

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А.ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АНИКИНА НАТАЛЬЯ ВАДИМОВНА

КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ
ОЖИРЕНИЯ ЖЕНЩИН С ОЦЕНКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
КОМПЛЕКСНОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор СМИРНОВА Е.Н.

Пермь 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Ожирение: современные представления (обзор литературы)	13
1.1. Эпидемиология и классификация ожирения.....	13
1.2. Основные факторы, влияющие на развитие и поддержание ожирения...	16
1.3. Лечение ожирения.....	27
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	34
2.1. Общие сведения о больных.....	34
2.2 Методы исследования.....	37
2.2.1. Клиническое обследование и психометрическое тестирование	37
2.2.2.Лабораторное и инструментальное исследование.....	42
2.3. Методики лечения	44
2.4. Статистическая обработка данных.....	45
ГЛАВА 3. Клинические, гормональные и поведенческие характеристики женщин с ожирением	47
3.1. Клинические характеристики основной группы женщин с ожирением...	47
3.2. Содержание адипокинов, серотонина, эндотелина-1 у женщин.....	
с ожирением.....	53
3.3. Нарушение пищевого поведения и психо – эмоциональный статус женщин с ожирением.....	61
ГЛАВА 4. Влияние комплексной терапии с применением сибутрамина на клинические, гормональные, психо-эмоциональные характеристики женщин с ожирением	76
4.1. Изменение клинических и гормональных параметров.....	76
4.2. Влияние психо-эмоционального статуса и нарушения пищевого поведения на изменение веса.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	97
ВЫВОДЫ.....	106

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 1Л, 2Л, 3Л – подгруппы с различным эффектом лечения
1С, 2С, 3С – подгруппы с различным уровнем серотонина
АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИА – индекс атерогенности
ИМТ – индекс массы тела
Л/А – лептин/адипонектин
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛТ – личностная тревожность
МС – метаболический синдром
МЗО – метаболически здоровое ожирение
МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза
ОБ – окружность бедер
ОМО – метаболически осложненное ожирение
ОТ – окружность талии
ПП – пищевое поведение
РТ – реактивная тревожность
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно – сосудистые заболевания
СТГ- соматотропный гормон
ТГ – триглицериды
ТТГ – тиреотропный гормон
ХС – холестерин
PROCAM- Prospective Cardiovascular Munster Study

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире 2,1 миллиарда человек имеют избыточную массу тела и ожирение [8, 25, 202]. Ожирение связано с множеством нарушений метаболизма, включая гиперинсулинемию и нарушение обмена глюкозы, а также атеросклерозом и артериальной гипертензией, онкологическими заболеваниями, что естественно, отражается на прогнозе и продолжительности жизни этих лиц [12, 40, 66, 188]. Ожирение увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, а снижение массы тела всего на 5% от исходной, благоприятно в отношении уровня холестерина, гликемии, артериального давления [65, 70]. При оценке степени сосудистого риска используются шкалы, такие как SCORE и PROCAM, а также биохимические маркеры: адипонектин, эндотелин-1, лептин, инсулин и другие, отражающие активность сосудистого воспаления, эндотелиальную дисфункцию, инсулинрезистентность [76, 77, 81, 93, 211].

Установлено, что ряд больных с ожирением в течение длительного времени имеют стабильные показатели артериального давления, углеводного обмена, липидного обмена без прогрессирования. В 1982 году был предложен термин «метаболически здоровое ожирение», и к настоящему времени накоплено достаточное количество работ, подтверждающих возможность существования данного состояния [135, 146, 204]. В настоящее время отсутствует единый стандарт определения «здорового» ожирения, что объясняет вариабельность данного фенотипа от 7 до 51% [135, 204]. Его могут обозначать как метаболически нормальное ожирение, неосложненное ожирение, метаболически доброкачественное ожирение, инсулинчувствительное ожирение или ожирение без факторов сердечно-сосудистого риска. Мнение ряда исследователей, что здоровое ожирение имеет благоприятный прогноз в отношении развития сердечно-сосудистых катастроф, явилось причиной дискуссии о необходимости снижения веса при данном фенотипе.

Ожирение признано мультифакториально обусловленным заболеванием, связанным с рядом генетических, поведенческих, внешнесредовых, неврологических и гормональных факторов, приводящих к нарушениям пищевого поведения, нарушениям всех видов метаболизма и энергетическому дисбалансу. Основная роль в развитии и поддержании ожирения отводится адипокинам, оказывающих локальное и системное влияние, и играющих разностороннюю роль в регуляции жирового метаболизма. В гомеостазе жировой ткани важную роль играют такие медиаторы энергетического обмена, как лептин, грелин, адипонектин [16, 18, 23, 50, 134]. В регуляции массы тела задействовано множество эффекторных систем (моноаминов, нейропептидов, опиоидов и др), тесно взаимодействующих между собой, как на центральном, так и на периферическом уровнях. Одной из таких важнейших систем является серотонинергическая, а серотонин может иметь значение в развитии ожирения [37, 139].

Известно, что избыточная масса тела и ожирение сопровождаются нарушением пищевого поведения и часто стимулом к приему пищи является не голод, а эмоциональный дискомфорт – человек ест не потому, что голоден, а потому что неспокоен, раздражителен, тревожен, подавлен. Установлено, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые используются для лечения депрессии, могут нивелировать ее проявления и влиять на пищевое поведение [20, 137]. Теория нарушения обмена серотонина является сегодня ведущей в объяснении патологии пищевого поведения, эффективности антидепрессантов в снижении массы тела и разработки новых лекарственных препаратов на этой основе [21, 136]. В Российской Федерации в комплексной терапии ожирения применяется сибутрамин (Редуксин® в комплексе с микрокристаллической целлюлозой) [89].

Таким образом, темпы распространения ожирения сопоставимы с эпидемией, патогенез ожирения многофакторен, эффективность

современных методов лечения остается недостаточной. С появлением фенотипа «здорового ожирения» усилился интерес исследователей к изучению гетерогенности ожирения, а также дифференцированного подхода к лечению.

Степень разработанности темы исследования

Ожирение представляет собой заболевание, связанное с множеством факторов приводящих к нарушениям пищевого поведения, нарушениям всех видов метаболизма и энергетическому дисбалансу [62].

В последнее время широко обсуждается термин и фенотип «метаболически здоровое ожирение». Представление о метаболически здоровом ожирении еще не оформилось в официальную доктрину, и по имеющимся данным различных авторов, частота выявления подобной группы варьирует в широких пределах от 7-50% [168, 178].

Выделение метаболически здорового ожирения в самостоятельный фенотип обострил проблему «парадокса» ожирения и тактики ведения таких пациентов, что требует дальнейшего изучения для принятия адекватного решения этих вопросов.

Неудача в лечении ожирения во многом связана с нарушением пищевого поведения, когда больные едят не только из-за чувства голода, но и из-за ощущения эмоционального дискомфорта. Значимая роль в контроле аппетита и регуляции потребления пищи отводится серотонинергической системе мозга и активно изучается в эксперименте [59]. Нейробиология ожирения становится быстро развивающейся областью исследований, незаменимой для понимания патогенеза заболевания. Применение препарата сибутрамин, являющегося селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели, способствует увеличению чувства насыщения и уменьшению объема принимаемой пищи и, таким образом, уменьшения жировой ткани. Безопасность и эффективность препарата редуксин® изучена в ходе исследования Примавера на российской популяции [89]. Окончательно не разработан модуль пациента, эффективно

отвечающего на комплексную терапию ожирения, с включением сибутрамина.

На сегодняшний день отсутствуют данные о содержании серотонина при ожирении, его динамики при снижении веса, а также его взаимоотношение с биологически активными веществами, определяющими энергообмен и психо-эмоциональным фоном.

Не установлена связь антропометрических данных при осложненном ожирении и метаболически неосложненной его форме с маркерами кардиоваскулярного риска, уровнем «пищевых» гормонов, психо-эмоциональным статусом. Остается спорным вопрос о лечении метаболически здорового ожирения [186, 196, 204].

Цель исследования

Сравнить клиничко – лабораторные и психо – эмоциональные характеристики женщин с различными формами ожирения и оценить эффективность комплексного лечения с применением сибутрамина.

Задачи исследования

1. Оценить метаболическую активность жировой ткани и кардиоваскулярный риск у женщин с различными формами ожирения.
2. Установить взаимосвязь клинических, психо – эмоциональных и метаболических характеристик с уровнем серотонина при различных формах ожирения у женщин.
3. Оценить клиничко - лабораторную эффективность комплексной терапии ожирения с включением сибутрамина.
4. Определить клиничко – метаболический модуль женщин, эффективно снижающих вес, при комплексной терапии ожирения.

Научная новизна

На основании комплексного исследования уточнено состояние здоровья женщин с различными формами ожирения, детализирована взаимосвязь антропометрических и психо – эмоциональных характеристик с

показателями метаболической активности жировой ткани и маркерами кардиоваскулярного риска.

Впервые изучено содержание серотонина крови у женщин с ожирением. Определено его значение для различных форм заболевания и динамика при снижении массы тела. Уровень серотонина крови у женщин с ожирением превышает нормальные значения и не коррелирует со степенью депрессии.

Установлены ассоциации степени ожирения у женщин с уровнем лептина, грелина, серотонина, эндотелина-1, индексом лептин/ адипонектин и низким содержанием адипонектина. Женщины с метаболически осложненным ожирением отличаются крайне высокими уровнями серотонина и грелина. Определены корреляционные отношения биологически активных веществ жировой ткани между собой и с содержанием серотонина. Выявлено нарушение физиологической взаимосвязи уровня лептина и грелина.

Установлено, что женщины с метаболически здоровым ожирением не отличаются по кардиоваскулярному риску от метаболически осложненного состояния, уменьшение у них массы тела приводит к значимому улучшению содержания лептина, эндотелина-1, адипонектина, индекса лептин/ адипонектин.

Женщины с ожирением характеризуются большой частотой депрессивных расстройств, выраженность тревожных проявлений значительно выше при метаболически осложненном ожирении. Ограничительный тип пищевого поведения соответствует клинически выраженной депрессии и клинической тревоге.

Комплексная терапия ожирения с применением сибутрамина привела к достоверному снижению массы тела, что сопровождалось уменьшением уровня лептина, грелина, эндотелина-1, индекса лептин/адипонектин, повышением адипонектина и улучшением психо - эмоционального состояния. У женщин, снизивших массу тела менее, чем на 10% за 6 месяцев лечения, отсутствует динамика в гормональных показателях.

Эффективность лечения в 4 раза выше в группе метаболически здорового ожирения и значительно лучше при относительно низком уровне серотонина с его последующем увеличением.

Исследование поддержано ГРАНТОМ РФФИ 14-04-96-027

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены различия в содержании грелина и серотонина у женщин с различными формами ожирения, которые имеют значение для снижения массы тела.

Женщины, с метаболически здоровым ожирением, имеют равный кардиоваскулярный риск с метаболически осложненным состоянием.

Установлена хорошая эффективность комплексной терапии с применением сибутрамина по снижению веса у женщин с различными формами ожирения. Наибольшего успеха достигают женщины с метаболически здоровым ожирением.

Подтверждена необходимость снижения массы тела у женщин с метаболически здоровым ожирением, за счет уменьшения факторов, определяющих высокий риск кардиоваскулярных событий.

Определена необходимость снижения массы тела более чем на 10% у женщин с ожирением, так как меньший процент снижения веса не связан с уменьшением маркеров кардиоваскулярных событий, что требует либо продолжения терапии, либо изменения лечебного комплекса

Установлено значение уровня серотонина крови для прогноза эффективности снижения массы тела при комплексной терапии с применением сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой. Уровень серотонина крови не коррелирует со степенью депрессии.

Методология и методы исследования

При выполнении работы использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – пациентки с ожирением. Предмет исследования – оценка

эффективности комплексного терапевтического лечения женщин с различными формами ожирения.

Положения, выносимые на защиту

1.Метаболическая активность жировой ткани не зависит от обменных нарушений у женщин с ожирением.

2.Содержание серотонина повышено у лиц с ожирением и ассоциировано с клиническими, гормональными и психо - эмоциональными показателями.

3.Метаболический фенотип ожирения определяет эффективность комплексного лечения с применением сибутрамина у женщин.

Личный вклад автора в исследование

Основной вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, клиническом обследовании и наблюдении за больными. Обследование и наблюдение за больными проводилось лично в ООО «Клиника эндокринологии и диабета» г. Перми, там же проводились занятия в «Школе для пациентов с избыточным весом». Процесс забора и приготовления образцов плазмы, осуществлялся автором самостоятельно.

Самостоятельно выполнена статистическая обработка результатов, подготовка публикаций по теме диссертации.

Реализация результатов исследования

Основные положения работы внедрены в практическую деятельность ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница № 7», ООО «Клиника эндокринологии и диабета» г. Перми и в учебный процесс кафедр внутренних болезней и поликлинической терапии, эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

Апробация результатов

Материалы диссертации доложены и обсуждены на I, II, V научно – практических конференциях эндокринологов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2011, 2012, 2015 гг.), международной медицинской

научной конференции молодых ученых (Архангельск, 2011 г.), VI всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013г), отчете Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы мониторинга безопасности применения препарата редуксин (сIBUTРАМИН +МКЦ)-«Весна» (Москва, 2013г), II всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ (Москва, 2014г), на краевых эндокринологических научно – практических конференциях (Пермь 2011, 2012, 2013, 2014гг.). На заседании кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ПГМУ имени академика Е.А.Вагнера Минздравсоцразвития России (Пермь, 2016 г), совместном заседании терапевтических кафедр ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них пять в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации темы 115030310059.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, решенным задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Объем и структура работы

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 131 машинописных страниц и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 219 наименования работ, в том числе отечественных 122 и зарубежных 97. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 20 рисунками и 2 клиническими наблюдениями.

ГЛАВА 1. ОЖИРЕНИЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология и классификация ожирения

Ожирение является одним из распространенных хронических заболеваний современного общества, являющемся серьезной медико – социальной проблемой [78, 86, 99]. Четверть населения экономически развитых стран мира имеет массу тела, превышающую норму, а число людей с избыточной массой тела увеличивается на 10% каждые 10 лет [104, 165, 194]. По данным ВОЗ 30 % жителей планеты имеют избыточный вес, в России избыточная масса тела и ожирение встречаются у 47% мужчин и 52% женщин [1, 84, 88].

На сегодняшний день ожирение представляет собой «болезнь цивилизации» и является причиной инвалидизации и смертности людей зрелого возраста. Особую опасность представляет собой центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области, и является главным фактором риска развития сахарного диабета 2 типа, сердечно – сосудистых заболеваний и ассоциированных с ними коморбидных состояний [13, 27, 131, 191]. Избыточный вес и ожирение причастны и к поражению костно – мышечной системы, включая развитие остеоартроза, воспалительных заболеваний суставов, болей в нижней части спины, что усугубляет снижение физической активности [14, 28, 187].

Несмотря на широкую распространенность ожирения и вклад ожирения в патогенез грозных сопутствующих заболеваний, единая патогенетическая классификация ожирения к настоящему времени не принята.

В отечественной практике широко используется классификация массы тела по ИМТ (ВОЗ, 1997г), который рассчитывается делением показателя массы тела в килограммах на показатель роста человека, выраженный в метрах и возведенный в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$). Идеальное значение составляет 18,5-24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$. Ожирению предшествует состояние, обозначаемое как избыточная

масса тела с диапазоном ИМТ от 25 до 29,9 кг/м², при ИМТ более 30,0 кг/м² устанавливается диагноз ожирения. В тех случаях, когда мускулатура у человека избыточно развита или атрофирована, ИМТ не вполне точно отражает содержание жира в организме. Нормальное содержание жировой ткани у мужчин составляет 15-20% массы тела, у женщин 25-30% [39, 189].

Принципиальное значение имеет не только факт наличия ожирения и его степени, но и характер распределения жира. Выделяют, так называемое, гиноидное (женский тип, форма груши) и андроидное, или висцеральное (мужской тип, форма яблока) ожирение. Для оценки типа отложения жира используются определение окружности талии (ОТ), а также соотношении ОТ и бедер (ОТ/ОБ). За норму принимается значение ОТ у женщин не более 80 см, у мужчин – до 94 см. Увеличение показателей свидетельствует о наличии избытка жира в абдоминальной области и позволяет определить риск развития осложнений. Ожирение расценивается как абдоминальное при соотношении ОТ/ОБ выше 0,85 у женщин и свыше 1,0 у мужчин [4].

По характеру течения ожирения может быть стабильным, прогрессирующим и резидуальным (остаточные явления после стойкого снижения веса). Различают общее и местное (локальные липогипертрофии) ожирение.

В настоящее время все большую популярность среди исследователей получает классификация ожирения, предложенная Американской Ассоциацией Клинических Эндокринологов (ААСЕ) и Американской Коллегией Эндокринологов (АСЕ), которая помимо ИМТ, учитывает его осложнения. Новая классификация была представлена в 2014 году на 23-м международном научном конгрессе ААСЕ [92]. Проект классификации включает сочетание стадии ожирения и его осложнений. Предложено 5 категорий: 1. Нормальный вес (ИМТ <25 кг/м²), 2. Избыточный вес (ИМТ 25-29,9 кг/м², без осложнений ожирения), 3. Ожирение стадия 0 (ИМТ 30 кг/м² или выше без осложнений ожирения), 4. Ожирение стадия 1 (ИМТ 25 кг/м² или выше и наличие 1 или более осложнений ожирения, легкой и умеренной

степени), 5. Ожирение стадия 2 (ИМТ 25 кг/м^2 или выше и наличие одного или более тяжелых осложнений). Осложнения ожирения включают следующие: метаболический синдром, преддиабет, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников, синдром ночного апноэ, остеоартрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инвалидность/неспособность передвигаться.

Преимуществом данной классификации является ограничение использования ИМТ для оценки рисков и увеличивает значимость наличия осложнений у пациента, страдающего ожирением. В целом в настоящее время используется около 30 дефиниций МЗО [149, 159, 186]. Данный фенотип характеризуется более благоприятным профилем воспаления в жировой ткани, меньшим объемом висцерального депо, менее выраженной инфильтрацией макрофагами, меньшим размером адипоцитов. Концепция МЗО появилась сравнительно недавно, но в ее современном виде сформировалась лишь в последние 5 лет, хотя механизмы, предопределяющие этот фенотип окончательно не определены. Опубликовано не мало работ, свидетельствующих, что МЗО является изменчивым состоянием, и постепенно риски возникновения сахарного диабета 2 типа, сердечно – сосудистой патологии и перехода в категорию осложненного ожирения, возрастают у половины людей, отнесенных к МЗО [125, 146, 196]. Распространенность МЗО у женщин выше, чем у мужчин. Основой для постановки диагноза МЗО, в большинстве исследований служит наличие не более одного маркера МС. В других исследованиях основой для постановки данного диагноза является нормальная чувствительность тканей к инсулину [204]. Используются различные классификации для выделения фенотипа МЗО: Aguilar-Salinas С.А. и его коллеги предлагают использовать следующие критерии: САД < 140 и ДАД < 90 мм рт. ст. или отсутствие гипотензивной терапии, ЛПВП $\geq 1,04$ ммоль/л, глюкоза плазмы натощак < 7 ммоль/л и отсутствие сахароснижающей терапии [125]. Karelis A.D.

