства от ожирения?

Многие из нас с детства слышали: «У нас в семье тощих нет!» Если правда, что пышная фигура достается нам вместе с родительскими генами, то стоит ли пытаться избавиться от лишних килограммов или это бесполезно?

Многие считают, что ожирение – результат лени и обжорства. Тучным людям советуют «меньше есть». Какова же причина ожирения: обжорство или наследственность?

Исследования показали, что рацион людей, страдающих ожирением, мало отличается от рациона людей с нормальной массой тела. Как полные, так и худые потребляют больше пищи (энергии) в выходные дни. Как среди полных, так и среди худых, встречаются люди с большим потреблением энергии (примерно одна треть). И те и другие иногда заедают стресс жирной и сладкой пищей. Нет ни одного убедительного исследования, демонстрирующего, что полные люди рас-

ходят заметно меньше энергии, чем худые.

Причину развития ожирения ученым удается определить только в 3–5 случаях из 100. Известно, что ожирение развивается при некоторых эндокринных болезнях и при поражении центральной нервной системы. В остальных 95–97 случаях из ста ожирение не связано с какой-либо конкретной причиной.

В настоящее время научный и клинический интерес гастроэнтерологов в отношении ожирения может и должен фокусироваться на таких аспектах, как роль избыточной массы тела и ожирения в развитии неалкогольной жировой болезни печени, панкреатической патологии, рака толстого кишечника и поджелудочной железы, возникновении и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии.

Ожирение приводит к развитию многочисленных заболеваний, высокой инвалидизации и снижению общей продолжительности жизни больных. Многочисленные исследования последних лет идентифицировали ожирение, как ключевую причину развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД) 2 типа и метаболического синдрома, которые относятся к наиболее значимым проблемам здравоохранения большинства стран мира.

В 1998 г. решением рабочей группы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) дано определение «метаболического синдрома Х» как комплексу метаболических и гемодинамических нарушений, основным клиническим проявлением которого является резистентность к инсулину с гиперинсулинемией, снижением толерантности к углеводам и возможным СД типа 2, дислипидемией (триглицеридемией, снижением ЛПВП), нарушением гемостаза (склонность к тромбообразованию), артериальной гипертензией, а также

висцеральным ожирением. Согласно рекомендациям ВОЗ 2002 г. определены критерии МС:

- индекс массы тела (более 30 кг/м<sup>2</sup>);
- уровень триглицеридов – более 1,7 ммоль/л (более 150 мг/дл);
- содержание ЛПВП для мужчин – менее 0,9 ммоль/л (менее 35 мг/дл), для женщин – менее 1 ммоль/л (менее 39 мг/дл);
- артериальное давление (АД) – выше 140/90 мм рт.ст.;
- микроальбуминурия.

В настоящее время пересмотрены и утверждены более жесткие критерии МС в связи с тем, что он представляет довольно сложную клиническую ситуацию, требующую немедленного врачебного вмешательства с целью предотвращения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Согласно американским критериям МС, принятым в 2003 г., диагноз «МС» ставится, если у пациента обнаруживается 3 из следующих признаков:

- абдоминальное ожирение (для мужчин – обхват талии более 102 см, для женщин – более 88);
- уровень триглицеридов – более 1,7 ммоль/л (более 150 мг/дл);
- содержание ЛПВП для мужчин – менее 1 ммоль/л (менее 40 мг/дл), для женщин – менее 1,3 ммоль/л (менее 50 мг/дл);
- АД – выше 130/85 мм рт. ст.;
- показатели глюкозы натощак – 110 мг/дл;
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

С апреля 2005 г. для диагностики МС используются новые критерии, принятые Международной диабетической ассоциацией. Они подразумевают более еще более «жесткие» показатели по ожирению и уровню гипергликемии натощак:

- абдоминальное ожирение (окружность талии – мужчины >94 см, женщины >80 см);
- триглицериды >1,7 ммоль/л (150 мг/дл)

ХС ЛПВП – мужчины <1,0 ммоль/л, женщины <1,2 ммоль/л;

- АД >130/85 мм рт. ст.;
- гликемия >5,6 ммоль/л или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ).

Экспериментальные работы позволили обнаружить мутации генов, ответственных за нарушения поведенческих и гормонально-метаболических реакций, связанных с приемом пищи; изменения механизмов регуляции расхода энергии. Установлены гены, кодирующие белок-лептин (регулятор аппетита), рецепторы к лептину, адренорецепторы (принимающий участие в регуляции термогенеза), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α). Установлено, что для поддержания постоянной массы тела в гипоталамусе вырабатывается нейропептид Y, который стимулирует поведенческие реакции, направленные на прием пищи, повышает уро-

вень инсулина в крови путем активации системы p.vagus и секрецию кортизола. Конечным эффектом действия нейропептида Y является накопление жировой ткани. Непременным условием развития ожирения является продолжительный, избыточный приток энергии, который возникает при употреблении пищи в количестве, превышающем ее физиологическую потребность, особенно в комбинации со снижением расхода энергии (Демидова Т.Ю., Круглова Е.Л.).

Основной составляющей жировой ткани у человека являются высокоспециализированные клетки – адипоциты. Белая жировая ткань предназначена для создания запасов энергии и в основном состоит из триглицеридов, которые, в свою очередь, являются наиболее эффективной формой сохранения энергии. Известно, что сама жировая ткань, обладая эндокринной и паракринной функциями, секретирует вещества, влияющие на чувствительность тканей к инсулину: ингибитор активатора плазминогена-1, трансформирующий ростовой фактор В, СЖК, ангиотензиноген, лептин и ФНО-α. В свою очередь, на функцию жировой ткани влияют катехоламины, кортикостероиды, инсулин.

Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована и имеет более широкую сеть капилляров. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β-адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую концентрацию α2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую к антилиполитическому действию инсулина. Гормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению, выражаются в повышении уровня кортизола, тестостерона у женщин, инсулина, норадреналина и снижении уровня тестостерона у мужчин. Все указанные факторы в совокупности могут способствовать – напрямую или опосредованно – развитию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и метаболических нарушений. Жировая ткань, на-

ряду с другими тканями-мишенями, является инсулинозависимым органом, где инсулин снижает высвобождение СЖК и глицерина в кровотоки, обеспечивает утилизацию глюкозы по пентозофосфатному пути, липогенез. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к выделению большого количества СЖК, преимущественно в портальную циркуляцию и печень. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности на уровне печени, снижение экстракции инсулина печенью и развитие системной гиперинсулинемии. В свою очередь, через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов гиперинсулинемия усиливает периферическую инсулинорезистентность. СЖК также подавляют термогенез, действие инсулина на глюкогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. Более того, СЖК способствуют нарушению поглощения глюкозы и ее утилизации в мышечной ткани через цикл Randle и таким образом – усилению периферической инсулинорезистентности; служат источником накопления триглицеридов и продуктов неокислительного метаболизма СЖК в скелетных мышцах, миокарде и, соответственно, становятся причиной нарушения инсулинзависимой утилизации глюкозы в этих тканях. Показано также, что СЖК оказывают прямое токсическое воздействие на β-клетки поджелудочной железы – эффект липотоксичности, приводя к снижению их секреторной активности (Демидова Т.Ю., Круглова Е.Л., 2009).