включает в данное понятие 4 и более из следующих показателей: НОМА $\leq 1,95$, уровень ТГ $\leq 1,7$ ммоль/л, ЛПВП $\geq 1,3$ ммоль/л, ЛПНП $\leq 2,6$ ммоль/л, общий холестерин $\geq 5,2$ ммоль/л – и отсутствие гиполипидемической терапии [159], NCEP АТР III менее 3 из перечисленных критериев: ОТ >102 см у мужчин и ОТ >88 см у женщин, АД САД >130 и ДАД >85 мм.рт.ст, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л у мужчин $< 1,29$ у женщин ммоль/л, глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л [149]. Стратегия в отношении МЗО и необходимости изменения образа жизни не определена. Также остается открытым вопрос о необходимости назначения медикаментозной терапии при данной форме ожирения.

1.2. Основные факторы, влияющие на развитие и поддержание ожирения

В развитии ожирения одновременно играют роль как генетические, так и экзогенные факторы. Ожирение развивается за счет превышения энергопотребления над энергозатратами, выраженной жировой направленности питания на фоне недостаточного потребления пищевых волокон, витаминов, недостаточности некоторых минеральных веществ [105, 107, 206]. К нарушениям питания, приводящим к ожирению, относят избыточную калорийность пищи с преобладанием жиров и углеводов, хаотичный режим питания. Значительную роль играет так называемая «вестернизация» питания, отход от традиционного для данного народа режима питания, так за последние 20 лет средняя порция еды в ресторанах США увеличилась вдвое [4, 102].

Под пищевым поведением понимают совокупность форм поведения человека, включающих режим, скорость приема пищи, предпочтительность некоторых видов продуктов, побудительные причины и поводы к приему пищи, субъективное отношение к процессу питания [29, 34]. Адекватным пищевым поведением считается такое, при котором потребление пищевых веществ по составу, количеству, способу употребления и приготовления

соответствует пищевой потребности в питательных веществах и энергии [34, 46, 207, 215]. Нарушение пищевого поведения при ожирении имеет сходство с алкоголизмом и наркоманией. Пациенты часто используют избыточный прием пищи как способ ухода от реальности и нормализации эмоционального состояния, что со временем приобретает форму алиментарно – конституционального ожирения. Переедание можно рассматривать как часть психоэмоциональной адаптации [43, 46, 192]. Психоэмоциональная нестабильность, депрессия, недостаточная мотивация и низкая комплаентность являются ведущими причинами невозможности нормализации пищевого поведения и неэффективности терапии ожирения [44, 170]. Нарушения пищевого поведения считаются одним из доминирующих факторов в становлении и развитии избыточной массы тела и ожирения [47, 69]. Существуют различные классификации расстройств пищевого поведения. Наиболее распространенной практикой является определение ограничительного, эмоциогенного или экстернального типа нарушения ПП при помощи голландского опросника DEBQ [214].

Снижение физической активности, является одной из главных причин ожирения. В большинстве научных работ высказывается мнение, что малоподвижный образ жизни способствует прибавке массы тела, развитию АГ, дислипидемии, инсулинорезистентности и, таким образом, увеличивает риск развития МС, а также является независимым фактором риска смертности от сердечно – сосудистых заболеваний [24, 141, 165, 169]. Распространенность гиподинамии в развитых странах увеличивается с каждым годом. Уровень физической активности является модифицируемым фактором риска не только сердечно – сосудистых, но и широкого спектра других хронических заболеваний, включая сахарный диабет, злокачественные опухоли, ожирение, АГ и некоторые заболевания костей и суставов, а также депрессию [42, 45, 140, 167, 174].

Ожирение является значимым фактором риска развития эндотелиальной дисфункции и сердечно - сосудистых заболеваний. Эндотелий сосудистой

стенки является первым слоем клеток, своего рода препятствием, который сталкивается с неблагоприятным влиянием гемодинамических и метаболических нарушений. Все известные факторы развития атеросклероза, которые сконцентрированы у больных с ожирением, оказывают неблагоприятное воздействие на эндотелий, вызывая его дисфункцию. Ведущее биологически активное вещество, вырабатываемое эндотелием, оксид азота является не только мощным вазодилататором, но тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки, предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, моноцитов, т.е. процессы атеросклероза и атероматоза, а дефицит оксида азота рассматривается как проатерогенный фактор [51, 111, 156]. При этом имеет значение не только уменьшение высвобождения оксида азота сосудистой стенкой, но и повышенная его деградация, повышенная активация эндотелина-1 или нарушение его утилизации [201]. Эндотелин-1 самый мощный вазоконстриктор кровяного русла, синтез которого усиливается при различных патологических процессах. Повышение уровня эндотелина-1 в плазме является маркером активности процесса деструкции. Было показано, что эндотелин-1 имеет прогностическое значение при нарушении сердечной деятельности, при инфаркте миокарда. Кроме того, эндотелин-1 является маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции. Определение уровня эндотелина-1 может иметь прогностическое и диагностическое значение при развитии ишемии и некроза. Поскольку эндотелин-1 действует преимущественно местно, естественно предположить, что повышение его образования и поступления в кровь может быть причиной возникновения и усугубления тяжести течения ишемической болезни сердца [195, 108, 109].

Сегодня активно изучается состояние гипоталамо – гипофизарной системы у больных с ожирением, но результаты исследований носят противоречивый характер [8, 9, 37, 113]. За последние 20 лет сделано много открытий в этой области, обнаружены и изучены гормоны, вырабатываемые жировой тканью, гормоны желудочно-кишечного тракта, и ряда

биологических веществ центрального и периферического путей регуляции энергетического баланса. Ключевая роль в регуляции массы тела принадлежит гипоталамусу и подкорковым ядрам, формирующих чувство голода [41, 135, 208]. Системы мозга, контролирующие потребление и расход энергии, подразделяются на анаболическую и катаболическую, каждая система включает в себя разные типы нейронов, способных контролировать как потребление энергии, так и ее расход. Эти нейроны высвобождают различные молекулы, включая нейропептид Y, агаутиподобный протеин, меланостимулирующий гормон, эндоканнабиоиды, кокаин – амфетамин – релизинг – гормон, тиреотропин – релизинг – гормон, серотонин и др [39, 154]. На активность данных систем влияют краткосрочные и долгосрочные сигналы, которые сообщают о состоянии и тратах энергии. В то время как лептин и инсулин называют долгосрочными сигналами, гормоны желудочно – кишечного тракта – глюкагон, холецистокинин и глюкагоноподобный пептид – 1 известны как краткосрочные сигналы, которые информируют о состоянии насыщения [55, 179].

Известно, что паравентрикулярное и вентромедиальное ядра медиального гипоталамуса вовлекаются в контроль энергетического баланса, а супрахиазмальное ядро участвует в контроле циркадного ритма приема пищи. Они являются местом синтеза и рецепции, различных как орексигенных, так и онорексигенных факторов, имеют афферентные и эфферентные связи, которым отдается ведущая роль в регуляции массы тела [71, 192].

Увеличение массы тела может быть обусловлено нарушением синтеза или продукции биологически активных субстратов, участвующих в регуляции пищевого поведения, первую очередь лептина и грелина [24, 132,143]. Грелин гормон, открытый в 1999г. группой японских ученых, секретируется клетками желудка, клетками островков Лангерганса, а также гипофизом, гипоталамусом, плацентой и опухолями желудка и поджелудочной железы, поначалу был идентифицирован как мощный стимулятор гормона роста [133, 143]. Усиление секреции гормона роста осуществляется с помощью прямого

воздействия на клетки аденогипофиза, так и через стимуляцию нейронов, продуцирующих соматолиберин [147, 158]. К настоящему времени установлено, что грелин сигнализирует о голодании, тем самым способствуя увеличению приема пищи и, соответственно, массы тела. Продукция грелина у человека резко возрастает перед приемом пищи, снижается после еды, т.е. увеличение уровня гормона в ответ на потерю веса приводит к повышенному потреблению пищи. Введение грелина экспериментальным животным сопровождается не только повышением аппетита, но и увеличением продолжительности приема пищи [193]. Рецепторы грелина найдены в нейронах дугообразного ядра и вентромедиального гипоталамуса. Грелин играет значительную роль в нервной системе, особенно в работе гиппокампа, и важен для познавательной адаптации при изменяющихся условиях среды и процесса еды [185, 209]. Примечательно, что при ожирении, в отличие от лиц с нормальным весом, уровень грелина после еды не снижается [175, 177, 217]. Возможно, в этом заключается причина того, что у больных с ожирением не возникает постпрандиального чувства сытости, и они соответственно употребляют повышенное количество пищи. Низкий уровень грелина рассматривается как фактор риска диабета второго типа и гипертензии [217]. Считается, что грелин взаимно дополняет гормон лептин, производимый в жировой ткани. В отличие от лептина, вырабатываемый в желудке гормон грелин, играет важную роль в стимулировании чувства голода и поддержании энергетического гомеостаза. Было предпринято исследование с целью выяснения роли пептидов в оси кишка – мозг, вовлекаемых в патогенез синдрома кахексии, и определения эффективности лечения анорексии/кахексии при раке [121]. В экспериментах была показана недостаточность грелина и резистентность к нему у крыс, страдающих раком. Антагонист рецепторов грелина (D-Lys³)-GRHP-6 усиливал анорексию и ускорял смерть таких крыс. Грелин ослаблял анорексию/кахексию за короткое время, но не способен был пролонгировать выживание у животных и пациентов, страдающих раком. Экспериментально обнаружено, что уровень

грелина в плазме крови снижается под влиянием CRF, а его антагонист α -helical CRF увеличивает потребление пищи у этих животных. Такой же эффект оказывает антагонист серотониновых – рецепторов, который снижает уровень гипоталамического CRF и уменьшает анорексию [217].

Многосторонние физиологические эффекты грелина делают его интересным для дальнейшего изучения.

Лептин гормон пептидной природы, был выделен в 1994 году Y.Zhang с соавторами [39]. Лептин является секретлируемым продуктом *ob*-гена, он продуцируется адипоцитами жировой клетчатки, а так же в плаценте и желудке. Его синтез кодируется информационной РНК гена ожирения *ob*, находящейся на хромосоме 7g31 [39,72]. Секреция лептина в адипоцитах носит импульсивный характер с циркадным ритмом, с максимальной концентрацией преимущественно в ранние утренние часы и минимальным уровнем с 15 до 17 часов [23]. Действие лептина основано на активации специфического лептинового рецептора, который представляет собой одиночный мембрано – связанный белок, гомологичный I-му классу цитокиновых рецепторов [79]. Рецепторы лептина обнаружены во многих органах, в том числе в головном мозге. Выделяют 2 изоформы рецепторов лептина: длинный рецептор, локализующийся в головном мозге, и короткий – во всех других органах. Длинный рецептор локализуется в центре насыщения – вентромедиальном ядре гипоталамуса, а также в дугообразном, дорсомедиальном и паравентрикулярном ядрах. Концентрация лептина в крови находится в прямой зависимости от количества жировой ткани в организме [5, 90]. Его концентрация в спинномозговой жидкости почти в 100 раз ниже, чем в плазме крови [115]. Уровень лептина зависит от пола, возраста, состояния развития организма, как в норме, так и при патологии. При ожирении уровень плазменного лептина значительно повышается, причем у женщин гораздо выше, чем у мужчин [3, 144, 150]. Половой диморфизм однозначно определяет повышенное содержание жировых клеток в организме

женщины. Печальным доказательством этого является целлюлит большинства женщин с нарушениями гормональной регуляции.

Согласно последним данным, лептин продуцируется так же в головном мозге, преимущественно в гипоталамусе и гиппокампе, но пока не ясно, чем лептин из жировой ткани отличается от лептина из нейроцитов [98]. Необходимо отметить, что гипоталамус является важнейшим регулятором пищевого поведения, стимулируя центр насыщения и тормозя центр голода в гипоталамусе [69, 112]. Повышение уровня лептина обеспечивает наступление чувства насыщения во время еды, увеличивает термогенез и скорость обменных процессов, повышает глюконеогенез в печени, повышает утилизацию глюкозы тканями. Он обладает рядом эффектов на сердечно – сосудистую систему: влияет на синтез оксида азота эндотелием, способствует накоплению реактивного кислорода, регулирует синтез эндотелина-1 в эндотелии, усиливает ангиогенез и кальцификацию клеток сосудистой стенки, потенцирует агрегацию тромбоцитов и стабилизирует образование тромба [23, 54, 163]. Также он оказывает влияние на формирование кости, фертильность, артериальное давление, регулирует функцию иммунной системы [151]. Несмотря на то, что у лиц с ожирением, как правило, уровень лептина высок, он не оказывает свойственных ему эффектов в силу развития лептинрезистентности [163, 198].

Лептинрезистентность поддерживает гиперинсулинемию и инсулинорезистентность, что способствует снижению толерантности к глюкозе, дальнейшему развитию сахарного диабета. Молекулярные аспекты устойчивости к лептину – одна из основных задач, решение которой приведет к управлению энергетическим балансом у людей с ожирением [6,132].

Антагонистом лептина является адипонектин, который синтезируется и секретируется исключительно жировой тканью [81, 138]. Адипонектин был описан 4 независимыми исследовательскими группами в 1995 – 1996 годах в жировых клетках мышей и человека [2,52]. В кровотоке адипонектин циркулирует как минимум в виде трех изоформ – тримера, гексамера и

высокомолекулярной (400 – 600 kDa) изоформы [134]. В плазме крови адипонектин преобладает над другими продуктами жировой ткани, его концентрация составляет 0,01% общего пула белков плазмы [152]. У женщин в норме средний уровень адипонектина на 50% выше, чем у мужчин. Такое различие, по мнению S.T.Page, связано с тестостероном, который угнетает секрецию цитокина кА *in vitro*, так и *in vivo* [182]. В настоящее время известно два рецептора адипонектина: AdipoR1 и AdipoR2. AdipoR1 экспрессирован преимущественно в скелетных мышцах, функционирует как высокоафинный рецептор для глобулярного адипонектина и как низкоафинный для высокомолекулярной изоформы протеина. Считается, что биологические эффекты адипонектина зависят в равной степени от его концентрации в крови, соотношения изоформ и специфичности экспрессии рецепторов [181, 183]. Секреция адипонектина в наибольшей степени определяется количеством жировой ткани и существенно снижена при ожирении, его уровень обратно коррелирует с индексом массы тела. В 2003 году с помощью методов компьютерной и магнитно-резонансной томографии показали, что уровень адипонектина определяется в основном висцеральным жиром [162, 218]. Секреция данного адипокина мало зависит от возраста, не меняется в зависимости от однократного или кратковременного голодания, также не выявлены циркадные колебания. Адипонектин – один из немногих адипокинов с положительным влиянием на метаболизм и патологические изменения сосудов, продукция которого снижена при ожирении, что приводит к развитию инсулинорезистентности и сахарному диабету 2 типа [44, 157, 162]. Адипонектин обладает противовоспалительным действием. Он уменьшает сосудистое воспаление, тормозит клеточные проатеросклеротические феномены (адгезию моноцитов к эндотелию, трансформацию макрофагов в пенистые клетки, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток), подавляет экспрессию молекул адгезии: ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии), VCAM-1 (молекула адгезии сосудистых клеток), E-селектина, способных вызывать воспалительные изменения эндотелия; снижает

продукцию цитокинов макрофагами, оказывая протективное действие в отношении развития атеросклероза [216, 219]. Он обладает антигипертензивным, антиатерогенным, гипогликемизирующим, антидиабетическим, противоопухолевым действием. В ряде исследований показано, что при дефиците адипонектина усиливается инсулинорезистентность, нарушается эндотелий – зависимая вазодилатация, развивается ишемическая неоваскуляризация и диастолическая дисфункция левого желудочка [18, 203]. Его уровень в плазме крови обратно пропорционален массе жировой ткани, индексу «окружность талии/окружность бедер», индексу атерогенности [18, 32]. Предполагается, что при ожирении, наряду с инсулинрезистентностью, развивается резистентность к адипонектину, что может создавать сложности в лечении ожирения и обуславливать неэффективность лечения [16, 60, 197].

Важную роль в формировании нормального энергетического гомеостаза играет серотонин. Экспериментальные данные и клинические исследования свидетельствуют об участии серотонина в патогенезе ожирения [9]. Серотонин не поникает через гематоэнцефалический барьер, является сильным стимулятором гладкой мускулатуры и важным регулятором кишечной моторики [37]. Данный моноамин, регулирует периферический симпатический термогенез [37], что позволяет предположить возможность участия серотонина в регуляции расхода энергии у больных с ожирением. В регуляции множества поведенческих и физиологических процессов участвует сигнальная молекула серотонина. Относительно центральных эффектов серотонина в контроле пищевого поведения известно, что серотонинергическая система мозга играет важную роль в контроле аппетита и регуляции потребления пищи.

Существует два основных механизма стимуляции синтеза серотонина, приводящих к субъективному ощущению сытости: поступление с белковой пищей незаменимой аминокислоты триптофана, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови и стимуляции синтеза серотонина из триптофана в ЦНС и поступление глюкозы с углеводной пищей, стимуляции

выброса инсулина в кровь из островков Лангерганса поджелудочной железы. Инсулин стимулирует катаболизм белка в тканях, что приводит к повышению триптофана крови и стимуляции синтеза серотонина. Кроме того, ощущение насыщения возникает только в ответ на прием белковой и углеводной пищи, но не жирной пищи. Между тем жирная пища требует меньших энергетических затрат для своего усвоения, поэтому многие больные в силу перечисленных причин могут субъективно стремиться к употреблению жирной пищи в больших количествах. Серотонин является одной из центральных молекул, осуществляющих регуляцию питания; в свою очередь он находится под контролем инсулина, лептина и других гормонов, регулирующих прием пищи и определяющих массу тела [58, 59]. Вероятно одной из метаболических ролей серотонинергических нейронов является трансляция сигналов лептина нейронами гонадолиберина [68, 110]. Серотонин является медиатором действия лептина. Активация лептиновых рецепторов повышает возбудимость серотонинергических нейронов ствола мозга, которые, по-видимому, являются непосредственными мишенями действия лептина [37]. Лептин и серотонин оказывают сходное влияние на насыщение, блокируя действие нейропептида Y [153]. Предшественник серотонина 5-гидрокситриптофан индуцирует дозозависимое повышение уровня лептина в крови мыши [142]; напротив, блокатор обратного захвата серотонина флуоксетин снижал содержание лептина у тучных крыс линии Zucker [48, 142]. У генетически интактных мышей лептин дозозависимо повышал уровень и метаболизм серотонина, то есть, активировал серотонинергические нейроны [19]. Согласно этой модели, серотонин оказывает свой эффект на аппетит на старте естественного цикла, когда предпочтительны углеводы. Результаты клинических исследований подтверждают предложенную модель участия серотонина в нарушении пищевого поведения и веса тела [166].

Потребление пищи и энергетический баланс – функции, регулируемые серотонином мозга. Недавние исследования показали взаимодействие серотонина с лептином, который ингибирует синтез серотонина и его

выделение из нейронов ствола мозга [59, 135]. Высокие уровни рецепторов лептина были выявлены в аркуатном ядре гипоталамуса, дорсомедиальном и вентромедиальном гипоталамусе, включая те популяции нейронов, которые экспрессируют и серотонинергические рецепторы. В то же время, не было обнаружено острого стимулирующего эффекта центрального лептина на выделение серотонина в латеральном гипоталамусе, а предварительное введение лептина не способно было изменить этот паттерн. Это указывает, что лептин действует на компоненты серотонинергической системы, вероятно, не прямо, а опосредованно [136]. Лептин посредством высвобождения серотонина или непосредственно активирует паравентрикулярное и вентрикулярное ядра гипоталамуса [139].

Паравентрикулярное, вентромедиальное, ядра медиального гипоталамуса, супрахиазматическое ядра гипоталамуса получают богатую серотонинергическую иннервацию, а их стимуляция экзогенным серотонином или препаратами, способствующими выделению эндогенного серотонина, оказывает ингибирующее влияние, прежде всего на потребление углеводов у животных, имеющих свободный доступ к пище, включая механизм насыщения в конце ее поглощения. Серотонин, являясь нейротрансмиттером, участвует в регуляции сосудистого тонуса, что опосредовано серотониновыми рецепторами [37], которые имеются в клетках эндотелия. Таким образом, участие серотонина в деятельности ЦНС многообразно. Это обусловлено, прежде всего, тем, что оно сопровождается изменениями метаболизма в сторону снижения потребления мозгом глюкозы, поглощения кислорода, лактатов и неорганических фосфатов, а также нарушением соотношения натрия и калия [96, 97, 117].

В настоящее время известно 15 видов серотониновых рецепторов [19]. Подтип 5HT_{1A} рецепторов широко распространен в ЦНС, в особенности в гиппокампе, перегородке, миндалинах, в структурах, входящих в лимбическую систему. Все эти структуры мозга участвуют в формировании настроения человека. Проведенные эксперименты выявили, что содержание

серотонина в крови лабильно, отличается высокой скоростью кругооборота молекул, быстротой реагирования на введение агентов, влияющих на его метаболизм [37, 48].

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в понимании роли серотонина в регуляции энергии и гомеостаза глюкозы, многие вопросы требуют дальнейшего уточнения.

Кроме того, исследования показали, что грелин повышает секрецию гормона роста и оказывает оборонительный эффект против депрессивно подобных симптомов, а также влияет на сон у животных и человека – функции, к регуляции которых серотонин имеет прямое отношение. Оказалось, что эти эффекты могут быть опосредованы нейронами дорсального ядра шва, экспрессирующими грелиновые рецепторы, о чем свидетельствует опыты, проведение *in vitro*, в которых было выявлено постсинаптическое деполяризующее действие грелина на серотонинергические нейроны дорсального ядра шва [59].

Известно, что важную роль в опосредовании сигналов энергетического баланса играет группа расположенных в аркуатном ядре вентромедиального гипоталамуса нейронов, экспрессирующих проопиомеланокортин (ПОМК). Разрушение этих нейронов, локализованных в непосредственной близости к медиальной эминенции, высоковазкуляризированной области мозга с проницаемым ГЭБ, драматически увеличивает переедание и рост веса тела.

1.3. Лечение ожирения

Ожирение – это фактор риска ССЗ, борьба с ним является наиболее важной целью в профилактике сердечно – сосудистых заболеваний. Начальной целью терапии ожирения является снижение массы тела на 5- 10% от исходного веса [36, 57]. Во многих исследованиях было показано, что клинически значимое снижение массы тела сопровождается снижением инсулинорезистентности, улучшением показателей углеводного обмена, липидного спектра, положительными изменениями в системе гемостаза,

снижением артериального давления [61, 71]. При похудении на 10% и более риск развития сердечно - сосудистой патологии снижается на 9%, сахарного диабета на 44%, смертность от онкологических заболеваний, ассоциированных с ожирением на 40%, общая смертность на 20% [130].

Для достижения оптимальных результатов лечения ожирения при назначении терапевтических программ необходимо учитывать типологию нарушений пищевого поведения, эмоционально-личностных и психо - вегетативных расстройств у пациентов.

Переход к рациональному образу питания это трудная задача, так как убедить пациента в необходимости изменить любимые привычки можно только при высококвалифицированном психологическом влиянии. Исследования показывают, что достаточно эффективными средствами в снижении массы тела оказались ограничение питания, физические упражнения, ограничение жирной пищи и переход на низкокалорийное питание [75, 91]. Лечебные мероприятия включают в себя не только снижение объема (потребляемой) пищи, но и разработку индивидуальных рационов, а также обязательное соблюдение здорового образа жизни.

Увеличение физической активности как метод воздействия, при правильном подборе интенсивности и вида нагрузки, практически не имеет противопоказаний или побочных эффектов. Как мужчины, так и женщины, которые поддерживают высокий уровень физической активности или тренированности, имеют более низкую (на 25 – 30%) степень относительного риска смерти [85, 100]. У женщин среднего возраста с гиподинамией (занимающихся физическими упражнениями в общей сложности менее 1 часа в неделю) по сравнению с физически активными женщинами наблюдается более высокий риск смертности от всех причин (на 52%), от сердечно – сосудистых заболеваний (на 50%), а также более высокий (на 29%) риск смертности, обусловленной наличием злокачественных новообразований [3, 35, 56].

Однако переход к рациональному питанию и увеличение физической нагрузки не всегда позволяет достичь желаемого результата у больных с ожирением. При неэффективности применяемых методик могут использоваться фармакологические препараты, снижающие массу тела [62, 85]. Наилучшие результаты дает комбинированная терапия лекарственных средств, рационального питания, поведенческой терапии и физической нагрузки [106, 122]. Список лекарственных препаратов для безопасного лечения ожирения на сегодняшний день ограничен. В современных рекомендациях указано только два лекарственных средства: препарат периферического действия – орлистат и центрального действия – сибутрамин.

Орлистат - препарат, не имеющий системного влияния, действуя ингибирующее на желудочно – кишечные липазы – ключевые ферменты, участвующие в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов [15, 39]. Он действует местно в просвете желудочно-кишечного тракта посредством ковалентного связывания с активными сериновыми остатками желудочных и панкреатических липаз. Орлистат представляет собой стабильное производное липостатина, который синтезируется микроорганизмом *Streptomyces toxytricini*. Он содержит N-формил-L-лейцин-эфирную боковую цепь и бета-лактоновое кольцо, которое очень важно для его антилипазной активности. Орлистат обладает высокой липофильностью и практически нерастворим в воде. Принятый с пищей, содержащей жиры, орлистат смешивается с каплями жира в желудке и блокирует активный центр молекул липаз, не позволяя ферментам расщеплять жиры. Нерасщепленные триглицериды не могут всосаться в кровь и выводятся с калом. Подавление активности желудочно-кишечных липаз приводит к тому, что около 30% триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты. Это способствует снижению массы тела. Орлистат особенно эффективен у пациентов, которые предпочитают жирную пищу [39].

Применение орлистата у пациентов с ожирением способствует снижению массы тела от 4,0 до 10 кг, а также уменьшению других факторов кардиокаскулярного риска уменьшению холестерина, висцерального жира, снижению АД [49, 82]. Побочными эффектами являются маслянистые выделения из прямой кишки, выделения газов с некоторым количеством отделяемого, императивные позывы на дефекацию, стеаторея, учащение дефекации, жидкий стул, метеоризм, боль или дискомфорт в животе, недержание кала, вздутие живота, поражение десен, поражение зубов [39].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина широко используются в лечении депрессии, сопровождаемой зачастую нарушением пищевого поведения [89, 116]. Сибутрамин – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Механизм действия сибутрамина заключается в избирательном ингибировании обратного захвата нейромедиаторов серотонина и норадреналина в синапсах нейронов центральной нервной системы, результатом чего являются более быстрое возникновение и пролонгирование чувства насыщения и, как следствие, уменьшение объема потребляемой пищи [62, 116]. Принципиально важным свойством сибутрамина является то, что он способствует более раннему наступлению чувства сытости. Человек избавляется от патологической привычки переедать, результатом чего является постепенное и устойчивое снижение массы тела. Под влиянием сибутрамина потребление пищи снижается примерно на 20% . Наряду с этим сибутрамин опосредованно влияет на уровень биогенных аминов в крови, которые активируют адренорецепторы жировой ткани и инициируют липолиз в адипоцитах, что сопровождается изменением содержания энергетических субстратов в крови. Сибутрамин за счет активации β_2 - и β_3 -адренорецепторов усиливает процессы термогенеза и увеличивает расход энергии в организме. Максимальные положительные результаты наблюдаются при длительном курсе терапии сибутрамином, в целом 3 из 5 пациентов, принимавших сибутрамин в течение 12 месяцев, достигают потери массы тела на 10,6-20,2% [62, 89, 116].

Побочные эффекты сибутрамина: сухость во рту, анорексия, инсомния, запор, изменения вкуса, потеря аппетита, головная боль, гриппоподобный синдром, астения, абдоминальная боль, боль в груди [39].

Редуксин[®] - российский дженерик препарата Meridia[®] (Reductil[®]). Комбинированный препарат на российском рынке: редуксин[®] в состав которого входит сибутрамин и микрокристаллическая целлюлоза [89]. Микрокристаллическая целлюлоза является энергосорбентом, обладает сорбционными свойствами и неспецифическим дезинтоксикационным действием. Связывает и выводит из организма различные микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности, токсины, экзогенной и эндогенной природы, аллергены, ксенобиотики, а также избыток некоторых продуктов обмена веществ и метаболитов, ответственных за развитие эндогенного токсикоза. Эффективность и безопасность редуксина изучались в ходе исследований на базе ведущих клинических центров, а также в процессе наблюдательной программы «Весна» с участием свыше 34 тысяч пациентов по всем регионам РФ [89]. С 2012-2015 года проводилась многоцентровая наблюдательная программа «ПримаВера». Основной целью, которой являлось оценить безопасность и эффективность препарата редуксин. В программе приняли участие более 100 000 человек с отсутствием противопоказаний к назначению данного препарата. Наилучшие показатели были зафиксированы у пациентов принимающих редуксин 12 месяцев со средним снижением массы тела на 20 кг. Эффективная терапия с нормализацией массы тела достигнута у 60% пациентов. По окончании данной программы получены следующие результаты: при длительном применении редуксина, показатели сердечно - сосудистой системы оставались стабильными, не происходит увеличение частоты сердечных сокращений, прием препарата до 12 месяцев не приводит к усугублению сердечно -сосудистых проблем.

В 2012 году FDA одобрило новый препарат для снижения массы тела лоркасерин, под торговой маркой Belviq [182]. В России лоркасерин

регистрации не имеет. Действие лоркасерина основано на том, что он блокирует позывы голода, позволяя пациентам чувствовать себя более сытыми от меньшего объема еды. Лоркасерин внутрь по 10 мг дважды в день применяется при лечении ожирения и поддержания веса тела только в составе комплексной терапии, предполагающей изменение образа жизни, включающего диетические ограничения и/или физическую нагрузку. Показан для пациентов без сопутствующих заболеваний — при ИМТ не менее 30 кг/м². Исследования, проведенные фармацевтической компанией Arena Pharmaceuticals, показали, что препарат лоркасерин может помочь тучным людям сбросить до 40% веса [182]. В ходе трех исследований, в которых приняли участие более 7500 человек, было установлено: средство приводило к снижению веса в 9 из каждых 10 случаев. В некоторых из них снижение веса было значительным. В среднем же препарат позволял за год сбросить 5,8% лишнего веса. Кроме того, у пациентов понижался уровень холестерина, кровяное давление, уменьшался объем талии.

Еще один препарат - Qnexa представляет собой два, известных в настоящее время лекарства: фентермин, действующий на подавление аппетита, и топирамат, противосудорожное средство, побочный эффект которого - потеря веса. Кроме того, Qnexa снижает давление крови и уровень холестерина, но есть данные о повышении частоты сердечных сокращений, риска развития пороков сердца [148].

Известно, что в ходе лечения ожирения отмечается снижение уровня лептина в сыворотке крови, как у женщин, так и мужчин с ожирением [5,172, 180]. Это предполагает, что восстановительная лептиновая терапия у таких пациентов может усиливать действие лечебных препаратов. Восстановительная лептиновая терапия хорошо зарекомендовала себя в случае морбидного ожирения у больных, гомозиготных по мутации гена лептина [164]. За 18 месяцев лечения пациенты получали препарат рекомбинантного лептина человека, индекс массы тела снизился с 51,2 до 26,9 кг/м². К сожалению, препараты пептидной структуры имеют короткий

период полураспада, что предусматривает многократное их использование для достижения максимального терапевтического эффекта. Другим важным негативным фактором, является их высокая иммуногенность [164].

Лираглутид одобрен FDA как инъекционный препарат для лечения морбидного и осложнённых форм ожирения в декабре 2014 года. Лираглутид показан для лечения ожирения как дополнительное к диете и физическим упражнениям средство для взрослых больных, имеющих ИМТ не менее 30 кг/м^2 — при отсутствии сопутствующих заболеваний или не менее 27 кг/м^2 , если имеется хотя бы одно сопутствующее заболевание, такое как гипертензия, диабет 2 типа или повышенный уровень холестерина [190]. Установлено, что взрослые пациенты, которые достигают, по меньшей мере 5% потери веса после 16 недель терапии лираглутидом в суточной дозе 3 мг, имеют заметно больше шансов на потерю веса более чем на 10% в течение 1 года, чем те, которые начинают с меньшего снижения веса. Поэтому тем пациентам, которые не смогли за 16 недель сбросить 5 % веса, рекомендуется прекратить приём лираглутидом.

Попытки использования оперативных методов лечения ожирения возникли в связи с возрастающим социальным значением проблемы ожирения и малой эффективностью консервативных методов [7]. Начало хирургического лечения ожирения относится к 1950 году, когда V.Henriksson из Швеции выполнил резекцию значительной части тонкой кишки у больного с ожирением [155]. В последующие 50 лет было предложено более 50 видов различных операций для лечения ожирения. Бариатрическая хирургия рассматривается как эффективный метод лечения морбидного ожирения [7, 120]. Хирургические методы лечения применяются у лиц с ИМТ более 40 кг/м^2 . Сегодня бариатрическая хирургия рассматривается не только как метод снижения веса, а как метаболическая хирургия. Доказано улучшение течения таких коморбидных состояний как: сахарный диабет, артериальная гипертония, заболевания суставов, позвоночника и других с ИМТ выше 30 кг/м^2 .

Таким образом, распространенность ожирения увеличивается при весьма скромных возможностях и результатах лечения. Не установлен модуль пациента, влияющий на эффективность лечения. Нет окончательного ответа на вопрос, правомочен ли фенотип «здоровое ожирение»? И если да, надо ли в таком случае снижать вес? Отсутствует полнота понимания значения серотонина в развитии ожирения и его лечения, при том, что основная группа анорексигенных препаратов влияют на серотонинергическую систему. Все вышеизложенное позволяет считать выбранную тему актуальной в научном и практическом аспектах.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общие сведения о больных

Открытое контролируемое сравнительное нерандомизированное исследование проводили у женщин с ожирением с 2009 по 2011гг. Набор в исследование проходил амбулаторно, в условиях ООО «Клиника эндокринологии и диабета» города Перми. Лабораторная диагностика осуществлялась на базе Пермской лицензированной лаборатории «МЕДЛАБ – экспресс» при непосредственной консультативной и технической помощи заведующей лабораторией, к.м.н. О.Ю.Ненашевой.

Критерии включения в исследование: фертильные женщины в возрасте от 18 до 53 лет, индекс массы тела (ИМТ) более 27 кг/м^2 , подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: органические причины ожирения, сердечная и дыхательная недостаточность, нарушения ритма сердца, инсульт, стенокардия, инфаркт миокарда, окклюзивная болезнь периферических артерий, психические заболевания, тяжелые нарушения функции печени, почек, закрытоугольная глаукома, беременность, лактация, апноэ.

На начальном этапе для исключения декомпенсированных состояний были проведены исследования: глюкоза, липидный спектр, тиреотропный гормон, пролактин.

Всего было обследовано более 400 женщин, но исходя из критериев включения и исключения, в исследовании приняли участие 56 пациенток, средний возраст $42,9 \pm 9,5$ лет и ИМТ $34,6 \pm 6,1 \text{ кг/м}^2$. Для уточнения факторов, оказывающих влияние на течение основного заболевания и эффективность снижения веса, были изучены анамнестические данные, клинические, метаболические, гормональные показатели, проведено нейропсихологическое обследование. Первая группа представлена 23 женщинами с метаболически здоровым ожирением (МЗО). Вторая группа состояла из 33 пациенток с метаболически осложненным ожирением (ОМО)

(Рис.2.1). В качестве группы сравнения были обследованы 14 женщин с ИМТ $25,2 \pm 1,5$ кг/м², без метаболических расстройств. За метаболически осложненное ожирение принимали наличие двух и более признаков метаболического синдрома: абдоминальное ожирение объем талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин, повышение триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности $\leq 1,03$ ммоль/л у мужчин и $1,29$ ммоль/л у женщин, повышение артериального давления $\geq 130/85$ мм.рт.ст, повышение глюкозы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л [42]. За МЗО принимали ожирение без признаков МС, допускалось увеличение ОТ более 80 см.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

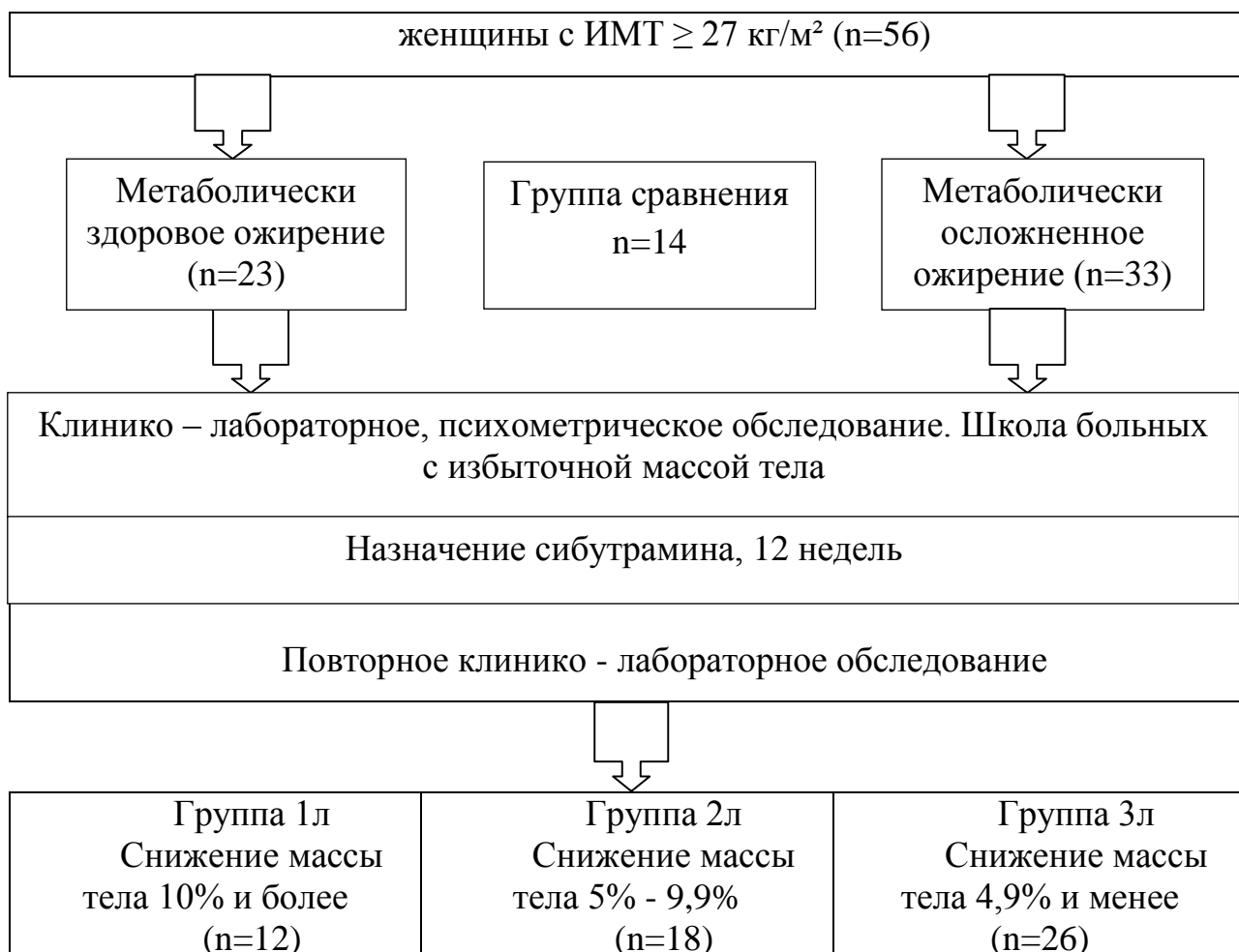


Рисунок 1. Дизайн исследования.