Долгое время адипоциты рассматривались как относительно инертное, статическое энергетическое депо, однако на сегодняшний день признаны активным эндокринным и паракринным органом. Адипоциты секретируют гормоны и цитокины, которые оказывают как центральное действие на регуляцию энергетического обмена (например, лептин), так и периферические эффекты на чувствительность к инсулину или инсулинорезистентность (например, резистин, адипонектин и белок, стимулирующий ацетилирование). Кроме того, адипоциты, реагируя на поступающие нейронные гормональные сигналы (через β3-адренергиче-

Табл. 1

**Селективные аппетит-модифицирующие пептиды и нейротрансмиттеры, демонстрирующие их центральные эффекты на энергетический баланс**

Пептид	Эффекты на энергетический баланс		
	Питание	Термогенез	Масса тела
Нейропептид Y	↑↑	↓	↑
MCH	↑	?	↑*
Орексин А	↑	→	→
Опиоды	↑	↓	↑
α-MSH	↓	↑	↓
5-НТ	↓	↑	↓
Дофамин	↑	↓	↑
Эндоканнабиоиды	↑↑	↓+	↑

\*Эффекты наблюдаются только, когда животные находятся на диете с высоким содержанием жиров

+ В гипотермический ответ не вовлекается бурая жировая ткань

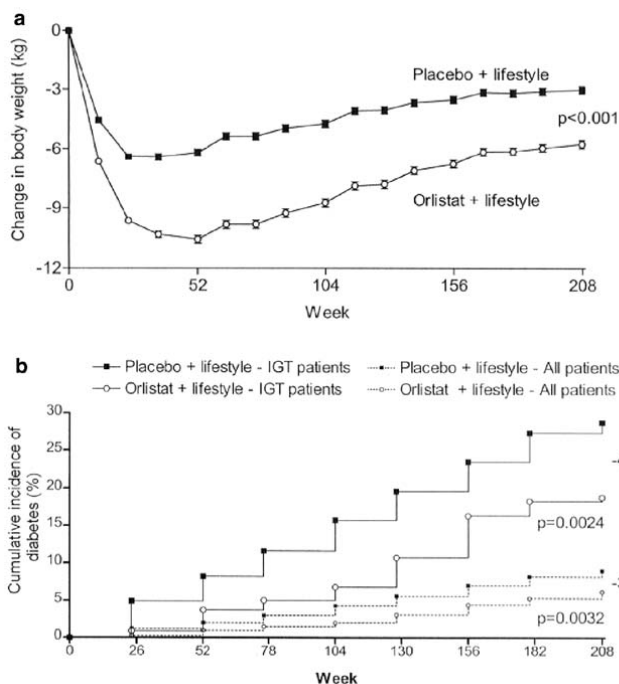


Рис. 1: (а) Снижение веса и (б) предупреждение развития сахарного диабета в исследовании XENDOS [32].

ские рецепторы) и сигналы циркулирующих гормонов, участвуют в липогенезе, липолизе и термогенезе. Известно несколько разных гормонов, которые стимулируют липолиз, однако основным стимулятором липогенеза является инсулин. В адипоцитах инсулин повышает экспрессию переносчика Glut 4 и активность ацетил-КоА-карбоксилазы, синтеза жирных кислот и липопротеидлипазы. Таким образом, результирующим эффектом инсулина на адипоциты является быстрый клиренс из циркуляции и депонирование глюкозы и липидов.

По современным представлениям в настоящее время известны следующие гормоны пищевого поведения – обладающие орексигенным эффектом (увеличивают потребление пищи): норадреналин (α2-рецепторы), нейропептид Y, В-эндорфин,

явились в 1995 г.) является пептидом, состоящим из 145 аминокислотных остатков и имеющим внутримолекулярную дисульфидную связь между С-концевым остатком цистеина и цистеином в положении 117. Лептин является секреторным продуктом ОВ-гена и продуцируется адипоцитами подкожно-жировой клетчатки, а также синтезируется в плаценте и желудке. По своей структуре он близок к первому классу цитокинов [11, 17].

Основная роль лептина – обеспечение афферентной сигнализации в ЦНС о количестве жировой ткани [41]. Лептин свободно проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), оказывая свое влияние как в ЦНС, так и на периферии. Лептин находится в крови в свободной и связанной формах, играет ведущую роль в коррекции энергетического баланса ор-

ганизма, принимая участие в уменьшении массы тела и регуляции аппетита, ингибируя по механизму отрицательной обратной связи синтез гипоталамического орексигенного нейротрофического фактора (уменьшение потребления пищи); норадреналин (β2-рецепторы), серотонин, холецистокинин, меланоцитстимулирующий гормон, кортиколиберин, лептин, энтерогастрин, тиреолиберин, глюкагон, вазопрессин, бомбезин (табл. 1). При нарушении их соотношения формируется атипичное пищевое поведение [39].

Лептин (первое сведение об этом гормоне получено у мужчин) коррелирует с циркуляцией в крови тестостерона, в то время как эстрогены осуществляют продукцию лептина у женщин. Повышение уровня циркулирующего лептина в крови стимулирует такие патологические состояния, как ожирение и гипертензию [11, 21, 32].

Большое количество исследований подтвердило предположение, что ведущей функцией лептина является предотвращение липотоксикоза в периоды перекармливания, т.е. эктопического отложения липидов в тканях, в норме не депонирующих жир [45,46]. Таким образом, было показано, что лептин является антистеатогенным гормоном, который регулирует внутриклеточный гомеостаз жирных кислот, предохраняя от развития липотоксикоза. При нарастании массы тела происходит прогрессивное повышение секреции лептина, гиперлептинемия, которая противодействует отложению триглице-

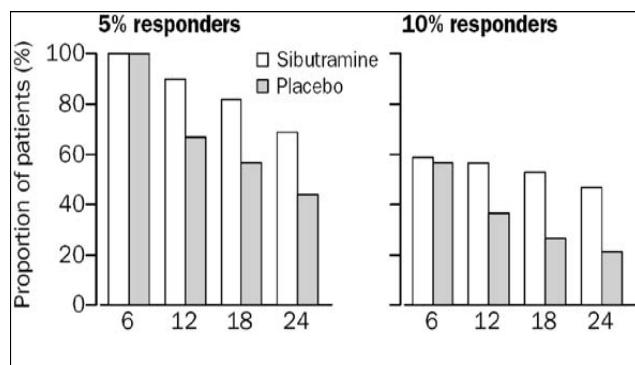


Рис. 3: Часть пациентов, достигших 5% и 10% снижения массы тела в исследовании STORM [25].

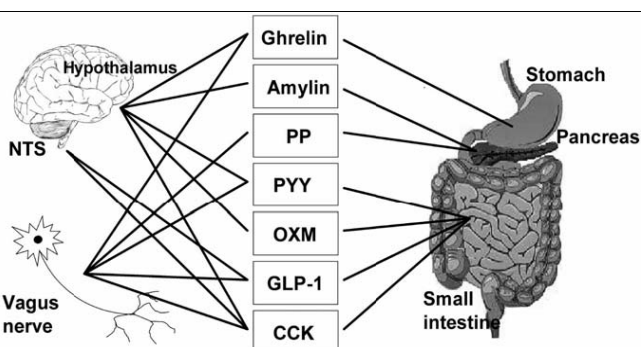


Рис. 4: Гормоны ЖКТ, влияющие на прием пищи. CCK - холецистокинин; GLP-1 - глюкагоноподобный пептид 1; NTS - ядро солитарного тракта; OXM - оксинтомодулин; PP -панкреатический полипептид ; PYY - пептид YY.

Ранее использовавшиеся аноректические средства

Год	Препарат	Побочные эффекты
1892	Thyroid extract	Гипертириозидизм
1932	Dinitrophenol Cataracts;	Нейропатия
1937	Амфетамин	Наркомания
1968	Rainbow pills	Смерть вследствие аритмии от препаратов с экстрактом щитовидной железы, препаратов дигиталиса и диурезжстатиков
1985	Очень низкокалорийная диета	Смерть вследствие аритмии, связанную с использованием желатина как основного источника белка
1997	Fenfluramine и dexfenfluramine	Аортальная регургитация
1998	Phenylpropranolamine	Инсульт
2003	Ma huang	Сердечные приступы и инсульт из-за алкалоидов ephedra

ридов в тканях, не адаптированных к запасанию жира.

### Причины лептинорезистентности

У больных с нарушенным пищевым поведением на фоне МС вместо ожидаемого снижения уровня лептина наблюдается его повышение. Парадоксальный результат связан с развитием лептинорезистентности, среди причин которой выделяют:

ния уже развившихся заболеваний, связанных с ожирением, и длительное удержание достигнутых результатов. Доказано, что снижение массы тела на 7-10% от исходной приводит к значимому снижению систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), уменьшению потребности в гипотензивных препаратах. Происходят выраженные позитивные изменения показателей липидного и углеводного обмена на фоне снижения потребности в специфических фармакологических препаратах. В ряде исследований показано,

Табл. 3.