На основании метаболических показателей, пациенты были разделены на группы (рис.2.1). В течение 12 недель женщинам была предложена немедикаментозная программа снижения веса, которая включала: обучение в школе для больных с избыточной массой тела, подбор индивидуальной физической нагрузки, расчет рационального питания. Через 12 недель немедикаментозной терапии всем назначена терапия сибутрамином в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 3 месяцев, после чего обследования повторялись.

По факту достигнутого снижения веса, женщины были поделены на 3 подгруппы. Первую подгруппу 1Л отличного эффекта - составили 12 человек со снижением массы тела более 10% от исходного. Подгруппу 2Л - с хорошим эффектом снижения массы тела $< 10\% - \geq 5\%$ представлена 18 женщинами и подгруппа 3Л – с удовлетворительным эффектом - 26 больных со снижением массы тела менее 5% от исходной.

Таблица 2.1

Характеристика женщин с ожирением

Характеристика	Показатели
Возраст, лет	42,9±9,5
ИМТ, кг/м ²	34,6±6,1
АГ (%)	39
Дислипидемия (%)	29
Гипергликемия (%)	5

Контроль за выполнением врачебных рекомендаций осуществлялся первые два месяца каждые две недели, далее один раз в месяц. При назначении сибутрамина контроль проводился согласно инструкции препарата: контроль АД, ЧСС проводился, в первые 2 месяца лечения каждые 2 недели, затем ежемесячно.

2.2 Методы исследования

2.2.1. Клиническое обследование и психометрическое тестирование

Клиническое исследование включало анализ амбулаторной карты, анамнестических данных, а также анализа жалоб. Объективное обследование, включало антропометрические данные: рост (измерение роста осуществляли в положении стоя без верхней одежды и обуви на стандартном ростомере с точностью до 0,5 см), вес (массу тела измеряли на рычажных медицинских весах с точностью до 0,1 кг).

Окружность талии измеряли гибкой лентой на уровне середины расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей (см), окружность бедер – на уровне вертелов бедренных костей (см).

По отношению ОТ/ОБ, определяемому как частное от деления величины окружности талии на величину окружности бедер, судили о распределении жира. Абдоминальным (андроидным) распределением жира считали при значении индекса более 0,85 у женщин, глутеофemorальным (гиноидным) – при меньших значениях индекса [4, 18].

Для диагностики ожирения вычисляли индекс массы тела (по Кетле), равный соотношению веса (кг) к росту в квадрате (м²). Степень ожирения определялась согласно рекомендациям ВОЗ [39, 74].

При оценке питания и для выявления нарушений пищевого поведения (ПП) использовался стандартный опросник DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire), широко используемый с 1987 г. [214]. Опросник позволяет качественно определить представленность 3 типов нарушений пищевого поведения: эмоциогенное, экстернальное, ограничительное. Эмоциогенное нарушение пищевого поведения, т.е. стремления к приёму пищи в ответ на появление отрицательных эмоций – тревоги, депрессии, тоски, скуки и др. Экстернальное нарушение пищевого поведения, т.е. стремления к приёму пищи в ответ на внешние стимулы – реклама пищевых продуктов, вид и запах готовых блюд и др. Ограничительное нарушение пищевого поведения, т.е. сознательного контроля приёма пищи с целью снизить массу тела.

Шкалы состоят от 1- 13 вопросов. Варианты ответов по опросникам следующие: никогда (0 баллов), иногда (2 балла), часто (3 балла), очень часто (4 балла), всегда (5 баллов). Полученные баллы суммировали и делили на количество вопросов. Если по какой - либо из шкал набрано баллов больше среднего значения, то диагностировали нарушения в пищевом поведении. Средние показатели эмоциогенного, экстернального, ограничительного, пищевых поведений для лиц с нормальной массой тела составляют 2,03, 2,68, 2,43 балла соответственно.

Количественная оценка психологического благополучия проводилась всем больным при помощи психометрических шкал: опросника депрессии Бека (BDI), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и шкале реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина, (State Trail Anxiety Inventory) шкала Гамильтона для оценки тревоги и депрессии [11, 22, 67].

Опросник депрессии Бека (BDI) относится к субъективным и предназначен для скринингового выявления депрессии. Отличается простотой применения и обработки (заполнение опросника не требует продолжительного времени и не вызывает затруднений у пациента). Несмотря на то, что утверждения теста очень прямые и позволяют испытуемому скрывать свое истинное состояние, использование опросника Бека в клинической практике показало его высокую эффективность в предварительных обследованиях. Результаты опросника высоко коррелируют с личностной и ситуационной тревожностью. В нашем исследовании больным предлагалось ответить на 21 вопрос, выбрав одно из предложенных утверждений. Интерпретация суммарного показателя представлялась в баллах: до 11 – «отсутствие депрессии»; 12 – 19 – «легкая депрессия»; 20 – 26 – «умеренная депрессия»; 27 – 30 – «тяжелая депрессия». Результат менее 10 баллов свидетельствовал об отсутствии депрессивных тенденций и хорошем эмоциональном состоянии испытуемого. Промежуточную группу составляли

испытуемые с легким уровнем депрессии ситуативного или невротического генеза.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, A.S.Zigmond, R.P.Snath) также относится к субъективным и предназначена для скринингового выявления депрессии и тревоги. Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих две подшкалы: «тревога» (нечетные пункты – 1 – 13) и «депрессия» (четные пункты – 2 – 14). Каждому утверждению соответствовали 4 варианта ответа по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель по каждой подшкале, с выделением 3 областей его значений: 0 – 7 – «норма» (отсутствие достоверно выраженных тревоги и депрессии); 8 – 10 – «субклинически выраженная тревога/ депрессия»; 11 и выше – «клинически выраженная тревога/депрессия».

Характеристику уровня тревоги дополняли тестированием по шкале реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина (State Trait Anxiety Inventory) [Spielberg C.D. и соавт., 1970] которая также представляет собой баллированный опросник. Шкала состоит из двух субшкал, одна из которых представляет 20 высказываний, относящихся к тревожности как состоянию (реактивная или ситуативная тревожность), а вторая - 20 высказываний, определяющих тревожность как личностную (свойство тревожности). Данный опросник предназначен для самооценки тревоги и является единственной методикой, позволяющей дифференцированно измерять тревожность и как личностное свойство, и как состояние. Пункты первой субшкалы ориентируют больного на описание своего состояния в данный момент, а пункты второй – на описание привычного самоощущения. Ответы «вовсе нет», «пожалуй, так», «верно», «совершенно верно» кодируются соответственно как 1, 2, 3 и 4. По каждой из субшкал имеются «прямые» пункты (более высокий балл по этим пунктам отражает более высокий уровень тревожности) и «обратные» (более высокий балл по этим

пунктам отражает более низкий уровень тревожности), а итоговый балл может варьировать от 20 до 80. Нормативный показатель рассчитывается эмпирически. Предложены следующие подходы к интерпретации результатов по каждой из субшкал [Ханин Ю.Л., 1976] итоговый балл до 30 – низкая тревожность; 31 – 45 – умеренная тревожность; 46 и более – высокая тревожность. Опросник заполняли сами пациенты после краткого инструктажа, что занимало у них не более 20 минут. Подсчет баллов производился отдельно для оценки тревоги как состояния (ТС) и тревоги как черты личности (ЛТ). Показатели ситуативной (реактивной) и личностной тревожности рассчитывались по формуле:

$$PT = \sum 1 - \sum 2 + 50, \text{ где}$$

$\sum 1$ – сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18;

$\sum 2$ – сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20

$$LT = \sum 1 - \sum 2 + 35, \text{ где}$$

$\sum 1$ – сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40;

$\sum 2$ – сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

Очень высокая (> 46 баллов) тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, с эмоциональными и невротическими срывами и с психосоматическими заболеваниями. Низкая (< 12 баллов) тревожность, наоборот характеризует состояние как депрессивное, адекватное, с низким уровнем мотивации. Для оценки тревоги и депрессии используется шкала Гамильтона Hamilton Depression Rating Scale (по М. Hamilton, 1959; И.А. Бевз, 1999). Для определения депрессии больной выбирает вариант ответа на наиболее соответствующий его состоянию, значения баллов по каждому из пунктов ранжируются от 0 до 4, от 0 до 3, либо от 0 до 2. Суммарный балл от 0 до 6 обычно расценивается как

отсутствие депрессивного эпизода, 7 – 15 баллов – как наличие «малого депрессивного эпизода», 16 баллов и выше – как «большой депрессивный эпизод».

Риск развития сердечно -сосудистых осложнений определяли по шкале PROCAM, разработанной на основании результатов проспективного исследования PROCAM (Мюнстер, Германия) [63, 200]. Это метод расчета глобального десятилетнего риска ИБС у женщин и мужчин. Низким считается риск менее 20%, высоким – более 20%. Для расчета суммарного риска используется 3 немодифицируемых фактора риска (возраст, инфаркт в анамнезе, наследственная отягощенность по ССЗ) и 6 модифицируемых факторов (статус курения, систолическое АД, общий ХС, триглицериды, ХСЛВП, наличие СД). В шкале PROCAM в качестве кардиоваскулярного риска кроме вышеперечисленных присутствуют – семейный анамнез и наличие диабета. Количественно оценивался каждый показатель, затем суммировались все баллы и по оценочной таблице вычислялся суммарный 10-летний риск ишемических событий у женщин.

Запись электрокардиограммы (ЭКГ) делали на аппарате –«SCHILLER AT- 2 plus» (Швейцария).

2.2.2. Лабораторное и инструментальное исследование

Исследование биохимических и гормональных показателей крови проводилось исходно и через 24 недели наблюдения. Для исследования использовалась гепаринизированная кровь, взятая из локтевой вены пациентов в стерильных условиях в количестве 5 мл. Для получения плазмы, образцы крови центрифугировались при 2000 об/мин в течение 10 минут. Капиллярной пипеткой осторожно бралась плазма. Затем субстрат замораживался при температуре -20°C и хранился до 6 месяцев.

У всех обследуемых женщин исследовались следующие биохимические показатели: холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).

За целевой уровень общего холестерина и ХС ЛПНП принимались значения $< 5,0$ ммоль/л и $< 3,0$ ммоль/л соответственно [33].

Глюкоза крови (ммоль/л) определялась энзиматическим глюкозо - оксидазным методом при референтных значениях 3,5 – 6,1 ммоль/л.

Исследование уровня тиреотропного гормона, свободного тироксина, пролактина, кортизола методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводилось на аппарате (Elecsys 2010). За нормальные значения для ТТГ принимались 0,4 – 4,0 мМЕ/л, для Т4 свободного 0,93 – 1,7 нг/дл, для пролактина – 4 - 23 нг/мл, кортизола 138-635 нмоль/л .

Исследование концентрации серотонина растворенного в плазме проводился методом иммуноферментного твердофазного анализа с помощью набора тест – системы ELISA (Serotonin ELISA), Hamburg. Он предназначен для количественного определения серотонина в сыворотке, плазме– за нормальные значения принимали 50-220 нг/мл.

Для исследования уровня лептина использовался метод иммуноферментного анализа с помощью набора тест – системы ELISA. За норму приняты уровни лептина у здоровых лиц предлагаемые разработчиком тест – системы ELISA- 1,1–27,6нг/мл.

Для исследования уровня грелина использовался набор BSM Diagnostics. За норму приняты уровни грелина у здоровых лиц предлагаемые разработчиком тест – системы BSM Diagnostics, - в пределах 0,04-25,0 нг/мл.

Для исследования уровня адипонектина использовался набор ELISA. Набор предназначен для количественного определения адипонектина в образцах плазмы и сыворотки человека методом иммуноферментного анализа. За норму приняты уровни адипонектина у здоровых лиц предлагаемые разработчиком тест – системы ELISA, норма при ИМТ <25 кг/м² 8,2–19,1нг/мл; при ИМТ=25–30кг/м² 5,3–22,5нг/мл.

Для исследования уровня эндотелина-1 использовался набор эндотелин (1-21), диапазон измерения 0,02-10 фмоль/мл.

Для исследования гормона роста использовался набор DAI. Данный набор предназначен для количественного определения концентрации человеческого гормона роста в сыворотке человека, диапазон измерения от 0,5-30,0 нг/мл.

Коэффициент лептин/адипонектин рассчитывали по формуле частное от деления лептина нг/мл на адипонектин нг/мл. За норму принимали значения 0,7-1,3.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на ультразвуковом сканере экспертного класса PhillipsHD11X (Голландия) по показаниям.

2.3 Методики лечения

Ключевым звеном в современных программах по снижению массы тела является мотивированное обучение больных ожирением. Ведущее значение в этом процессе играет «Школа больного с избыточной массой тела». Программа обучения больных с ожирением включала 4 занятия. Целью обучения пациентов ожирением являются формирование мотивации к лечению и приобретение практических знаний, добиться умеренного, поэтапного и постепенного снижения массы тела, изменить привычки питания и образ жизни, а также адаптироваться к качественно новым условиям жизни. На протяжении всего срока наблюдения пациенты вели дневник питания, который регулярно проверялся врачом.

Физическую активность считали достаточной при объеме не менее 150 минут умеренной физической активности в неделю (быстрая ходьба, плавание, езда на велосипеде по ровной поверхности, танцы) или не менее 75 минут интенсивной физической активности в неделю (бег, занятия аэробикой, езда на велосипеде в гору, рубка дров, плавание на дистанцию), согласно Европейским рекомендациям по артериальной гипертензии [171] и Национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике [31]. В дневнике обследуемые записывали виды имеющейся физической активности,

в том числе связанную с работой в домашнем хозяйстве либо с досугом (охота, рыбалка). Обследуемые отмечали среднее время в минутах в неделю, посвященной каждому виду физической активности, затем все это суммировали, причем интенсивная физическая активность суммировалась с коэффициентом 2 относительно умеренной.

В базисную терапию снижения веса пациентов был включен препарат сибутрамин с учетом противопоказаний (сибутрамин 10 мг с целлюлозой микрокристаллической 158,5 мг, Редуксин PROMOMED, ФГУП «Московский эндокринный завод»). При назначении препарата, учитывались противопоказания и контролировались побочные эффекты.

Большинство женщин основной группы имели сопутствующие заболевания, по поводу чего принимали соответствующее лечение. По поводу артериальной гипертонии принимали препараты, влияющие на ренинагиотензиновую систему: 10 человек – лизиноприл 20 мг в сутки, 12 человек валсартан 80-160 мг в сутки. В анамнезе у 13 человек (23 %) диагностирован гипотиреоз, по поводу которого они принимали левотироксин натрия в стабильной дозе и имели нормальные показатели тиреоидной функции в течение последнего года.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0» и Microsoft Excel 7.0 для WindowsXP. Для статистической обработки результатов были использованы непараметрические методы вариационной статистики (медиана и процентиля) и критерий Манна-Уитни для сравнения независимых выборок. Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05 ($p < 0,05$). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me (25; 75) (где Me – медиана, 25 и 75 – интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й перцентилей) или как среднее арифметическое (M), среднюю ошибку средней арифметической (m). При

анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для нормально распределенных показателей данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M - среднее значение, σ - стандартное отклонение. Исследование взаимосвязи количественных признаков проводилось при помощи методов корреляционно-регрессионного анализа и дополнялось непараметрическим методом – расчетом рангового критерия корреляции Спирмена (Spearman), позволяющим уменьшить влияние случайных выбросов. Статистически значимыми считались различия групп по какому-либо признаку, если гипотеза об однородности групп отвергалась на уровне значимости менее 5% ($p < 0,05$) [30, 64].

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

3.1. Клинические характеристики основной группы женщин с ожирением

За период наблюдения около 400 женщин с ожирением нами обследованы и получили рекомендации и лечение, но из них только 56 человек вошли в настоящее исследование, так как изъявили желание активно участвовать в длительной программе снижения веса, и не имели факторов исключения.

Таблица 3.1.

Демографическая характеристика основной группы

Показатели	Количество (n=56)	%
Образование высшее	32	57
Образование среднее	24	43
Социальное положение		
Руководители	6	11
Рабочие	6	11
Служащие	44	79
Место жительства		
Город	49	88
Село	7	12
Курение	18	32
Гипокинезия	49	88

Около 90 % женщин – городские жители, что в немалой степени объясняет высокий процент пациентов с гипокинезией (табл.3.1). По

социальному статусу преобладали служащие, с высшим образованием. К сожалению, более 30% женщин курят, и средний стаж курильщика превышает 5 лет. Из анамнеза удалось выяснить, что каждая 3 женщина имеет избыточный вес с детства. Увеличение веса после родов отмечают 46%, и только 20 % связывают с наступлением менопаузы.

Среди женщин с ожирением преобладала сопутствующая патология костно-мышечной системы: остеохондроз, радикулопатия, что объясняет, «оправдывает», а нередко и усугубляет имеющуюся гипокинезию. Наблюдаемые нами больные с ожирением в 34,2% случаев страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта: хронический холецистит, панкреатит, желчно - каменная болезнь. Симптомы этих болезней: изжога, тошнота, боли в животе, отрыжка и другие, для пациентов часто служат мотивацией отказа от необходимых ограничений в диете и «мотивирует» к употреблению негрубых, легкоусвояемых высококалорийных продуктов.

Как показали результаты наших опросов, значительная часть обследуемых – 88% не имели физической активности, соответствующей современным рекомендациям – более 150 минут в неделю [171]. Средний балл физической активности в группе составил $14,4 \pm 2,5$ балла, что соответствует уровню гиподинамии. При этом обращает на себя внимание, что женщины с ожирением принимают за «достаточную» физическую активность: мытье полов, окон, ежедневную ходьбу в течение 10-15 минут и другие мероприятия не соответствующие данному определению.

В исследованной нами группе женщин с ожирением большинство пациенток - 43% - имели ожирение I степени (рис. 3.1).

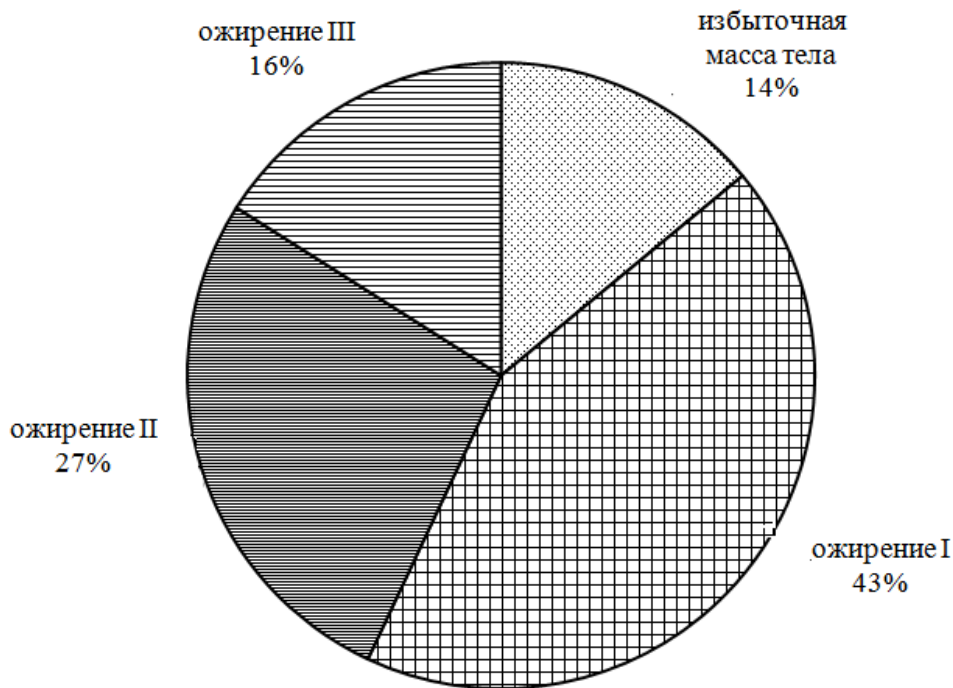


Рисунок 3.1. Разделение основной группы по степени ожирения

Женщины с III ст. ожирения были значительно старше ($p=0,004$). Эти данные подтверждают сведения литературы об увеличении вероятности развития избытка массы тела и ожирения с возрастом [31].

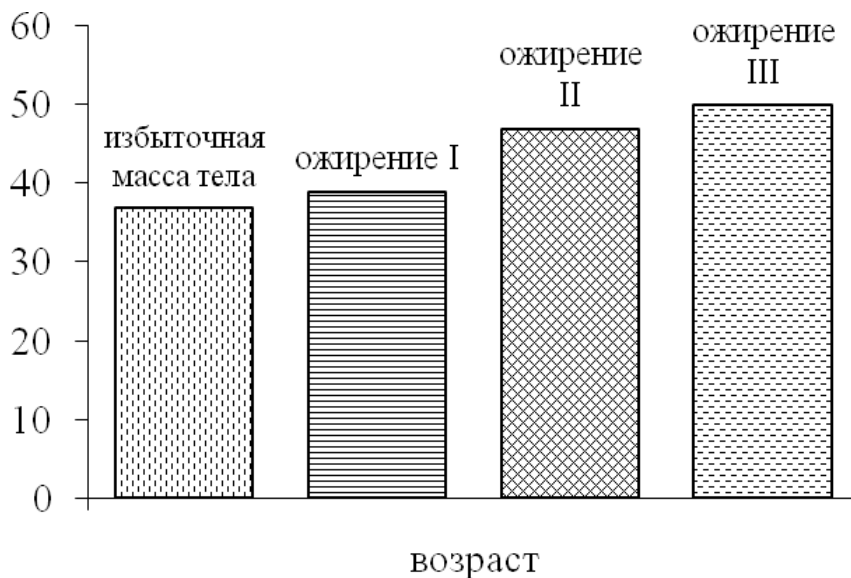


Рисунок 3.2. Средний возраст женщин в группах при распределении их по степени ожирения

Основная и группа сравнения не отличались по возрасту ($p=0,6$). Выявлены достоверные различия по массе тела, окружности талии, окружности бедер, соотношением окружности талии к окружности бедер (табл. 3.2). Показатель распределения жировой ткани соответствовал глютеофеморальному типу в обеих группах. Выявлена положительная связь значения ИМТ с показателями ОТ, ОБ ($R=0,9$, $p=0,000..$, $R=0,8$, $p=0,000..$).

Таблица 3.2.

Сравнение антропометрических показателей женщин в группах ($M\pm\sigma$)

Параметры	Группа основная n=56	Группа сравнения n=14	p
Возраст, (лет)	42,9±9,5	38,9±4,9	0,6
Масса тела (кг)	94,2±16,3	67,5±6,9	0,00001
ИМТ (кг/м ²)	34,6±6,1	25,2±1,5	0,000002
ОТ (см)	103,1±13,6	75,8±4,1	0,0001
ОБ (см)	121,0±14,0	100,4±5,3	0,00002
ИТБ	0,9±0,1	0,8±0,1	0,01
Рост, (см)	165,2±7,2	163,5±4,9	0,3

Женщины в группе метаболически здорового ожирения не отличались от группы метаболически осложненного ожирения по ОТ, ИМТ (табл.3.3). В этой группе значимо чаще встречалась избыточная масса тела, по сравнению с ОМО, при том, что различие в распределении по другим степеням ожирения отсутствовало (рис.3.3). Распределение по степени ожирения выявило преобладание избыточной массы тела - 27% в группе метаболически здорового ожирения против 3% в группе метаболически осложненного ожирения (рис.3.3.)

В обеих группах преобладала I степень ожирения. Выявлены отличия по всем основным параметрам, входящих в дефиницию метаболического

синдрома: уровень холестерина, глюкозы, триглицеридов, окружности талии. При том, что достоверных различий в антропометрических показателях не было.

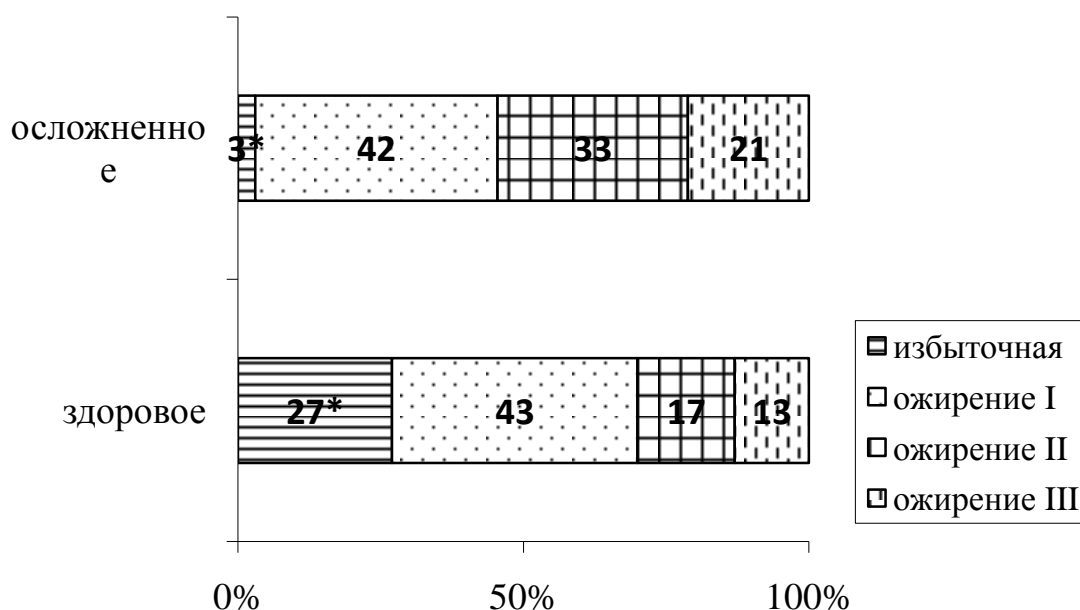
Таблица 3.3

Сравнение основных показателей по группам метаболически здорового ожирения и метаболически осложненного ожирения ($M \pm \sigma$)

Параметры (единицы)	Группа 1 n=23	Группа 2 n=33	p
ИМТ (кг/м ²)	32,6±4,8	34,7±4,5	0,06
ОТ (см)	101,0±13,3	104,5±13,8	0,3
ХС ммоль/л	4,6±0,4	5,7±0,9	0,000..
ЛПВП ммоль/л	1,5±0,3	1,4±0,3	0,4
ЛПНП ммоль/л	2,5±0,5	3,8±0,9	0,02
ТГ ммоль/л	0,9±0,3	1,4±0,5	0,005
Глюкоза ммоль/л	4,7±0,5	5,2±0,7	0,002

При индивидуальном анализе липидного спектра у женщин с ожирением выяснилось, что гиперхолестеринемия (ГХС) определялась у 16 человек (29%), в группе метаболически осложненного ожирения. Значения холестерина превышали рекомендуемые нормы, но находились в рамках умеренно повышенных значений.

Однако 13% из группы метаболически здорового ожирения имели ИМТ более 40 кг/м², соответствующее морбидному ожирению.



* различия между выбранными группами при $p \leq 0,05$ по критерию χ^2

Рисунок 3.3. Степень ожирения в группах женщин с метаболически здоровым ожирением и метаболически осложненным ожирением.

Из второй группы мы выделили 14 человек, находящихся на длительной заместительной терапии левотироксином натрия. При анализе антропометрических показателей нами выявлено, что пациентки со «здоровым» ожирением имели значимо меньший показатель ИМТ $32,6 \pm 4,8$ ($p < 0,05$), чем пациентки с компенсированным гипотиреозом ($36,7 \pm 5,8$ кг/м²) и ОМО ($34,3 \pm 5,0$ кг/м²)

Выявлена связь между холестерином и ИМТ ($R=0,3$; $p=0,02$). В группе больных с ожирением выявлялась высоко достоверная ассоциация ХС с ТГ, глюкозой ($R=0,6$; $p=0,0001$; $R=0,4$; $p=0,001$, соответственно). Возраст коррелировал с показателями холестерина, глюкозы ($R=0,5$, $p=0,0002$, $R=0,6$, $p=0,000001$).

Резюме. Таким образом, у женщин с ожирением в целом отсутствует достаточная физическая активность. Степень ожирения увеличивается с возрастом женщины. Большинство пациенток с метаболически здоровым ожирением и метаболически осложненным имеют I степень ожирения. ОМО

характеризовалось достоверно меньшей частотой избыточной массы тела, но среди МЗО в 9% случаев встречается ИМТ > 40 кг/м².

3.2. Содержание адипокинов, серотонина, эндотелина-1 у женщин с ожирением

Регулирующая роль лептина, серотонина, грелина в развитии ожирения в настоящее время достаточно четко определена.

Уровни этих гормонов у женщин с ожирением значимо отличались в большую сторону от значений группы сравнения (табл. 3.4), что подтверждает их значение в развитии ожирения.

Таблица 3.4.

Показатели гормонов в исследуемых группах Me [25;75]

	Основная группа n=56	Группа сравнения n=14	p
Серотонин нг/мл	275,4 (206,7; 297,1)	5,2 (1,0;8,1)	0,000..
Лептин нг/мл	69,4 (40,0; 98,1)	20,0 (18,0;26,1)	0,000..
Грелин нг/мл	32,9 (0,3;67,3)	0,06 (0,02;0,09)	0,000..
Адипонектин нг/мл	16,0 (14,5; 29,0)	25,0 (21,5;26,0)	0,05
Эндотелин – 1 фмоль/мл	0,6 (0,2;0,9)	0,3 (0,25;0,59)	0,04

Содержание серотонина в крови у пациенток с ожирением 275,4 нг/мл (206,7; 297,1) превышало как референсные значения, так и более чем в 50 раз показатель группы сравнения (p=0,000..) и было сопряжено с увеличением ИМТ. Так, при избыточном весе уровень серотонина был 248,8 (162,4; 268,6) нг/мл, что значительно ниже, чем при 3 степени ожирения – 287,3 (248,8;435,2) нг/мл (p=0,05).

Выявлена положительная корреляция между уровнем серотонина и возрастом (R=0,5, p=0,0008), ИМТ (R=0,5, p=0,01), а также ОТ, ОБ (R=0,5,

$p=0,01; R=0,6, p=0,0003$, соответственно). Выявлена положительная связь содержания серотонина с уровнем глюкозы натощак ($R=0,3, p=0,05$), ХС ($R=0,5, p=0,002$), ТГ ($R=0,4, p=0,03$), что особенно значимо, так как эти показатели служат независимыми предикторами риска сердечно - сосудистых осложнений.

Содержание лептина в крови также было повышено у женщин с ожирением $69,4 (40,0; 98,1)$ нг/мл против $20,0 (18,0; 26,0)$ нг/мл группы сравнения (табл. 3.4). Высокий уровень лептина у больных ожирением предполагает наличие лептинрезистентности. Увеличение ИМТ сопровождается ростом концентрации лептина: при избыточном весе уровень лептина $57,1 (45,5 - 71,9)$ нг/мл был достоверно ниже, чем при 3 степени ожирения $101,3 (92,8 - 116,3)$ нг/мл, $p=0,05$.

Повышенная концентрация лептина у больных ожирением связана с гиперлипидемией и степенью ожирения. Выявлена корреляция уровня лептина с возрастом ($R=0,4, p=0,02$), ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ ($R=0,4, p=0,001; R=0,5, p=0,0005, R=0,4, p=0,006, R=0,4, p=0,005$; соответственно), с ЛПНП ($R=0,6, p=0,05$, табл.3.5).

Таблица 3.5.

Корреляции уровней биологически активных веществ с лептином и антропометрическими данными ($p \leq 0,05$).

Показатели	эндотелин -1	серотонин	грелин	лептин
Масса тела	0,5	0,5	0,7	
ИМТ	0,3	0,5	0,5	0,4
ОТ	0,4	0,5	0,7	0,5
ОТ/ОБ	0,7	0,6	0,8	0,4
Лептин	0,8	0,4	0,7	-

Обнаруженные положительные корреляции между содержанием серотонина в сыворотке крови и уровнем лептина ($R=0,4, p=0,02$), указывает

на однонаправленные изменения этих гормонов при ожирении и возможно, отражают формирование серотонинрезистентности по аналогии с лептинрезистентностью (табл.3.5).

Содержание грелина у пациенток с ожирением $32,9 (0,3;67,1)$ нг/мл превышает нормальные значения $(0,04 - 25, 0)$ и также значимо выше группы сравнения $0,3 \pm 0,9$ нг/мл ($p=0,000..$, табл.3.4). Повышение грелина соответствует гиперлептинемии ($R=0,7, p=0,00..$) и увеличению гормона роста ($R=0,5, p=0,0001$), что подтверждает опосредованный стимулирующий эффект грелина на жировую ткань (табл.3.5).

Нами выявлены положительные корреляции уровня грелина с массой тела, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ ($R=0,7, p=0,000..$, $R=0,5, p=0,0007$, $R=0,7, p=0,000..$, $R=0,8, p=0,000..$ соответственно), а также с ЛПНП ($R=0,7, p=0,02$), с ТГ ($R=0,5, p=0,004$).

Средний уровень эндотелина-1 находился на верхней границе контрольных значений $0,6 (0,2;0,9)$ фмоль/мл. Известно, что эндотелин секретируется эндотелием сосудов, а также кардиомиоцитами. Он считается одним из наиболее мощных вазоконстрикторов, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Согласно нашим данным, чем старше пациентка, тем выше уровень эндотелина-1 крови ($R=0,3, p=0,01$), а чем выше рост, тем ниже содержание эндотелина-1 ($R=-0,3, p=0,04$).

Обнаружены положительные корреляции эндотелина-1 с уровнем лептина ($R=0,7, p=0,000..$) и уровнем грелина ($R=0,8, p=0,000..$, табл.3.5).

Средний уровень адипонектина в изучаемой группе находился в пределах контрольных значений $20,0 (16,0; 28,3)$ нг/мл. Прослеживалась корреляция между уровнем адипонектина и гормона роста ($R=0,5, p=0,006$).

Нами не выявлены изменения показателей гормона роста. В группе лиц с ожирением показатель гормона роста имел большие разбросы $4,0 \pm 4,8$ нг/дл. Выявлена корреляция уровня гормона роста с возрастом ($R=0,3, p=0,03$).

Мы сгруппировали данные статистической связи показателей массы тела, ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ с изучаемыми гормональными параметрами,

характеризующими ожирение (табл. 3.5). Однонаправленное повышение уровня гормонов с показателями веса свидетельствует о серьезном влиянии этих гормонов на развитие заболевания и поддержание избыточной массы тела.

Частично это подтверждается взаимосвязью изучаемых гормонов с метаболическими расстройствами. При равных средних данных по лептину и грелину, средний показатель серотонина, показатель Л/А в группе метаболически осложненного ожирения превышал не только нормальные значения, но и его уровень в группе метаболически здорового ожирения (табл.3.6).

Таблица 3.6.

Содержание гормонов у женщин с ожирением в изучаемых группах

Me [25;75]

	МЗО n=23	ОМО n=33	Группа сравнения n=14	p
	1	2	3	
Серотонин (нг/мл)	202,6 (152;248,8)	297,4 (178;378,7)	5,2 (1,0;8,1)	p1-2=0,000.. p 2-3=0,000.. p 1-3=0,000..
Грелин (нг/мл)	0,3 (0,1;30,5)	58,6 (30,2;74,4)	0,06 (0,02;0,09)	p1-2=0,0005 p 2-3=0,000.. p1-3=0,000..
Лептин (нг/мл)	70,1 (42,7;95,3)	76,9 (42,6;98,4)	20,0 (18,0;26,1)	p1-2=0,8; p 2-3=0,000.. p1-3=0,000..
Адипонектин (нг/мл)	18,0 (15,5;30,5)	16,0 (14,5;26,5)	24,5 (20,0;26,0)	p1-2=0,2 p 2-3=0,01 p1-3=0,006
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	0,6 (0,1;0,9)	0,7 (0,3;0,9)	0,1 (0,1;0,4)	p1-2=0,2 p 2-3=0,2 p1-3=0,1
Лептин /адипонектин	2,8 (2,0;3,3)	4,0 (2,0;6,0)	0,8 (0,7;1,3)	p1-2=0,05 p2-3=0,0005 p1-3=0,008

При анализе по группам уровни серотонина, грелина (табл. 3.6) лептина, адипонектина сохраняют превышение от группы сравнения. Но группа МЗО отличается значимо сниженными уровнями серотонина, грелина и соотношением Л/А, при одинаковых с ОМО уровнях лептина, адипонектина, эндотелина-1.