Обзор эндоканнабиноидной системы

Место действия	Механизм	Клинические проявления
Жировая ткань	Уменьшение адипонектина Увеличение липогенеза	Дислипидемия Инсулинорезистентность
Печень	Увеличение синтеза жирных кислот	Дислипидемия Инсулинорезистентность Жировой гепатоз
ЖКТ	Уменьшение сигналов насыщения	Изменение массы тела
Мышцы	Снижение регулируемого инсулином поглощения глюкозы	Инсулинорезистентность
Гипоталамус Nucleus accumbens	Увеличение потребления пищи	Изменение массы тела

– нарушение проникновения лептина через ГЭБ;  
– аномалию в структуре белка-носителя лептина;  
– аномалию гипоталамических рецепторов, чувствительных к лептину.

Ожирение у человека связано в первую очередь не с недостатком лептина, а с устойчивостью к нему. Устойчивость к эндогенному лептину наблюдается у людей, страдающих ожирением, и лептин секретируется в избытке.

Таким образом, снижение массы тела должно привести к максимальному снижению заболеваемости и преждевременной смерти больных ожирением, улучшение качества их жизни является сегодня основной стратегической задачей. С медицинских позиций лечение ожирения может считаться успешным только в том случае, если оно приводит к улучшению здоровья пациента в целом. Поэтому задачей лечения ожирения должно быть не только значимое изменение антропометрических показателей, но и обязательное воздействие на имеющиеся метаболические нарушения, а также улучшение тече-

та, что снижение массы тела на 9–10 кг способствует увеличению продолжительности жизни пациентов: снижению общей смертности на 25%, смертности от рака на 30–40%, от СД 2 типа – на 30–40% (Демидова Т.Ю., Круглова Е.Л. 2009).

Лечение ожирения представляет сложной задачей для всех категорий больных, однако есть такие пациенты, которым особенно сложно снизить вес по причине дополнительных сопутствующих заболеваний (в частности, СД 2 типа). Этим больным особенно важно нормализовать вес, поскольку это облегчает управление СД 2 типа, затормаживает его прогрессию, предотвращает развитие грозных сосудистых осложнений. Программы снижения веса легли в основу международных рекомендаций по профилактике СД 2 типа и должны стать неотъемлемой частью управления этим заболеванием. Очевидно, что изменение образа жизни и качества питания в сочетании с увеличением двигательной активности (т.е. создание энергетического дефицита) являются основой лечения ожирения. Рекомендованное ВОЗ использование умеренно гипокалорийного питания, с ограничением потребления жира до 25–30% от общей суточной калорийности рациона является наиболее доказанным в плане эффективности и безопасности средством для лечения ожирения. Однако большинству людей с ожирением соблюдение сбалансированного рационального

питания и расширение физической деятельности сложно выполнять в реальной повседневной жизни, особенно на долгосрочной основе.

Средством повышения эффективности немедикаментозных методов коррекции ожирения является фармакотерапия. Фармакотерапия никогда не должна рассматриваться, как монотерапия, и обязательно должна сочетаться с изменением образа жизни, быть частью комплексного управления массой тела.

### Хирургическое лечение ожирения

На протяжении последних 25-30 лет возникли методики хирургического лечения ожирения, что, по-видимому, связано с удручающими результатами консервативного лечения.

В основном оперативное лечение проводится у пациентов с выраженным ожирением, которое плохо поддается обычной диетотерапии. Основные методы медицинского хирургического лечения ожирения - внутрижелудочный баллон и бандажирование желудка. В основе действия оперативных вмешательств лежит принцип создания «малого желудка». Пища, попадая в малый «верхний» отдел желудка, благодаря наличию узкого перехода, созданного внешним бандажом, задерживается в нем, активизируя центр насыщения в коре головного мозга. Находясь в «малом желудочке» в течение длительного времени, пища помогает пациенту не испытывать чувства голода.

Установка внутрижелудочного баллона является временной процедурой. Максимальный срок его нахождения в желудке - 6 месяцев. Эффект операции будет тем больше, чем более выражены пищевые нарушения. У больных с обычным питанием эффективность оперативного лечения может быть небольшой или попросту отсутствовать. После операции возможно резкое снижение массы тела. Как следствие возникают складки обвисшей кожи, от которых можно избавиться только хирургическим путем.

### Лекарства от ожирения

Пожалуй, ни при каком другом заболевании фармакотерапия сама по себе не

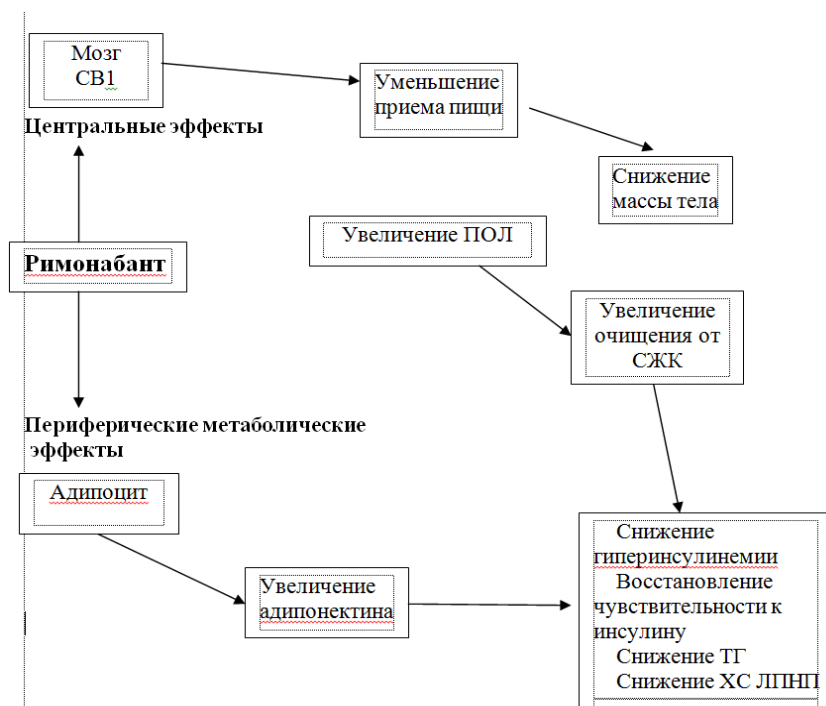


Рис. 5: Римонабант - эффекты на ЦНС и периферию при ожирении  
 ТГ- триглицериды  
 ПОЛ-перекисное окисление липидов  
 ХС ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности

обладает столь низкой эффективностью, и ни при каком другом заболевании именно с лекарственными формами пациенты не связывают столько надежд и ожиданий.

Препараты, снижающие аппетит (аноректики) действуют короткое время, их прием сопровождается побочными действиями.

Препараты этой группы могут повышать артериальное давление и частоту сердечных сокращений, увеличивают потребность сердца в кислороде, снижают чувствительность тканей в инсулине. Именно поэтому они противопоказаны при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, при нарушении толерантности к глюкозе и при сахарном диабете 2 типа, и осложнениях, которые наблюдаются при ожирении довольно часто.

Аноректики не ведут к стойкой нормализации пищевого поведения. При их отмене восстанавливается прежний стереотип питания, а через какое-то время и прежний вес. Большинство аноректических средств представляют собой производные метамfetamina. Все препараты