Таким образом, несмотря на значительные отличия в метаболических характеристиках, женщины с ожирением не различаются по уровню лептина и имеют достоверно низкий уровень адипонектина, который является маркером сердечно – сосудистого риска.

Слишком большие отклонения от группы сравнения в исходных показателях уровня серотонина позволила нам воспользоваться градацией для высокого его уровня, предложенной Каракуловой Ю.В. [48]. Было сформировано 3 подгруппы в зависимости от этих референсных значений: 1С - низкий уровень серотонина - ниже 180 нг/мл, 2С - нормальный (230-350 нг/мл) и 3С - высокий более 350 нг/мл. Проведено сравнение изучаемых показателей и их корреляционные отношения в зависимости от уровня серотонина (табл. 3.7). Группа с уровнем серотонина <180 нг/мл характеризуется относительно низкими значениями и других изучаемых гормонов: лептина, грелина, эндотелина-1, а также весом, ИМТ и ОТ, и состояла практически из лиц с МЗО.

Коэффициент лептин/адипонектин в настоящее время рассматривается как новый маркер атеросклероза и дополнительный признак метаболического синдрома при тяжелом ожирении у взрослых пациентов [124]. У наших пациенток с ожирением данный коэффициент составил 4,0 (2,5;6,0) и был достоверно выше группы контроля 0,8 (0,7; 1,3) $p=0,000$. Выявлены положительные корреляции коэффициента Л/А с ОТ/ОБ ($R=0,3$, $p=0,05$), с холестерином ($R=0,6$, $p=0,01$) и отрицательные с серотонином ($R=-0,5$, $p=0,03$).

Таблица 3.7.

Сравнение клинико – лабораторных параметров в подгруппах с различным уровнем серотонина плазмы Me [25;75]

Показатель	1С n=17	2С n= 21	3С n=18	p
	1	2	3	
Серотонин нг/мл	162,4 (148,8;184,5)	276,5 (248,8;287,3)	435,2 (378,2;517,3)	p1-2=0,000.. p 2-3=0,000.. p1-3=0,000..
Грелин нг/мл	0,2 (0,1;32,1)	0,4 (0,3;59,2)	66,8 (35,6;74,4)	p 1-2=0,1 p 2-3=0,09 p 1-3=0,1
Лептин нг/мл	40,0 (38,8;60,5)	54,2 (39,8;92,8)	112,3 (76,9;148,8)	p 1-2=0,3 p 2-3=0,07 p 1-3=0,04
Адипонекти н нг/мл	16,0 (7,5;18,5)	16,0 (12,0;32,0)	26,0 (15,0;31,0)	p 1-2=0,4 p 2-3=0,5 p 1-3=0,2
Эндотелин-1 фмоль/мл	0,4 (0,2;0,8)	0,6 (0,3;0,8)	0,3 (0,0;1,6)	p 1-2=0,5 p 2-3=0,5 p 1-3=0,8
Вес, кг	80,0 (75,0;87,5)	88,0 (82,0;92,0)	96,0 (86,0;109,0)	p 1-2=0,1 p 2-3=0,07 p 1-3=0,01
ИМТ, кг/м ²	31,0 (28,5;33,0)	32,0 (29,0;37,0)	35,1 (33,0;38,0)	p 1-2=0,1 p 2-3=0,2 p 1-3=0,07
ОТ, см	93,0 (88,5;102,0)	97,0 (92,0;101,0)	103,0 (100,0;116,0)	p 1-2=0,6 p 2-3=0,08 p 1-3=0,1
ОТ\ОБ	0,8 (0,8;0,9)	0,8 (0,8;0,9)	0,9 (0,8;0,9)	p 1-2=0,06 p 2-3=0,05 p 1-3=0,02

В группе женщин с ожирением I ст коэффициент Л/А составил 4,0 (2,5;5,5), не отличался от значений ожирения III ст 3,4 (3,2;4,3), и они были

ниже, показателя при ожирении II ст. - 5,0 (2,8; 7,0, $p=0,000$). Индекс Л/А коррелировал с ЛПНП ($R=0,7$, $p=0,04$), индексом ОТ/ОБ ($R=0,5$, $p=0,02$), с ростом ($R=-0,4$, $p=0,03$).

В группе женщин с МЗО коэффициент Л/А составил 2,8(2,0;3,3), что значительно отличается от группы женщин с ОМО 4,0(2,0;6,0), $p=0,05$.

Для оценки суммарного абсолютного десятилетнего риска развития сердечно – сосудистых заболеваний использовали программу PROCAM. У 90 % пациенток с ожирением риск развития сердечно – сосудистых заболеваний оказался низким (менее 10%), у 10% пациенток средним (вероятность 10 – 20%). Нами выявлены корреляционные зависимости балла по шкале PROCAM с антропометрическими, метаболическими и гормональными данными, а также психоэмоциональным статусом (таблица 3.8).

Таблица 3.8

Корреляции балла по шкале PROCAM с изучаемыми показателями

Показатель	R	p
Возраст	0,6	0,001
Вес	0,4	0,004
ИМТ	0,4	0,005
ОТ	0,3	0,02
ОБ	0,3	0,02
Хс	0,5	0,001
ЛПНП	0,5	0,02
Глюкоза	0,4	0,002
Серотонин	0,4	0,01
эндотелин-1	0,5	0,02
СТГ	0,3	0,05
балл по шкале депрессии Гамильтона	0,3	0,04

У пациенток с метаболически здоровым ожирением риск сердечно - сосудистых событий по шкале PROCAM не отличался от группы женщин, с метаболически осложненным ожирением.

Кроме корреляций балла по шкале PROCAM со значениями входящих в анкету, выявлены связи с другими показателями. Интересен факт увеличения суммарного риска по мере роста уровня серотонина, эндотелина-1, гормона роста (табл.3.8). Кроме того, подтверждено значение депрессии в увеличении сосудистых событий. Балл по шкале PROCAM коррелировал с баллом депрессии по шкале Бека и Гамильтона ($R=0,3$, $p=0,02$, $R=0,3$, $p=0,02$).

Резюме. Содержание биологически активных веществ, влияющих на энергетический обмен у женщин с ожирением, значительно выше, чем у лиц с нормальной массой тела. Однако женщины с метаболически здоровым ожирением характеризуются относительно сниженными значениями серотонина, грелина при равных значениях лептина, адипонектина. Зафиксирована положительная корреляция между собой биологически активных веществ, а также антропометрическими характеристиками. Женщины с чрезвычайно высоким уровнем серотонина характеризуются большей степенью абдоминального ожирения, ОТ/ОБ и гиперлептинемией.

Маркеры кардиоваскулярного риска: эндотелин-1, адипонектин, коэффициент Л/А, в общей группе достоверно отклоняются в патологическую зону, их значения не зависят от наличия метаболических расстройств у женщин с ожирением.

Коэффициент Л/А у женщин с ожирением в 5 раз превышает показатель здоровых лиц и коррелирует со степенью абдоминального ожирения и холестерином. Прямой связи коэффициента Л/А со степенью ожирения не получено. Женщины с метаболически осложненным ожирением имеют достоверно выше данный показатель, чем женщины с метаболически здоровым ожирением.

По шкале PROCAM у 90% пациенток с ожирением риск развития сердечно - сосудистых заболеваний был низкий (менее 10%), у 10%

пациенток средний (до 20%). Выявлены корреляционные зависимости балла по шкале PROCAM с антропометрическими, метаболическими, с уровнем серотонина.

Женщины с ожирением, даже без метаболических расстройств имеют больший риск сосудистых событий за счет увеличения эндотелина-1, индекса Л/А, лептина и низкого содержания адипонектина.

3.3. Нарушение пищевого поведения и психо – эмоциональный статус женщин с ожирением

Более 90% женщин предпринимали попытки снизить вес ранее, среди которых около 50% принимали пищевые добавки, 41 % снижали массу тела за счет увеличения физических нагрузок, 14% воспользовались методикой кодирования, и ни одна женщина ранее не принимала лекарственных препаратов. Среди причин, побудивших принять участие в программе снижения веса, преобладает неудовлетворенность внешним видом.

По данным литературы нарушения пищевого поведения у женщин выявляются в 98% случаев, тогда как у мужчин в 75% [69, 103]. И в нашем исследовании все наблюдаемые нами женщины имеют нарушения пищевого поведения (рис.3.4). Достоверной зависимости ПП от длительности ожирения нами не выявлено. По нашим данным, эмоциогенное ПП (30%) и экстернальное ПП (32%) встречается одинаково часто у женщин с ожирением. Ограничительное (38%) встречается несколько чаще других, что свидетельствует об эпизодических стремлениях этих больных к снижению веса.

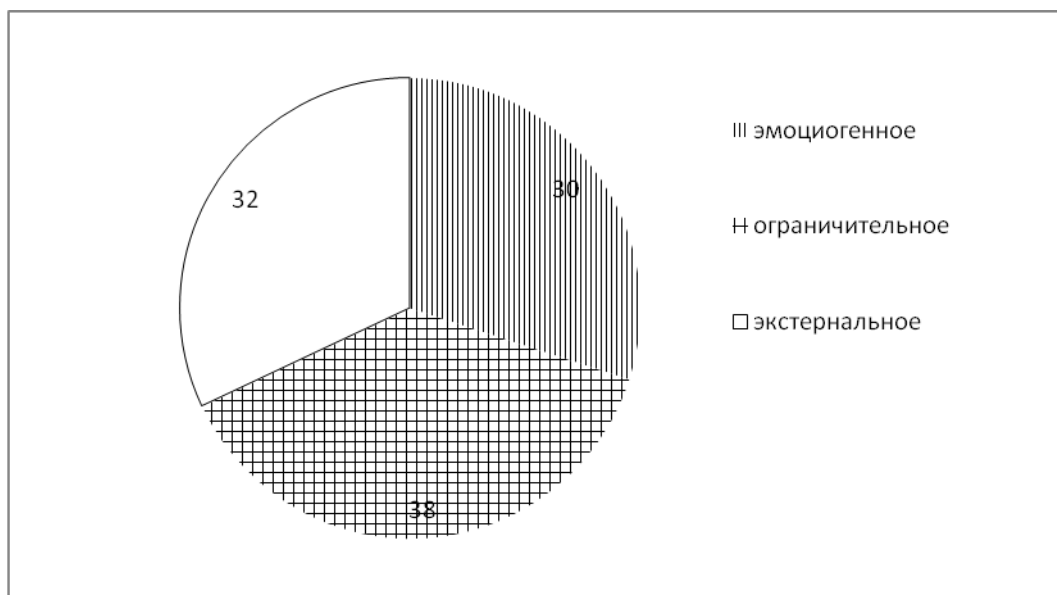
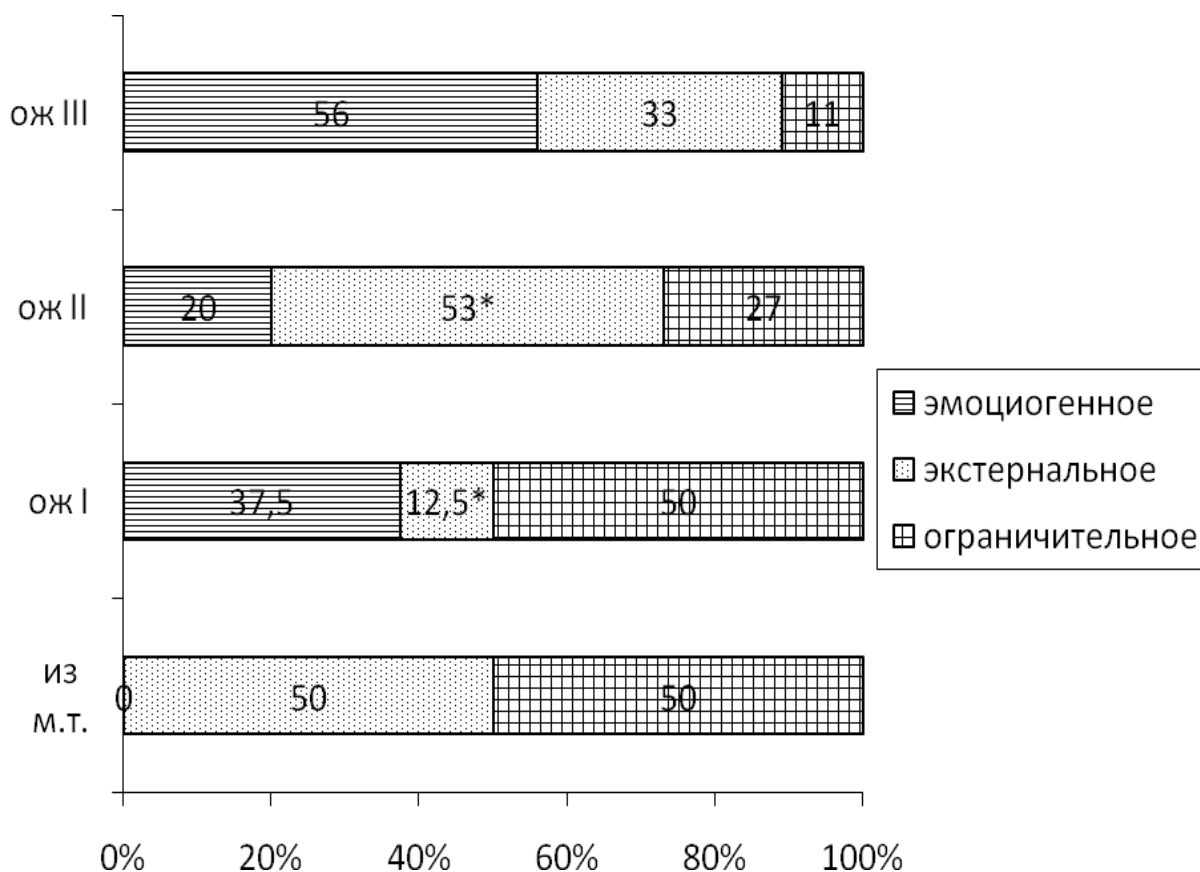


Рисунок 3.4. Структура нарушения пищевого поведения в группе женщин с ожирением.

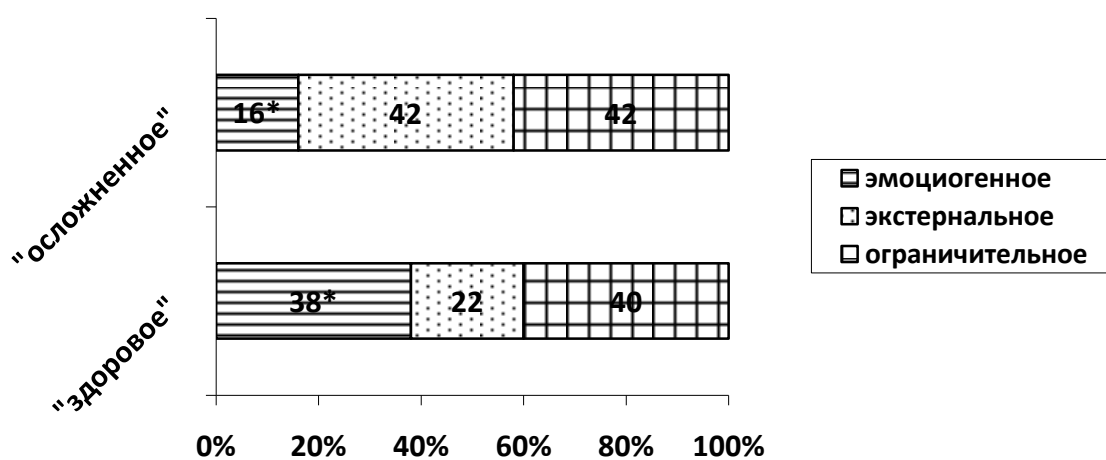
Анализ ПП в зависимости от степени ожирения, выявил некоторые закономерности. Так частота ограничительного ожирения уменьшалась от 1 степени к третьей, а эмоциогенного увеличивалась. Какой – либо закономерности появления экстернального ПП не найдено. При избыточной массе тела выявились нарушения пищевого поведения поровну в виде экстернального и ограничительного типа (рис. 3.5). При ожирении I ст преобладает ограничительный тип, экстернальное пищевое поведение доминирует при ожирении II ст., а эмоциогенное пищевое поведение наиболее характерно для ожирения III ст.



* различия между выбранными группами при $p \leq 0,05$ по критерию χ^2

Рисунок 3. 5. Распределение нарушения пищевого поведения по степени ожирения

Среди лиц с метаболически здоровым ожирением по сравнению с ОМО чаще встречалось эмоциогенное пищевое поведение. Женщины с ОМО характеризовались экстернальным и ограничительным нарушением пищевого поведения с равной частотой (рис. 3.6.).



* различия между выбранными группами при $p \leq 0,05$ по критерию χ^2

Рисунок 3.6. Пищевое поведение у женщин с разным типом ожирения.

Сравнительный анализ показывает, что при ограничительном пищевом поведении ИМТ, ОТ достоверно ниже, чем при экстернальном и эмоциогенном ПП ($p=0,01, 0,02$), таблица 3.9.

Таблица 3.9.

Антропометрические показатели в зависимости от типа нарушения пищевого поведения Me [25;75]

Показатели	Эмоциогенное	Экстернальное	Ограничительное	p
	n=17	n=18	n=21	
	1	2	3	
ИМТ, кг/м ²	34,0 (31,0;40,0)	36,5 (30,0;38,0)	32,0 (29,0;34,0)	p 1-2=0,6 p 2-3=0,02 p 1-3=0,01
ОТ, см	101,0 (95,0;113,0)	104,5 (96,3;118,0)	99,0 (92,0;10,0)	p 1-2=0,3 p 2-3=0,09 p 1-3=0,03
Вес, кг	96,0 (89,0;106,0)	96,5 (86,3;108,0)	87,0 (82,0;90,0)	p 1-2=0,5 p2-3=0,003 p 1-3=0,05

При экстернальном пищевом поведении уровень лептина был выше, чем при других нарушениях пищевого поведения (таблица 3.10). Женщины с нарушением ПП по ограничительному типу имели несколько ниже уровень эндотелина-1. Группы не отличались по уровню серотонина, грелина, адипонектина крови.

Таблица 3.10.

Содержание гормонов в группах, в зависимости от типа нарушения
пищевого поведения Me [25; 75]

Показатели	Эмоциогенное n=17	Экстернальное n=18	Ограничи- тельное n=21	p
	1	2	3	
Серотонин, нг/мл	251,6 (223,5;281,1)	292,6 (237,5;378,5)	275,4 (205,5;284,6)	p 1-2=0,1 p 2-3=0,1 p 1-3=0,8
Грелин нг/мл	0,7 (0,2;75,8)	35,6 (0,3; 66,8)	47,4 (0,3; 68,4)	p 1-2=0,6 p 2-3=0,5 p 1-3=0,4
Лептин нг/мл	62,4 (43,1;96,4)	73,2 (39,5;108,9)	65,8 (40,0;92,8)	p 1-2=0,04 p 2-3=0,6 p 1-3=0,7
Адипонектин нг/мл	16,0 (14,5;29,0)	21,0 (15,0;30,3)	15,5 (11,8;22,3)	p 1-2=0,3 p 2-3=0,3 p 1-3=0,5
Эндотелин-1 фмоль/мл	0,8 (0,1; 0,9)	0,7 (0,1; 0,9)	0,6 (0,3; 0,7)	p 1-2=0,3 p 2-3=0,1 p 1-3=0,01

Известно влияние гормонов жировой ткани и серотонина на психо-эмоциональное состояние и формирование патологии пищевого поведения. Мы провели анализ гормонального статуса при различной выраженности тревоги и депрессии.