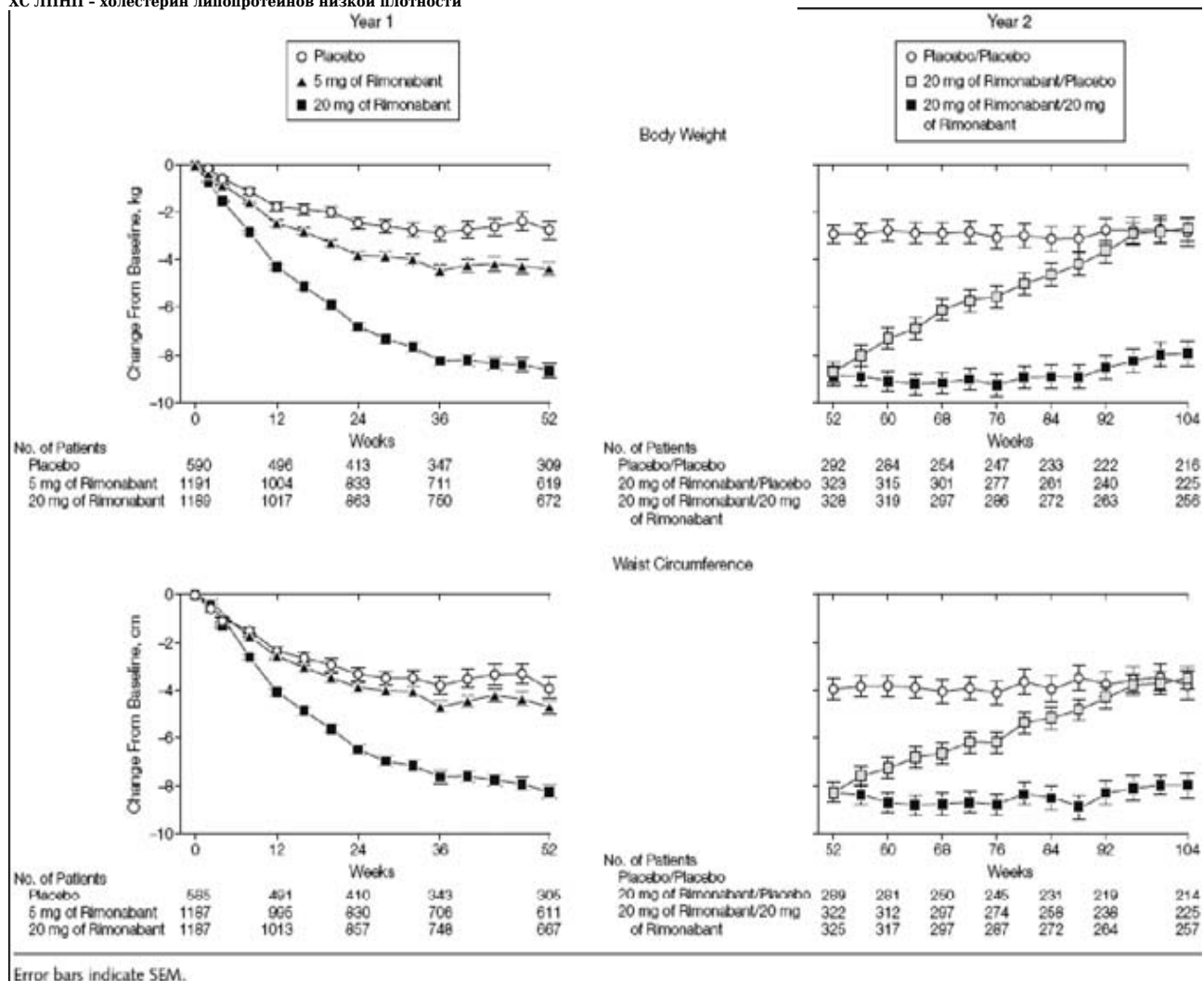


Рис. 6: Снижение веса и уменьшение окружности талии в исследовании RIO-North-America

Первичные и вторичные параметры эффективности в исследованиях RIO

Параметры эффективности	RIO-North-America	RIO-lipids	RIO-diabetes	RIO-Europe
Первичные	Снижение массы тела и сохранение ее в течение >1 года Предотвращение возвращения прежнего веса в течение 2 года лечения у пациентов с ожирением с/без сопутствующей патологии	Снижение массы тела и сохранение ее в течение >1 года	Снижение массы тела и сохранение ее в течение >1 года	Снижение массы тела и сохранение ее в течение >2 лет (опубликованы данные только по 1 году)
Вторичные	Эффект, сохраняющийся более 2 лет на: -дислипидемию -гипертензию -качество жизни -переносимость и безопасность -поддержание нового веса	Эффект, сохраняющийся более 1 года на: -дислипидемию -статус толерантности к глюкозе: уровень прогрессии развития НТГ* или СД 2 типа, уровень улучшения статуса толерантности к глюкозе -гипертензию -гликемию натощак и инсулинемию -качество жизни -прием пищи и комплаенс по диетическим рекомендациям	Эффект, сохраняющийся более 1 года на: -гипертензию -дислипидемию -качество жизни -переносимость и безопасность -контроль гликемии	Эффект, сохраняющийся более 2 лет на: -дислипидемию -статус толерантности к глюкозе: уровень прогрессии развития НТГ* или СД 2 типа, уровень улучшения статуса толерантности к глюкозе -гликемию натощак и инсулинемию -качество жизни -прием пищи и комплаенс по диетическим рекомендациям

\*НТГ - нарушение толерантности к глюкозе

этой группы при длительном приеме могут вызывать привыкание и пристрастие, поэтому они сняты с продажи (табл.2).

**Средства от ожирения, уменьшающие всасываемость жиров: ксеникал**

На другом принципе основано применение Ксеникала. Этот препарат содержит ингибитор панкреатического фер-

менты липазы. Липаза необходима в кишечнике для всасывания жиров. Ксеникал (орлистат) уменьшает всасывание жиров, это приводит к тому, что жиры попадают в нижний отдел кишечника и вызывают побочные эффекты: вздутие кишечника, позывы к дефекации и понос.

Человек с излишним весом должен либо принимать Ксеникал, либо снизить содержание жиров в пищевом рационе вдвое (чтобы не испытывать таких неприятных ощущений). В исследовании XENDOS сравнивалось применение плацебо с Ксеникалом (орлистатом) по влиянию на снижение веса и предупреждение развития сахарного диабета (рис.1)

Табл.5  
Римонабант в 4 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях. Выборочные исходы после 1 года

Характеристика	RIO-lipids	RIO-diabetes	RIO-NA	RIO-Europe
Масса тела, кг	-5.4	-3.9	-4.7	-4.7
Систолическое АД, мм рт.ст.	-1.7	-2.3	-0.2	-1.2
Триглицериды, % изменения	-12.4	-16.4	-13.2	-15.2
ХС ЛПНП, % изменения	8.1	8.4	7.2	8.9
Окружность талии, см	-4.7	-3.3	3.6	-4.2

Сибутрамин (Меридиа) Серотонинергическая система – важное звено регуляции чувства голода и насыщения. Она избирательно влияет на потребление пищи с высоким содержанием углеводов. Недостаточность серотонинергической системы часто связана с многообразными нарушениями пищевого поведения, приводящими к нарастанию массы тела и развитию ожирения.

Норадреналин может стимулировать или снижать потребление пищи в зависимости от типа адренорецепторов, на которые он действует: воздействие на α1-адренорецепторы – снижает, а на α2 – стимулирует поглощение пищи.

**Сибутрамин (Меридиа)**

Этот механизм является основным в фармакологическом действии препаратов сибутрамина, которое заключается в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС.

Норадреналин может стимулировать

Этот механизм является основным в фармакологическом действии препаратов сибутрамина, которое заключается в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС.

Изменения, которые приводят к увеличению массы тела и развитию ожирения [18, 24]. Результаты недавних исследований позволили предположить, что абдоминальное ожирение может быть связано с гиперактивностью ЭКС.

Жировая ткань является очень метаболически активным эндогенным органом и корректирует уровень биологически активных молекул адипоцитокинов, которые действуют локально и дистанционно.

При ожирении развивается состояние, при котором цитокины высвобождаются с избытком, что ведет к негативным метаболическим нарушениям, таким как развитие атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности и гипертонии.

Блокада каннабиоидных рецепторов типа 1 (CB1) блокатором CB1-рецепторов (римонабант) вызывает уменьшение абдоминального ожирения и улучшение некоторых метаболических нарушений, таких как толерантность к глюкозе, уменьшение уровня триглицеридов и инсулина и повышение уровня липопротеинов высокой плотности, холестерина и адипонектина. Кроме того, провоспалительное и проатерогенное состояние снижается в результате уменьшения С-реактивного белка и атерогенного ApoB-ЛПЛ.

Таким образом, блокада CB1-рецепторов может потенциально уменьшать абдоминальное ожирение и другие факторы риска, связанные с кардиометаболическими нарушениями [27, 31].

Гормоны, влияющие на прием пищи (рис.4), секретируются из различных органов пищеварительного тракта, включая желудок, поджелудочную железу и тонкий кишечник.

Сигналы от этих гормонов направляются в центры контроля за аппетитом

Сигналы от этих гормонов направляются в центры контроля за аппетитом

Сигналы от этих гормонов направляются в центры контроля за аппетитом

Сигналы от этих гормонов направляются в центры контроля за аппетитом

Табл. 6  
Синдром отмены вследствие психиатрических побочных эффектов в исследованиях RIO

Исследование	Плацебо	Римонабант 20 мг
RIO-Europe	5.2%	7.0%
RIO-North America	2.3%	6.2%
RIO-lipids	2.3%	7.5%
RIO-diabetes	0.9%	3.6%

Суммарные данные по исследованиям RIO по показаниям, связанным с ожирением

Исследования	Лечение	% завершения	Продолжи-тельность лечения	Диагноз, критерии включения
RIO-Europe	Римонабант 5 мг	47,76%	104 недели	ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> или ИМТ > 27 с гипертензией и/или дислипидемией Стабильная масса тела, исключение СД
	Римонабант 20 мг	44,74%		
RIO-diabetes	Плацебо	41,96%	52 недели	ИМТ > 27 и <41 кг/м <sup>2</sup> Леченный СД Стабильная масса тела
	Римонабант 5 мг	64%		
	Римонабант 20 мг	67,5%		
RIO-lipids	Плацебо	66,3%	52 недели	ИМТ > 27 и <41 кг/м <sup>2</sup> Леченный СД Нелеченная дислипидемия. Стабильная масса тела
	Римонабант 5 мг			
RIO-North America	Римонабант 20 мг		52 недели	ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> или ИМТ > 27 с гипертензией и/или дислипидемией Стабильная масса тела, исключение СД
	Римонабант 5 мг	51,1%		
1 год	Римонабант 20 мг	52,2%	52 недели	
	Римонабант 5 мг			
2 год (перандомизация)	Плацебо	50,9%		Пациенты из 1 года, которые полностью завершили 1 год исследования
	Римонабант 5мг/плацебо	70%		
	Римонабант 5мг/5мг	71,6%		
	Римонабант 20мг/плацебо	69%		
	Римонабант 20 мг/20 мг	77,1%		
	Плацебо/плацебо	71,8%		

или прямым путем через гипоталамус, или непрямым путем через ствол мозга или n.vagus.

Было проведено испытание RIO, в котором приняли участие свыше 6000 паци-

ской комиссии сказано, что в 50% случаев наблюдаемое улучшение уровней HbA1c, холестерина ЛПВП и триглицеридов превышало результат, ожидаемый на основе одного только снижения веса.

Препарат римонабант (ACOMPLIA®) 20 мг предназначен для снижения множественных кардиометаболических факторов риска у пациентов с ожирением и избыточным весом (рис. 5). Среди пациентов, которым препарат окажется особенно полезным, - пациенты с абдоминальным ожирением (большая окружность талии), страдающие еще и диабетом и/или дислипидемией. Почти половина взрослого населения, имеющая увеличенную окружность талии (более 94 см у мужчин и 80 см у женщин), имеют не менее 3 дополнительных факторов риска, все из которых повышают риск кардиометаболических нарушений.

СЖК – свободные жирные кислоты. Таким образом, эндоканнабиоидную систему можно рассматривать как цель лечения при ожирении.

Среди побочных эффектов, ставших причинами прекращения приема римонабанта 5 мг и 20 мг, по сравнению с плацебо, были депрессия (1,7% и 2,9% против 0,6%), тревога (0,3% и 1,7% против 0,6%) и тошнота (0,6% и 1,2% против 0%).

Результаты клинических испытаний

показали, что прием препарата римонабант почти в два раза (по сравнению с плацебо) увеличивает риск психических расстройств у пациентов с избыточным весом и ожирением.

Кроме того, лекарство существенно увеличивает риск самоубийства. Препарат Цефамандар воздействует на центр промежуточного мозга, отвечающий за чувство насыщения и аппетит, где и производится регулирующий эффект по снижению, аппетита и подавлению чувство голода. Цефамандар рассчитан на длительное применение, и даже после продолжительного курса лечения не отмечается привыкания к препарату. Он достоверно снижает аппетит и при этом имеет отличную переносимость. Побочные действия при его применении не отмечены. Препарат разрешен для применения у детей с 3-летнего возраста. Цефамандар рекомендуется принимать незадолго (за 15 минут) до приема пищи с низким (!) содержанием калорий. Режим дозирования — 1 таблетка 3 раза в день перед едой. С целью доказательства эффективности Цефамандара было проведено многоцентровое исследование (табл. 8), включавшее 292 центра, 870 пациентов обоих полов с избыточным весом и ожирением (средний возраст 45 ± 6,5 года) и продолжавшееся в течение 8 месяцев (Kunze D., Wabitsch M. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter der deutschen Adipositasgesellschaft In Leitlinien der DGfKJ, Urban & Fischer, 2002). Эффективность применения препарата Цефамандар у детей и подростков была доказана с помощью многоцентрового исследования, в котором участвовали 123 центра, 274 пациента с избыточным весом, в том числе 65 девочек (60,2%) и 109 мальчиков (39,8 %), средний возраст которых составлял 12,7 года, средний вес — 71,3 кг, средний ИМТ — 28,6 кг/м<sup>2</sup>. Показанием к применению препарата было ожирение (тучность). Период исследования составил 9

Табл. 8

#### Дизайн исследования препарата Цефамандар

Многоцентровое практическое исследование
<ul style="list-style-type: none"> <li>Дизайн исследования</li> <li>Кол-во участвующих центров: 292 <ul style="list-style-type: none"> <li>Диагноз: ожирение</li> </ul> </li> <li>Период исследования: 8 недель <ul style="list-style-type: none"> <li>Средний возраст: 45 лет</li> </ul> </li> <li>Пациенты: 870 пациентов с избыточным весом обоих полов <ul style="list-style-type: none"> <li>Средний рост: 168 см.</li> <li>Средний ИМТ (мужчины): 31,5 кг/м<sup>2</sup></li> <li>Средний ИМТ (женщины): 31,2 кг/м<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>Лекарственное средство: средняя суточная доза препарата Цефамандар – 3 таблетки или 30 капель</li> </ul>

ентов во всем мире (рис.6); 4500 из этих пациентов были обследованы в течение двухлетнего периода. Результаты программы RIO показали, что прием препарата римонабант (ACOMPLIA®) в таблетках по 20 мг ежедневно значительно снижает вес тела и окружность талии, а также уровни HbA1c и триглицеридов, и повышает уровень холестерина ЛПВП (табл. 4, 5, 6, 7). В заключение Европей-

Табл. 9

#### Симптомы, при которых НЕОБХОДИМО сделать анализ крови на пищевую непереносимость

<ul style="list-style-type: none"> <li>Избыточный вес</li> <li>Постоянная прибавка в весе</li> <li>Слабость и головокружение после еды <ul style="list-style-type: none"> <li>Головная боль</li> <li>Боли в суставах</li> </ul> </li> <li>Перепады настроения <ul style="list-style-type: none"> <li>Запоры</li> <li>Изжога, отрыжка</li> <li>Вздутие кишечника</li> <li>Послабление стула</li> </ul> </li> <li>Боли в животе, чувство дискомфорта <ul style="list-style-type: none"> <li>Сонливость после еды</li> <li>Частый пульс после еды</li> </ul> </li> <li>Слабость и головокружение после еды</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хроническая усталость <ul style="list-style-type: none"> <li>Мышечные боли</li> <li>Угревые высыпания</li> <li>Раздражительность</li> </ul> </li> <li>Перепады настроения и самочувствия <ul style="list-style-type: none"> <li>Апатия, недостаток энергии;</li> </ul> </li> <li>Частые гриппоподобные состояния, не связанные с простудой <ul style="list-style-type: none"> <li>Дефицит веса</li> <li>Темные или красные пятна на коже <ul style="list-style-type: none"> <li>Кожная сыпь</li> <li>Зуд</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Заложенность носа, выделения из носа, не связанные с простудой</li> <li>Отеки или склонность к задержке жидкости</li> </ul>
--	--

недель (Toelg M. Gewichtsreduktion bei Kindern und Jugendlichen. päd. Praktische Pädiatrie, 8/2002).