Обследование женщин с ожирением выявило, что подавляющее большинство предъявляли жалобы, свидетельствующие об изменении их

психологического статуса (раздражительность, неустойчивость внимания, эмоциональная лабильность).

Принято считать, что при ожирении преобладают депрессивные расстройства. Анализ состояния эмоциональной сферы женщин с ожирением по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) показал, что 45 пациенток (80%) на момент исследования страдали клинически и субклинически выраженной депрессией. Только у 11 пациенток отсутствуют симптомы тревожно-депрессивных расстройств (рис.3.7). Средний балл по шкале HADS составил $10,4 \pm 4,4$ баллов. Балл депрессии HADS коррелирует с ХС ЛПОНП ($R=0,6$, $p=0,007$), с уровнем ТГ ($R=0,4$, $p=0,01$).

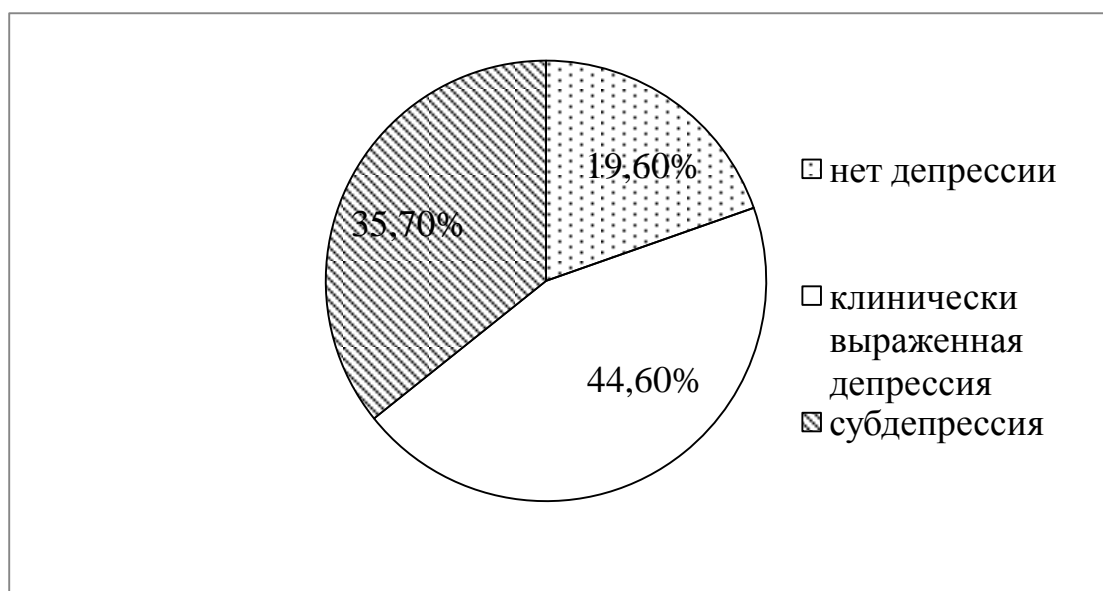


Рисунок 3.7. Распределение больных по степени выраженности депрессии (HADS).

Не выявили достоверных различий по возрасту, антропометрическим показателям и типу пищевого поведения в зависимости от степени депрессии по шкале HADS.

Зафиксированы меньшие значения серотонина, грелина в группе женщин, не имеющих депрессии (табл.3.11), но они остаются значительно выше группы сравнения. По остальным гормональным показателям группы женщин с различной степенью депрессии не отличаются (табл.3.11).

Таблица 3.11.

Гормональные показатели у женщин с ожирением в зависимости от степени депрессии - шкала HADS Me [25; 75]

	Отсутствие депрессии n=11	Субклинически выраженная n=21	Клинически выраженная n=24	p
	1	2	3	
Серотонин нг/мл	167,2 (148,8;242,3)	268,0 (267,9;351,1)	296,9 (272,6;377,9)	p 1-2= 0,001 p 2-3= 0,5 p1-3= 0,0006
Грелин нг/мл	0,8 (0,3;68,3)	0,7 (0,2;62,7)	54,4 (7,8;69,3)	p 1-2= 0,03 p 2-3= 0,6 p 1-3= 0,6
Лептин нг/мл	65,9 (51,7;91,5)	71,2 (37,3;112,6)	73,1 (43,1;98,0)	p 1-2= 0,7 p 2-3= 0,7 p 1-3= 0,4
Адипонектин нг/мл	16,0 (14,3;20,3)	27,5 (14,8;34,0)	16,0 (13,5;25,8)	p 1-2= 0,2 p 2-3= 0,1 p 1-3= 0,07
Эндотелин-1 фмоль/мл	0,6 (0,4;0,9)	0,7 (0,2;0,9)	0,5 (0,1;0,8)	p 1-2= 0,1 p 2-3= 0,5 p 1-3= 0,1

При делении на МЗО и ОМО установленные тенденции сохраняются при оценке по шкале HADS. Число женщин без депрессии составили 35% и 12% в группе ОМО без достоверных отличий.

По опроснику Бека у 36 женщин имелась легкая и умеренная депрессия, отсутствовали симптомы депрессии у 20 человек, тяжелой депрессии по данному опроснику у пациенток с ожирением выявлено не было (рис.3.8).

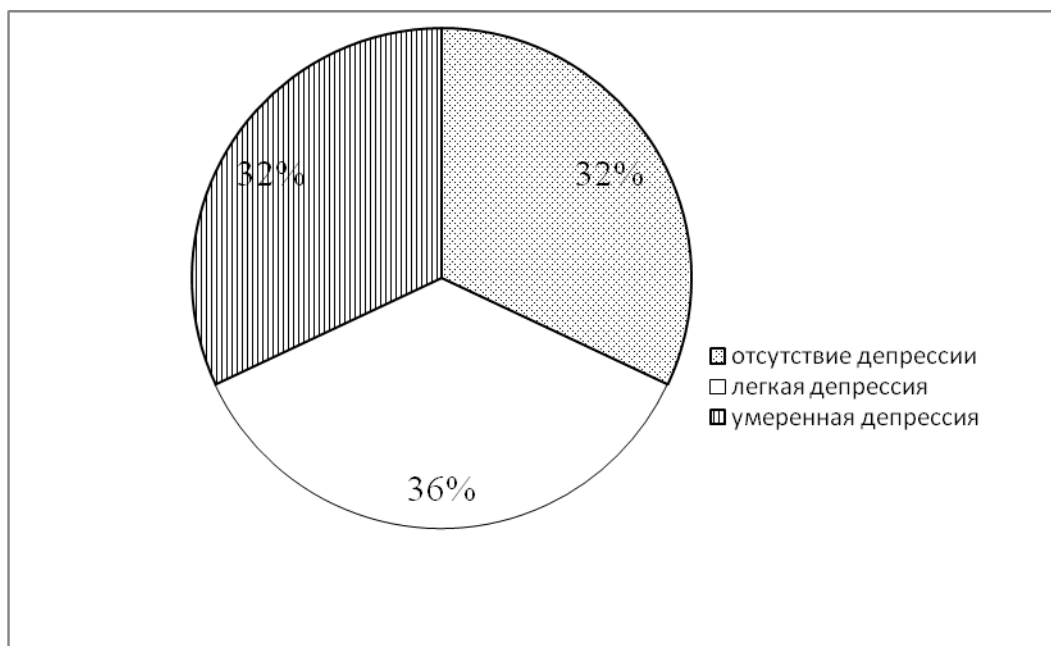
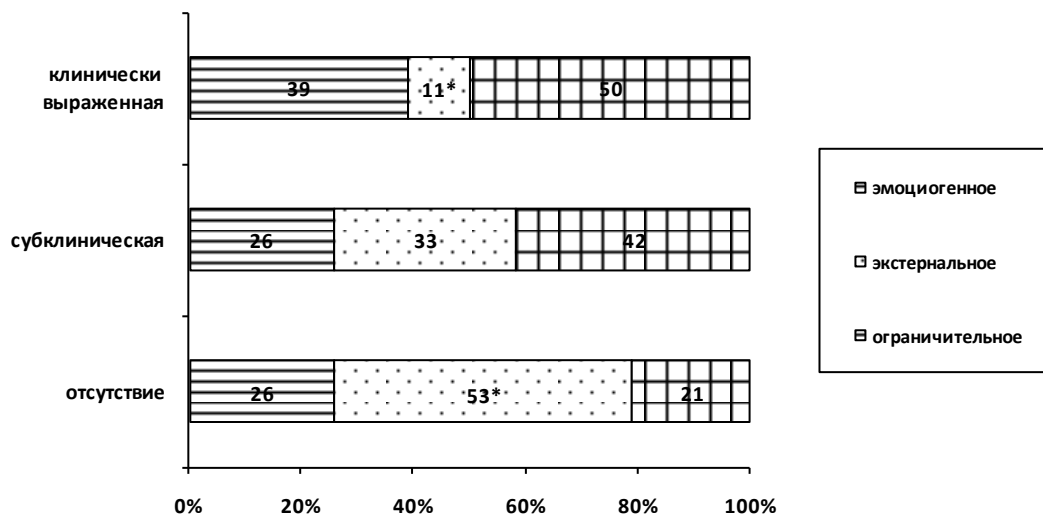


Рисунок 3.8. Распределение больных по степени депрессии по опроснику Бека.

По опроснику депрессии Бека у пациенток с ограничительным типом пищевого поведения встречаются признаки депрессии преимущественно легкой и умеренной степени выраженности.

Нами не было выявлено отличий по возрасту, антропометрическим показателям у женщин, в зависимости от степени депрессии по шкале Бека.

Практически каждая вторая женщина без депрессии имеет нарушение пищевого поведения по экстернальному типу. Женщины с депрессией чаще имеют нарушения пищевого поведения по ограничительному типу (рис.3.9).



* различия между выбранными группами при $p \leq 0,05$ по критерию χ^2

Рисунок 3.9. Нарушения пищевого поведения у женщин с ожирением в зависимости от степени депрессии по шкале Бека

Женщины с метаболически здоровым ожирением в 44% случаев не имели депрессии по шкале Бека против 28% пациенток среди женщин с метаболически осложненным ожирением.

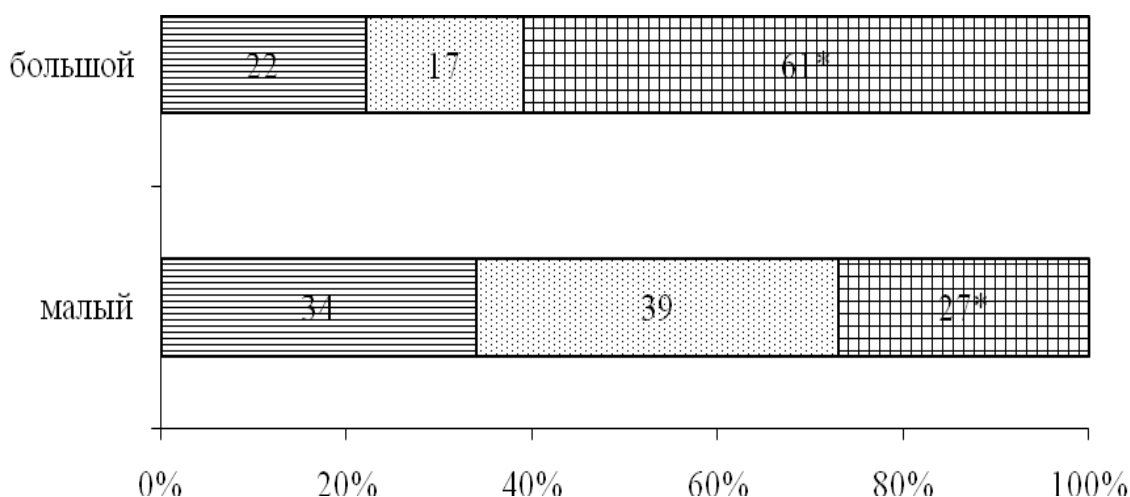
В группе МЗО симптомы депрессии были выявлены за счет легкой у 7 человек – 30 %, умеренная депрессия у 6 человек – 26%, отсутствие депрессии у 10 человек - 44%. В группе ОМО отсутствие депрессии у 9 человек – 28 %, легкой степени – 12 человек – 36 %, умеренная степень депрессии у 12 человек – 36 %. Средний балл по шкале депрессии Бека в 1 группе составил $12,6 \pm 7,0$, во второй группе $16,6 \pm 5,4$ ($p=0,4$).

Выявлены корреляции балла депрессии шкалы Бека с уровнем ЛПОНП ($R=0,4$, $p=0,04$), с уровнем общего холестерина ($R=0,3$, $p=0,04$), с уровнем глюкозы ($R=0,4$, $p=0,005$), со значением ИМТ ($R=0,3$, $p=0,02$).

По шкале Гамильтона «малый» депрессивный эпизод (7 – 15 баллов) наблюдается у 33 человек, у 23 человек имеет место «большой» депрессивный эпизод.

Женщины с МЗО имеют малый эпизод в 70% случаев против 55% при ОМО без достоверных различий.

У женщин с малым депрессивным эпизодом чаще выявляется экстернальное пищевое поведение, а с большим – ограничительное пищевое поведение (рис.3.10).



* различия между выбранными группами при $p \leq 0,05$ по критерию χ^2

Рис. 3.10. Распределение пищевого поведения у женщин с малым и большим эпизодом депрессии по шкале Гамильтона

Считаем, что связь ограничительного пищевого поведения с высокой степенью депрессии можно объяснить развитием «ограничительной» депрессии развивающейся при многочисленных неудачных попытках соблюдения диет.

Уровень серотонина был значимо выше в группе женщин с большим депрессивным эпизодом, такая же тенденция была свойственна для грелина (таблица 3.12). Эта зависимость подтверждалась корреляцией балла депрессии с уровнем грелина и лептина ($R=0,4$, $p=0,004$, $R=0,3$, $p=0,04$; соответственно).

Таблица 3.12

Гормональные показатели у женщин с ожирением при распределении их по степени депрессии по шкале Гамильтона Ме [25; 75]

	Малый депрессивный эпизод n=33	Большой депрессивный эпизод n=23	p
Серотонин нг/мл	262,5 (213,2;345,3)	286 (278;318,5)	0,05
Грелин нг/мл	0,7 (0,1;66,6)	59,3 (20,7;72,3)	0,07
Лептин нг/мл	65,5 (39,8;98,2)	78,4 (46,3;100,6)	0,3

Выявлена прямая связь балла депрессии по шкале Гамильтона с уровнем общего холестерина ($R=0,3$, $p=0,02$), с возрастом ($R=0,3$, $p=0,05$), со значениями ИМТ, ОБ, весом ($R=0,3$, $p=0,03$, $R=0,3$, $p=0,02$, $R=0,4$, $p=0,004$).

Анализ состояния эмоциональной сферы женщин с ожирением по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) показал, что у женщин значение уровня тревожности соответствует субклинически выраженной тревоге (8-10 баллов).

Оценка тревожных проявлений выявила значимый балл, в группе женщин с ожирением по шкале HADS. Установлена клинически выраженная тревога 36%, субклиническая у 45%, отсутствие у 19%. При делении пациенток на группы МЗО и ОМО, оказалось, что в группе МЗО достоверно реже выявляются симптомы тревоги (рис. 3.11).

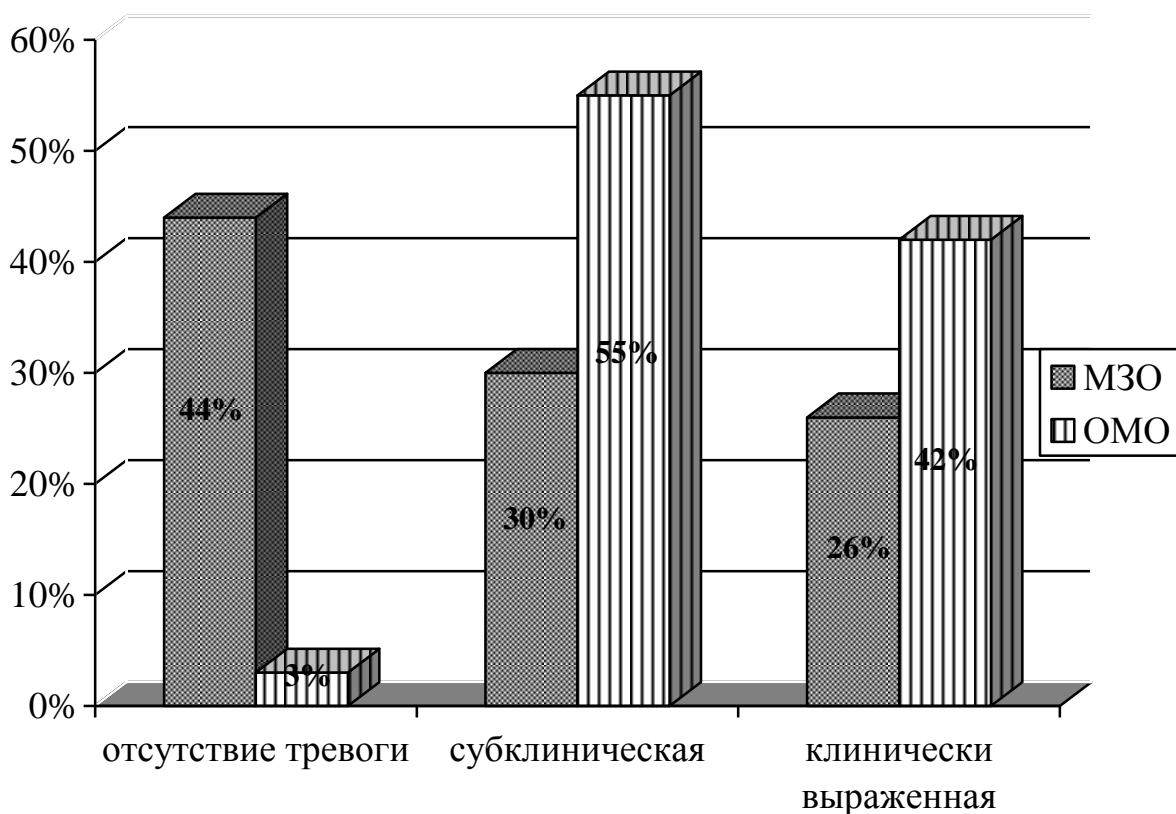


Рис.3.11. Выраженность тревожных расстройств, в группах женщин с разными формами ожирения HADS

Связи степени тревоги и нарушения типа ПП достоверно не было. Однако анализ гормонального спектра установил, что женщины с ожирением без тревоги имеют значимо низкий уровень серотонина 167,2 (148,8;248,8) нг/мл, по сравнению с субклинически выраженной 297,8 (258,7;406,) нг/мл и клинически выраженной 286,0 (273,1;313,2) нг/мл тревогой (табл. 3.13). У них же отмечен меньший уровень грелина 0,3 (0,2;66,9) нг/мл. Отличий по содержанию лептина, эндотелина-1, адипонектина, соматотропного гормона не выявлено.