За последние два года Цефамандар был успешно исследован и проверен у 100 000 пациентов. Препарат является безопасным лекарственным средством, практически не обладающим побочными эффектами, которое очень хорошо переносится, отлично подходит для продолжительного лечения и имеет доступную цену, что может реально обеспечивать его длительное применение в лечебных целях. Цефамандар может рассматриваться в качестве природной и мягкой альтернативы стандартной фармакотерапии повышенного веса.

Результаты этого исследования: 91,8% всех пациентов явно снизили вес – до 26 кг – и только 2,3% остались с неизменным весом. 5,9% пациентов по некоторым причинам набрали вес (см. рис. 7).

*Изменение веса по завершении 8-ми*

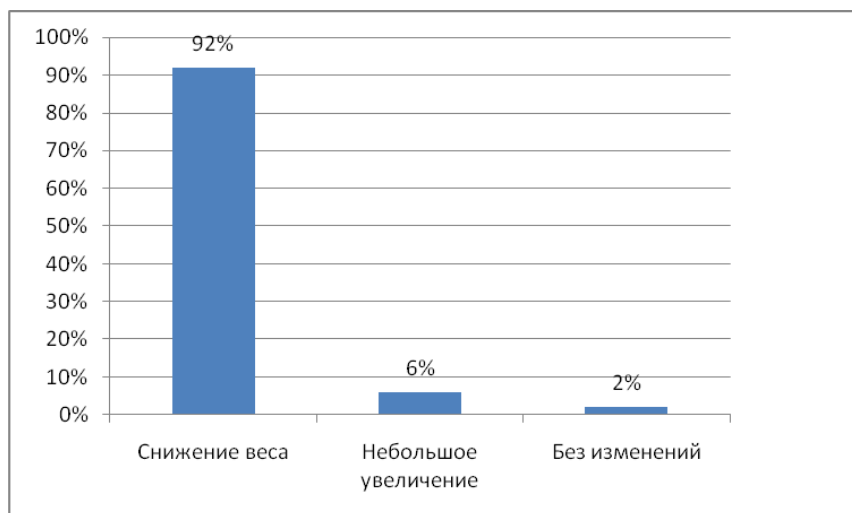


Рис. 7: Изменение веса

*месячного курса лечения препаратом Цефамандар.*

Цефамандар достоверно влиял на аппетит, снижая его у большинства пациентов в исследовании (Рис.8).

Цефамандар получил очень хорошие или хорошие оценки переносимости у 93% врачей и пациентов (см. рис.9,10).

В 555 случаях (63,8%) врачи оценили переносимость гомеопатического препарата как «очень хорошую», подобную оценку дали и пациенты в 563 случаях (64,7%). В 29,4 и 28,9% случаев оценка была дана как «хорошая», и в 3,3 или 3,9% случаев как «средняя». Только у 0,8% пациентов врачи отметили «слабую переносимость», и подобным образом отозвалось 1,6% пациентов.

Оценка терапевтами переносимости и эффективности препарата проводилась у 870 пациентов.

Для детей и подростков в медикаментозном лечении ожирения особенно важ-

ным является отсутствие побочных эффектов, и чтобы лекарственное средство можно было применять продолжительный период времени. И этим средством является Мадар (*Calotropis gigantea*) [54].

В ходе исследования в среднем девяти-недельного курса лечения было возможно зафиксировать снижение веса у 93,4% пациентов, а в группе от 12 до 18 лет, этот показатель был даже 99,4%. В среднем все пациенты сбросили по  $3,8 \pm 2,9$  кг. По отношению к их весу в начале лечения этот показатель соответствует в среднем снижению веса у детей и подростков на 5,8% (рис.11), в то время как 54,7% пациентов смогли сбросить, по крайней мере, 5% своего веса.

В среднем индекс массы тела снизился до  $28,6-27,1$  кг/м<sup>2</sup>. Основываясь на установленном определении избыточного веса и ожирения, это соответствует уменьшению количества пациентов с ожирением с 73,4% до 61,7%. Та часть

ность к определенным видам пищи, которые наша иммунная система воспринимает как "опасные" и "атакует" их с помощью антител. Но в данном случае не с помощью антител типа IgE, а с помощью антител типа IgG. Образовавшиеся в результате этой "атаки" иммунные комплексы разносятся кровотоком по всему организму, нарушая его нормальное функционирование. В результате появляется лишний вес, и прогрессируют различные заболевания. Люди годами пытаются избавиться от них, не подозревая, что причина кроется в самых обычных продуктах, которые они употребляют.

На сегодняшний день связь между пищевой непереносимостью и проблемами здоровья и избыточного веса доказана клинически и не вызывает сомнений в медицинских кругах Европы и США. Во многих развитых странах анализ крови на пищевую непереносимость уже стал такой же привычной процедурой, как, например, измерение уровня холестерина (табл. 9, 10).

Синдром непереносимости пищи или пищевой аллергии замедленного типа, не опосредованной связанными с IgE реакциями, был впервые описан американским врачом Гербертом Ринкелем еще в 1936 году. До последнего времени непереносимость пищи, и особенно скрытая аллергия, не рассматривались как существенный фактор в развитии хронических заболеваний.

В начале 1980-гг. в США был запатентован диагностический тест для выявления тех пищевых продуктов, которые активируют лейкоциты и тромбоциты в крови, взятой именно у данного донора. Пробы крови донора инкубируют с пищевыми экстрактами, после чего с использованием автоматического анализатора определяют, не изменились ли размеры и форма белых клеток по сравнению с контролем, в который экстракт не добавляли. Если нейтрофилы на данный экстракт реагируют, считается, что пищевой продукт, из которого он получен, следует исключить из диеты. Позднее в Англии был запатентован другой тест, названный Food IgG ELISA Test (именно этот анализ и проводится в Израиле под названием Hemotest™ по соглашению с Британской лабораторией Cambridge Nutritional Sciences Ltd., разработавшей данную систему тестирования крови на скрытую пищевую непереносимость).

Недавно появились сообщения об использовании для выявления реакции нейтрофилов на пищевые экстракты еще одного метода – метода хемилюминесценции.

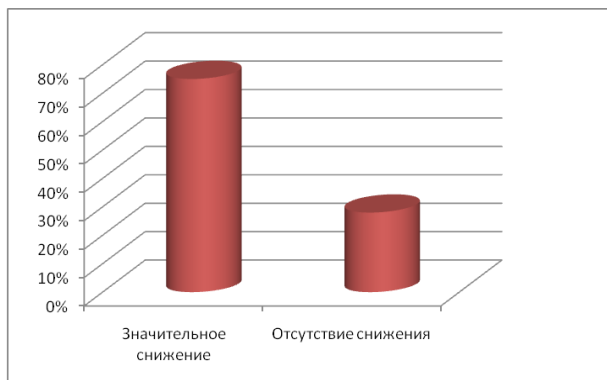
### Как подтвердить диагноз?

Как и при пищевой аллергии, можно выявлять непереносимые продукты при помощи дневника, а можно сделать это быстрее — при помощи тестов на пище-

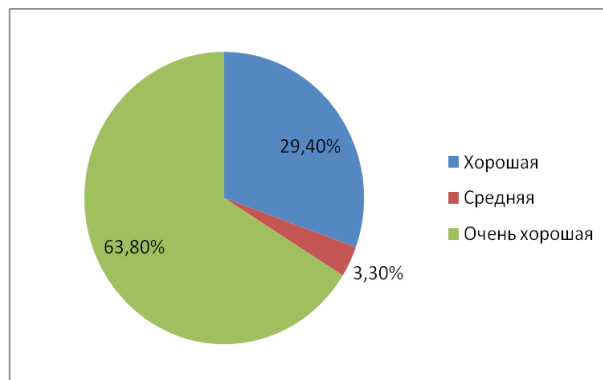
детей и подростков, которые считались пациентами с незначительным превышением массы тела, в ходе лечения удвоилась.

Всем знакома "классическая пищевая аллергия" с ее немедленными и ярко выраженными проявлениями в виде кожной сыпи, затрудненного дыхания, отеков. Встречается она нечасто, примерно у 5% населения. В этом случае тот или иной продукт воспринимается организмом, как аллерген. Иными словами, как враждебный организму элемент, на борьбу с которым выделяются IgE антитела. Внешне эта "борьба" выражается во всех тех симптомах, по которым мы и узнаем аллергию.

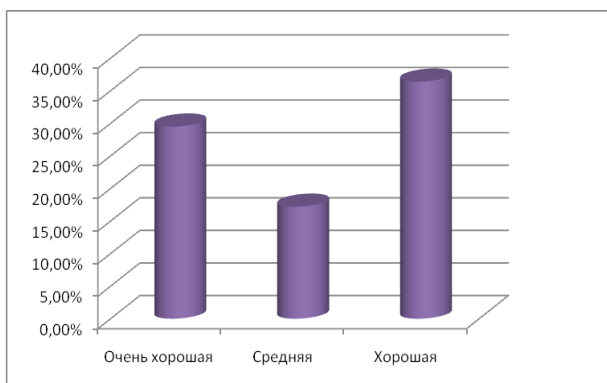
Однако существует и другой тип реакции организма – это пищевая непереносимость или скрытая пищевая аллергия. Ей подвержены более 80% жителей развитых стран. Пищевая непереносимость – это биохимическая гиперчувствитель-



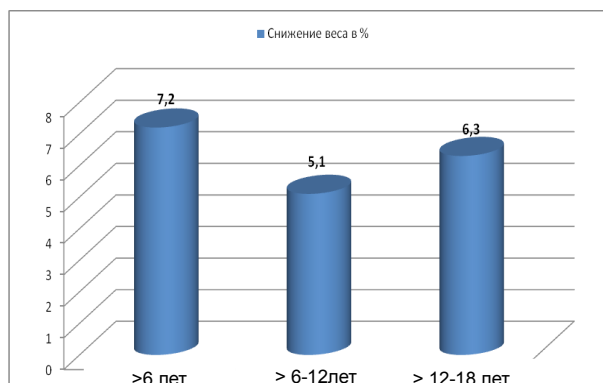
**Рис. 8. Аппетит. Снижение аппетита вследствие приема препарата Цефамандол.**



**Рис. 9. Переносимость терапии (оценка врачами)**



**Рис. 10. Эффективность терапии (оценка врачами)**



**Рис. 11. Снижение веса в процентном выражении от веса тела согласно возрастным группам**

вую непереносимость. Они бывают отказом от неправильного пищевого стереотипа. Основная задача врача – формирование у пациента наиболее оптимальной совокупности системы жизненных ценностей и приоритетов.

**Как лечиться?**

При пищевой непереносимости человеку нужно полностью исключить из рациона продукты, которые он не переносит (если человек проходит один их тестов, ему выдают в списка продуктов — которые нужно исключить и которые нужно сделать основой своего рациона). Как правило, за 6 месяцев такого воздержания "уходят" многие проблемы, которые казались хроническими, например, псориаз и мигрень. Других способов лечения этой проблемы нет.

Таким образом, модификация пищевого поведения – одна из трудно разрешаемых и важнейших задач в лечении больных с метаболическим синдромом. Терапевтический подход к таким больным должен быть длительным, комплексным, с привлечением специалистов разного профиля (психолог, кардиолог, эндокринолог, гастроэнтеролог), направленным на коррекцию пищевого поведения с

отказом от неправильного пищевого стереотипа. Основная задача врача – формирование у пациента наиболее оптимальной совокупности системы жизненных ценностей и приоритетов.

При лечении МС удовлетворительным результатом может считаться снижение массы на 10–15% в 1-й год лечения, на 5–7% – на 2-й и отсутствие рецидивов прибавки массы тела в дальнейшем.

У пациентов с МС должна обязательно

проводиться гиполипидемическая терапия в сочетании с лечебными воздействиями на инсулинорезистентность и гликемию. В настоящее время известны следующие группы гиполипидемических препаратов – статины, дериваты фиброевой кислоты, никотиновая кислота, ионообменные смолы, эстрогены. Препаратами первого ряда при лечении дислипидемии у данной категории пациентов, являются статины благодаря

**Табл. 10**

**Заболевания, при которых НЕОБХОДИМО сделать анализ крови на пищевую непереносимость**

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА:	ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА:
✓ Сахарный диабет	✓ Гастрит, язва желудка
✓ Заболевания щитовидной железы	✓ Панкреатит
✓ Ожирение	✓ Гепатит
✓ Дефицит веса	✓ Колит, энтерит
ОРГАНЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ:	✓ Холецистит
✓ ринит	✓ Дисбиоз кишечника
✓ синусит	✓ Эзофагит
✓ отит	✓ Целиакия
✓ бронхит	КОЖА
✓ бронхиальная астма	✓ угри
✓ пневмония	✓ экзема
МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА:	✓ любая кожная сыпь
✓ мочекаменная болезнь	✓ дерматит
✓ нефротический синдром	✓ крапивница
✓ гломерулонефрит	✓ отек Квинке.

хорошей клинической эффективности и хорошей переносимости. При изолированной гипертриглицеридемии или гипертриглицеридемии тяжелой степени препаратами выбора являются фибраты, которые уступают статинам по влиянию на ЛПНП, хуже переносятся и взаимодействуют с большим числом лекарственных средств. Исследования DAIS и VA НПТ также доказали положительное влияние фибратов на сердечно-сосудистый риск при СД типа 2.

Лечение ожирения, как и лечение любого хронического заболевания, должно быть непрерывным. После достигнутого снижения массы тела усилия врача и пациента должны быть направлены на поддержание эффекта и предотвращение рецидивов заболевания. Действительно, ожирение - болезнь, максимально способная к рецидивированию.

Вероятность наступления рецидива здесь приближается к 100%. По крайней мере, у 90% пациентов исходная масса тела восстанавливается в течение первого года после окончания диетотерапии.

Как избежать рецидивов ожирения?

✓ Избегайте краткосрочных диет. Лучше отдать предпочтение длительным программам снижения веса.

✓ Постарайтесь сделать физические нагрузки нормой вашей жизни.

✓ Не принимайте препараты, обещающие быстрое похудение. Оптимальным будет выбор препарата, который можно принимать длительное время без ущерба здоровью.

## Почему от ожирения не существует хороших лекарств?

А истина такова, что лишь в 2-3% случаях причину ожирения удается связать с каким-то заболеванием, эндокринным, неврологическим или психическим. В остальных же 97-98% случаев причина у лишних килограммов самая, что ни на есть нормальная – смещение образа жизни в сторону большей атерогенности.

Говоря проще, несколько большая жирность питания, некоторая относительная малоподвижность, образ сознания, в общем-то, допускающий наличие лишних килограммов. И все.

• Для большинства людей, независимо от их веса, свойственно большую часть пищи съедать после, а не до 15 часов.

• Большая часть людей имеет традиционный прием пищи после 21 часа вечера.

• Большая часть людей в выходные дни потребляет больше пищи, чем в будни.

Работают лишь тенденции. Более жирогенный образ питания – относительно высокое содержание жиров в пище, более редкая и быстрая еда, еда на ходу, а так же однообразная еда. Более жирогенный образ жизни – или экономный малоподвижный, или наоборот, стрессы, «нервы». Это тоже может вести к набору веса, потому что при такой жизни очень трудно

питаться регулярно, рационально, и очень трудно ограничивать питание с целью хоть немного снизить вес.

У веры в «хорошее лекарство», которое где-то есть или вот-вот появится, есть несколько очень неприятных последствий. Вот они:

• Человек верит и ждет, значит, он не решает эту проблему сейчас. И, скорее всего в этой ситуации его вес будет нарастать. Нарастание жировой массы нарушает обмен веществ, создает базу для прогрессирования атеросклероза, развития АГ и СД.

• Если человек испытывает нужду в лекарстве, значит, он как бы соглашается с тем, что он болен. Психологически это очень опасно. Иллюзия, что человек болен, действительно, порождает болезни. Принимая периодически разного рода добавки от «лишних килограммов» и убеждаясь в их неэффективности, этот человек может думать, что болезнь его очень далеко зашла, раз даже такие разрекламированные средства его не «берут».

• Вера в «хорошее лекарство» поддерживает в человеке состояние нерешительности и безответственности. А это делает его менее успешным в других сферах жизни.

• Вера в «хорошее лекарство» порождает и поддерживает целую индустрию надобий от лишнего веса. Статьи и наоборот. Предложение «похудательных» добавок стимулирует спрос на них и веру в то, что «хорошее лекарство» все-таки возможно.

## Литература

1. Бутрова С.А. Ожирение. Глава 2. Метаболический синдром. М., 2004; 44–6.
2. Вознесенская Т.Г. Церебральное ожирение и истощение (клиническое, нейроэндокринологическое и психофизиологическое исследование). Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1990.
3. Вознесенская Т.Г. Ожирение. Глава 9. Типология нарушений ГПП и эмоционально-личностные расстройства при первичном ожирении и их коррекция. М., 2004; 236–56.
4. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. Ожирение и метаболизм. 2004; 2: 1–4.
5. Вознесенская Т.Г., Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении. Журн. неврол. и психиатр. 2001; 12: 19–24.
6. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. 2002; 53–76.
7. Дедов П.П., Мельниченко Г.А. Ожирение. 2004; 8, 44–73, 234–266.
8. Дэниел Г. Бессен, Роберт Кушнер. Избыточный вес и ожирение. М., 2004; 196–207.
9. Звенигородская Л.А., Кучеренко Т.В. Типы пищевого поведения и гормоны пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2007; 1: 24–7.
10. Кассиль В.Г. Пищевое поведение в онтогенезе. А., 1990; 132–45.
11. Манчорос Х.С. Современные представления о роли лептина в развитии ожирения и связанных с ним заболеваний человека. Междунар. журн. мед. практ. 2000; 9: 57–67.
12. МКБ X. Раздел Y. Психические расстройства в общей медицинской практике. ВОЗ, 1996.
13. Селиванова А.В., Ракова Н.Г., Федорова М.М. Ожирение и сахарный диабет. Лаборатория. 2005; 1: 12–5.

14. Abizaid A, Lui ZB, Andrews ZB. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. J Clin Invest 2006; 116: 3229–39.

15. Allon B. The stigma of overweight in everyday life: obesity in perspective. Ed. G.A. Gray. Washington: Fogarty Internat. Cent. Series Prevent. Med. 1973; 2 (2): 83–102.

16. Altman J. Weight in the balance. Neuroendocr 2002; 76: 6–131.

17. Barrachina MD, Martinez V, Wang L et al. Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin term food intake in lean mice. J List 1997; 94 (19): 10455–60.

18. Cota D, Tschöp MH. Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism? Brain Res Rev 2006; 51: 85–107.

19. Cowley MA, Smith RG, Diano S et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. Neuron 2003; 37: 649–61.

20. Cummings DE. Plasma ghrelin levels after diet – induced weight loss or gastric by pass surgery. N Engl J Med 2002; 346: 1623–30.

21. Cummings D. E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. J Clin Invest 2007; 117 (1): 13–23.

22. Date Y, Kojima M, Nosoda H et al. Ghrelin, a novel growth hormone – releasing acylated peptide, is synthesized in distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. Endocrinology 2000; 141: 4255–61.

23. Date Y, Nakazato M, Murakami N et al. Ghrelin acts in the CNS to stimulate gastric acid secretion. Biochem Biophys Res Commu 2001; 280: 904–7.

24. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. Nat Neurosci 2005; 8: 585–9.

25. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS. Ghrelin inhibits leptin and activation induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T-cells. J Clin Invest 2004; 114: 57–66.

26. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab 2006; 3: 153–65.

27. Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. Diabetes 2005; 54: 2838–43.

28. Grove KL, Cowley MA. Is ghrelin a signal for the development of metabolic systems? J Clin Invest 115; 3393–7.

29. Hagg A, Hoch A, Geler F. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocr 2003; 88: 174–8.

30. Kojima M, Nosoda H, Date Y. Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402: 656–60.

31. Mackie K. Cannabinoid receptors as therapeutic targets. – Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006; 46: 101–22.

32. Matson CA, Reid DF, Cannon TA, Ritter RC. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight. Am J Physiol 2000; 278: 1275–78.

33. Monteleone P, Matias I, Martiadis V. Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia nervosa. Neuropsychopharmacology 2005; 30: 1216–21.

34. Nakazato M, Murakami N, Date Y et al. A role for ghrelin in central regulation of feeding. Nature 2001; 409: 194–8.

35. Popovic V, Miljic D, Micic D. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. J Clin Endocrin Metabol 2003; 88: 3450–3.

36. Reaven GM. Banting Lecture: role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 607–1595.

37. Richard W. Nesto, Ken Mackie. Endocannabinoid system end its implications for obesity and cardiometabolic risk. Eur. Heart Suppl 2008; 10: B34–41.

38. Ritter RC. Gastrointestinal mechanisms of satiation for food. Physiol. Behav. 2004; 84: 249–37.

39. Rozin P. Towards a Psychology of food choice. Institut Danone 1998.
40. Sipe J, Waalen J, Gerber A, Beutler E. Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 755–9.
41. Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. – *Gastroenterology* 2005; 128: 175–91.
42. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N. Ghrelin strongly stimulates growth hormone (GH) release in humans. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 4908–11.
43. Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P et al. Ghrelin action in brain controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest* 2006; 116: 1983–93.
44. Tsumoda Y, Yao H, Park J, Onyang C. Cholecystokinin synthesizes and secretes leptin in isolated canine gastric chief cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 681–4.
45. Unger RH, Orsi L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *FASEB J* 2001; 15: 21–312.
46. Unger RH. Lipotoxic Diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 36–319.
47. Van Strien T et al. The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional and external eating behavior. *Int J Eating Disord* 1986; 2: 188–204.
48. Yalniç M, Babecioğlu IH, Atasveren H. Serum adipokine and ghrelin levels in nonalcoholic steatohepatites. *Mediat. Inflamm* 2006; 6: 34295.
49. Pagotto U. The Endocannabinoid System. In: *The Endocannabinoid System: A Novel Therapeutic Target for the Management of Multiple Cardiovascular Risk Factors*. www.medscape.com.
50. Pagotto U, Pasquali R. Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. *Lancet* 2005; 365: 1363–1364.
51. Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J., Ziegler O., Rossner S., for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–1397.
52. The RIO-Diabetes trial. Presented by A.Scheen. www.scientificsessions.diabetes.org. RIO-DIABETES trial results announced. www.incirculation.net.
53. O’Riordan M. RIO-Diabetes: Rimonabant effective in patients with type 2 diabetes. www.theheart.org.
54. Pi-Sunyer F.X. Effect of Rimonabant on Weight Reduction and Metabolic Risk Factors. RIO-North America Trial. In: *The Endocannabinoid System: A Novel Therapeutic Target for the Management of Multiple Cardiovascular Risk Factors*. www.medscape.com.
55. Peck P. Rimonabant Maintains Both Weight and Waist Reductions at 2 Years. AHA 2004 Scientific Sessions: Late-breaking clinical trials. Presented by F.X. Pi-Sunyer, Nov. 9, 2004. www.medscape.com.

## Ожиріння

І.Л.Клярітська, О.В.Максимова

Стаття присвячена етіологічним та патогенетичним механізмам розвитку ожиріння та метаболічного синдрому. Розглянуті сучасні принципи медикаментозної та хірургічної корекції ожиріння, а також приведені дані міжнародних досліджень по даній темі. Особлива увага приділена харчовій нестерпності, яка є одним з чинників розвитку ожиріння.

## Obesity

I.L.Klyaritskaya, E.V.Maksimova

The article is devoted to etiologic and pathogenic mechanisms of development of obesity and metabolic syndrome. The modern principles of medicinal and surgical correction of obesity are considered, and also the data of international studies on the given theme is cited. Particular attention is devoted to food intolerance, which is one of the reasons of development of obesity.

## Ожиріння

І.Л.Клярітська, О.В.Максимова

Стаття присвячена етіологічним та патогенетичним механізмам розвитку ожиріння та метаболічного синдрому. Розглянуті сучасні принципи медикаментозної та хірургічної корекції ожиріння, а також приведені дані міжнародних досліджень по даній темі. Особлива увага приділена харчовій нестерпності, яка є одним з чинників розвитку ожиріння.

## Obesity

I.L.Klyaritskaya, E.V.Maksimova

The article is devoted to etiologic and pathogenic mechanisms of development of obesity and metabolic syndrome. The modern principles of medicinal and surgical correction of obesity are considered, and also the data of international studies on the given theme is cited. Particular attention is devoted to food intolerance, which is one of the reasons of development of obesity.