Балл тревоги HADS коррелировал с уровнем холестерина ($R=0,3$, $p=0,009$), с глюкозой ($R=0,3$, $p=0,04$).

Пациентки с явлениями тревоги по шкале HADS, были значимо старше женщин без проявлений тревоги ($42,6 \pm 9,8$ и $38,1 \pm 6,8$, соответственно $p=0,01$).

Таблица 3.13

Гормональные показатели у пациенток с ожирением при распределении по степени тревоги - шкала HADS Me [25; 75]

	Отсутствие депрессии n=11	Субклинически выраженная n=21	Клинически выраженная n=24	p
	1	2	3	
Серотонин нг/мл	167,2 (148,8;248,8)	297,8 (258,7;406,0)	286,0 (273,1;313,2)	p 1-2=0,001 p 2-3= 0,5 p1-3=0,0006
Грелин нг/мл	0,3 (0,2;66,9)	35,6 (0,5;77,7)	18,3 (0,1;58,1)	p 1-2=0,6 p 2-3= 0,1 p 1-3=0,1
Лептин нг/мл	60,5(42,4;92,5)	80,0(38,9;100,0)	57,1(42,9;93,4)	p 1-2=0,3 p 2-3= 0,3 p 1-3=0,3
Адипонектин нг/мл	16,0(15,3;20,3)	25,0(15,0;30,5)	16,0(12,5;28,0)	p 1-2=0,2 p 2-3= 0,3 p 1-3=0,2
Эндотел-1 фмоль/мл	0,7(0,3;0,9)	0,8(0,2;1,0)	0,5(0,1;0,8)	p 1-2=0,3 p 2-3= 0,3 p 1-3=0,2

Как видно из представленных ниже данных у женщин с отсутствием тревоги чаще встречается нарушение пищевого поведения по ограничительному типу (рис.3.12).

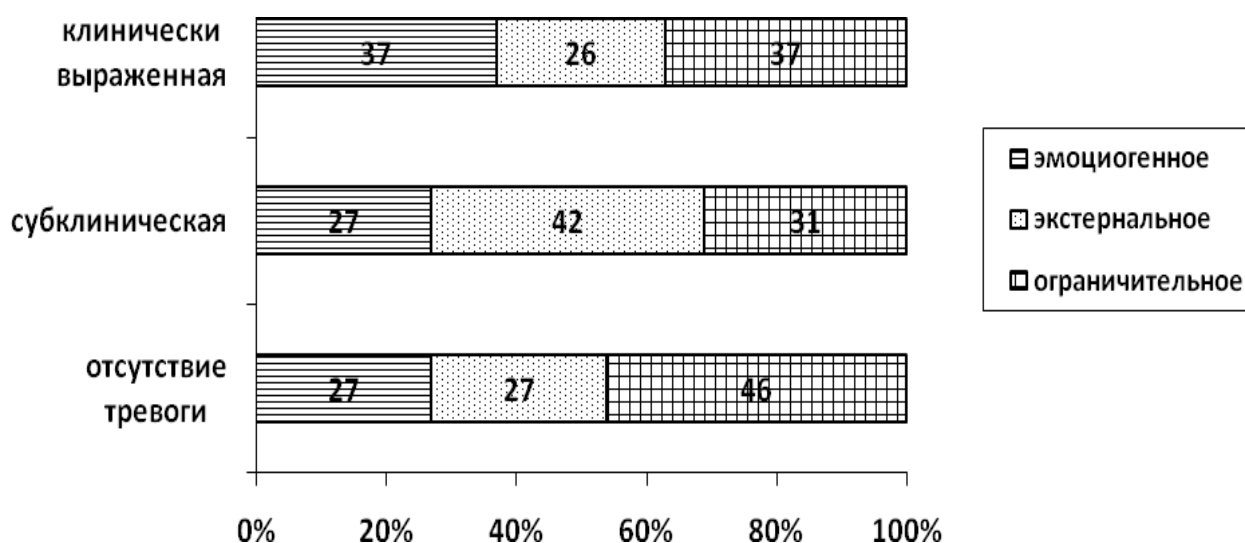


Рис. 3.12. Распределение типов пищевого поведения у пациенток с ожирением в зависимости от уровня тревоги по шкале HADS

При проведении тестирования на уровень тревожности по методике Спилбергера – Ханина у больных с ожирением средние значения реактивной тревожности (РТ) составили $41,8 \pm 6,7$ баллов. Низкая тревожность выявлена – у 4 человек (7%), умеренная тревожность – у 33 человек (59%), высокая тревожность – 19 человек (34%).

Анализ состояния тревожности у пациенток по методике Спилбергера-Ханина выявил умеренный уровень реактивной тревожности (РТ), показатели личностной тревожности находились в середине границы умеренного уровня. Но в группе женщин с ограничительным типом пищевого поведения чаще отмечался показатель высокой тревожности.

Балл реактивной тревожности коррелировал со значениями ИМТ ($R=0,4$, $p=0,006$), ОТ ($R=0,3$, $p=0,009$), ОБ ($R=0,3$, $p=0,02$), с возрастом ($R=0,3$, $p=0,01$), с глюкозой ($R=0,4$, $p=0,0008$), с ТГ ($R=0,3$, $p=0,02$), с общим холестерином ($R=0,3$, $p=0,04$), с ЛПОНП ($R=0,5$, $p=0,01$), с ОТ/ОБ ($R=0,3$, $p=0,02$), с весом ($R=0,3$, $p=0,01$).

Средний балл личностной тревожности в группе составил $42,6 \pm 8,0$ – умеренный уровень. Умеренная степень тревожности наблюдалась у 32 человек (57%), высокая тревожность у 24 человек (43%).

Балл личностной тревожности коррелировал с весом ($R=0,3$, $p=0,01$), со значениями ИМТ, ОТ ($R=0,3$, $p=0,02$, $R=0,3$, $p=0,04$), с показателями глюкозы ($R=0,3$, $p=0,01$).

Антропометрические и гормональные показатели, не различались при распределении пациенток по степени тревожности по шкале Спилбергера – Ханина

Балл реактивной тревожности коррелировал со значениями ИМТ ($R=0,4$, $p=0,006$), ОТ ($R=0,3$, $p=0,009$), ОБ ($R=0,3$, $p=0,02$), с возрастом ($R=0,3$, $p=0,01$), с глюкозой ($R=0,4$, $p=0,0008$), с ТГ ($R=0,3$, $p=0,02$), с общим холестерином ($R=0,3$, $p=0,04$), с ЛПОНП ($R=0,5$, $p=0,01$), с ОТ/ОБ ($R=0,3$, $p=0,02$), с весом ($R=0,3$, $p=0,01$).

Средний балл личностной тревожности в группе составил $42,6 \pm 8,0$ – умеренный уровень. Умеренная степень тревожности наблюдалась у 32 человек (57%), высокая тревожность у 24 человек (43%).

Балл личностной тревожности коррелировал с весом ($R=0,3$, $p=0,01$), со значениями ИМТ, ОТ ($R=0,3$, $p=0,02$, $R=0,3$, $p=0,04$), с показателями глюкозы ($R=0,3$, $p=0,01$). Антропометрические и гормональные показатели, не различались при распределении пациенток по степени тревожности по шкале Спилбергера – Ханина.

Таким образом, тревожное состояние было выявлено у всех обследованных, однако пациентки с ограничительным типом пищевого поведения имели больший процент высокой степени реактивной и личностной тревоги.

Резюме. Нарушения пищевого поведения регистрируются у всех пациенток с ожирением, с одинаковой частотой встречаемости по типам. Среди лиц с метаболически здоровым ожирением эмоциогенное пищевое поведение встречается чаще, чем при метаболическом синдроме. У пациенток с ожирением имеются психоэмоциональные расстройства не только в виде депрессии, но и тревоги. Депрессивные проявления встречаются в более 50% вне зависимости от наличия метаболических осложнений. Отсутствие депрессии характеризуется значимо низким уровнем серотонина, по сравнению с наличием депрессии, но сохраняется крайне высоким относительно группы сравнения. Достоверно чаще ограничительное ПП встречается у женщин с проявлениями большого депрессивного эпизода по шкале Гамильтона, у них же был достоверно выше уровень серотонина. Балл депрессии по шкале Гамильтона коррелировал с уровнем лептина, грелина, холестерина, ИМТ, возрастом, весом. По шкале Бека выявлялись сравнимые корреляции. Установлено наличие субклинически и клинически выраженной тревоги в 60% случаев и значимо чаще у лиц с ОМО. Отсутствие тревоги характеризовалось сниженным уровнем серотонина.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СИБУТРАМИНА НА КЛИНИЧЕСКИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

4.1 Изменение клинических и гормональных параметров

Эффективность проводимого лечения у женщин с ожирением мы анализировали через 24 недели комплексного лечения. Через полгода средняя масса тела у изучаемых снизилась на $7,6 \pm 6,1$ кг, это составило более 5% от исходных значений, что считается хорошим результатом. Достоверно уменьшились ИМТ на $7,2 \pm 6,1$ кг/м², ОТ на $5,0 \pm 4,3$ см ($p=0,000..$) и улучшением индекса ОТ/ОБ ($p=0,04$). (Табл. 4.1)

Таблица 4.1.

Антропометрические показатели женщин с ожирением через 6 месяцев лечения ($M \pm \sigma$)

	Исходно n=56	Через 6 мес n=56	p
Вес, кг	94,2±16,3	89,5±17,9	0,000..
ОТ, см	103,1±13,6	99,2±15,4	0,000..
ИМТ, кг/м ²	34,6±6,1	33,0±6,6	0,000..
ОТ/ОБ	0,9±0,1	0,8±0,1	0,04

Наибольшая эффективность комплексной терапии была зарегистрирована у пациенток с ИМТ до 35, 0 кг/м² (рис.4.1). Значительно уменьшилось число женщин с I степенью ожирения (20%), которые перешли в градацию избыточной и нормальной массы тела. Интересен факт, что число больных с ожирением III ст, не вышли из этой категории, но достоверно уменьшили ИМТ 1.5 кг/м^2 $42,0 (40,0;43,0) \text{ кг/м}^2$ (рис.4.1).

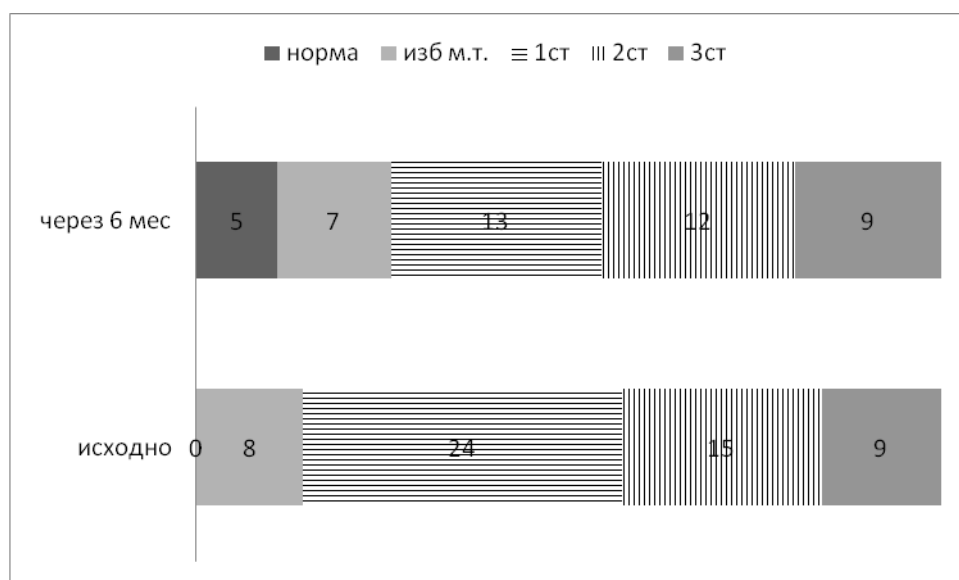


Рисунок 4.1. Динамика степени ожирения через 6 месяцев лечения

По факту снижения веса были сформированы 3 подгруппы лечения. Подгруппу 1Л - составили 12 человек (22 %) со снижением массы тела более 10% от исходного. Подгруппа 2Л - с хорошим эффектом представлена 18 женщинами (32 %) и подгруппа 3Л - 26 (46%) больными, снижении массы тела менее 5% от исходной.

При распределении женщин по подгруппам выявлено представительство практически всех степеней ожирения вне зависимости от снижения массы тела (табл.4.2).

Таблица 4.2

Распределение исходной степени ожирения по подгруппам эффективности лечения

	группа 1 Л n=12	группа 2 Л n=18	группа 3 Л n=26
Избыточная масса тела	5	2	1
Ожирение I ст	7	11	6
Ожирение II ст	0	2	13
Ожирение III ст	0	3	6

Исключение составила подгруппа 1Л, где отсутствуют пациентки с ИМТ выше 35 кг/м^2 . Интересным является факт, что 25% (6) женщин с I степенью ожирения снизили вес менее, чем на 5%, в то время как 33% женщин с III степенью ожирения уменьшили вес на 5% и более. Таким образом, высокая степень ожирения не является препятствием для эффективного снижения массы тела.

Наибольшего снижения массы тела через 6 месяцев достигли больные, имеющие исходно избыточную массу тела и ожирение I ст (подгруппа 1Л). Им удалось снизить массу тела на $13,0 \pm 4,6 \text{ кг}$ ($p=0,002$), ИМТ с $29,6 \pm 2,4$ до $26,1 \pm 2,1 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,000..$), окружность талии на $8,1 \pm 4,2 \text{ см}$ с $91,4 \pm 5,3$ до $83,1 \pm 4,2 \text{ см}$ ($p=0,000..$) (рис. 4.2).

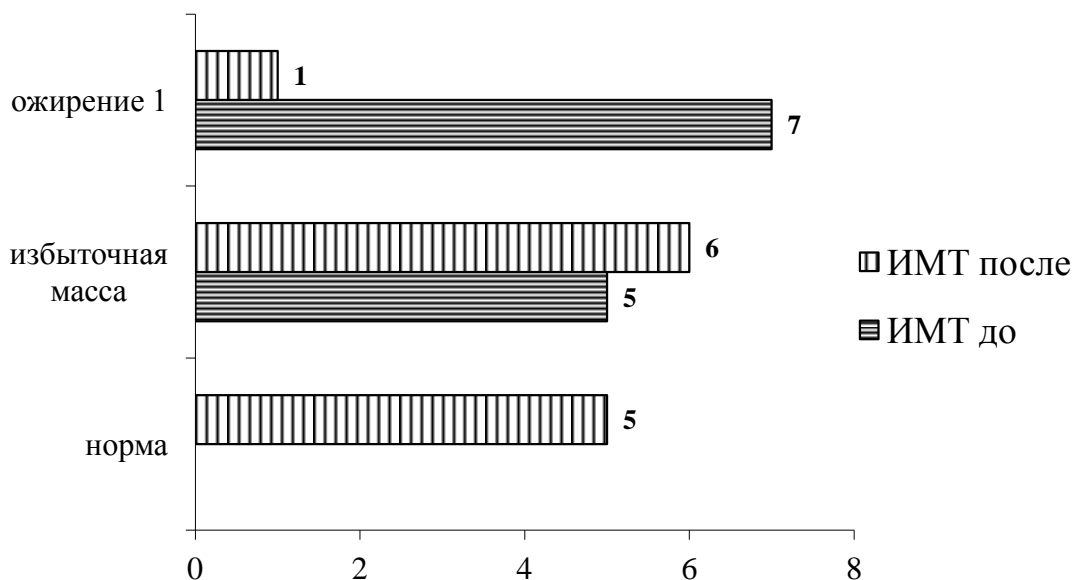


Рис.4.2. Динамика ИМТ пациенток, снизивших вес $\geq 10\%$.

У женщин с хорошим эффектом лечения (снижение массы тела от 5-9,9%) через 6 месяцев комплексного лечения масса тела в среднем снизилась на $5,4 \pm 5,6 \text{ кг}$, ИМТ с $34,5 \pm 7,0$ до $31,9 \pm 6,5 \text{ кг}$ ($p=0,000..$), ОТ уменьшилась на $3,7 \pm 4,1 \text{ см}$ ($101,3 \pm 11,5$ до $96,8 \pm 12,0$; $p=0,000..$) (рис.4.3).

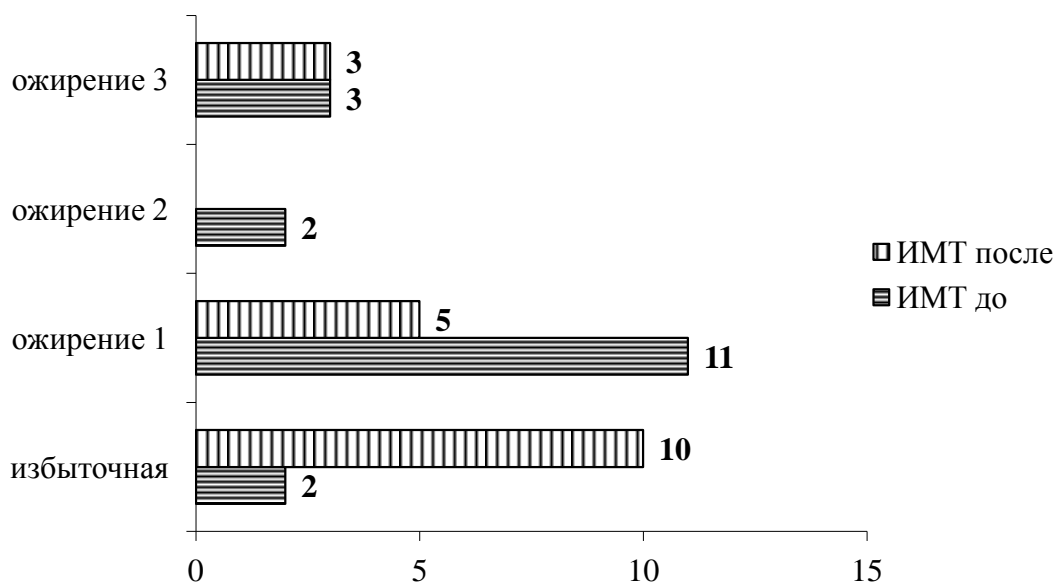


Рис. 4.3. Динамика ИМТ, пациенток снизивших массу тела на 5% - 9,9%

Хотя остальные пациентки (26 человек) не достигли оптимального уровня снижения веса, но и у них произошло его уменьшение на $2,2 \pm 4,1$ кг ($p=0,004$), уменьшение ОТ на $2,7 \pm 3,5$ см ($p=0,0001$) (рис.4.4). Пациентки третьей группы снизили вес на 2% от исходной массы тела.

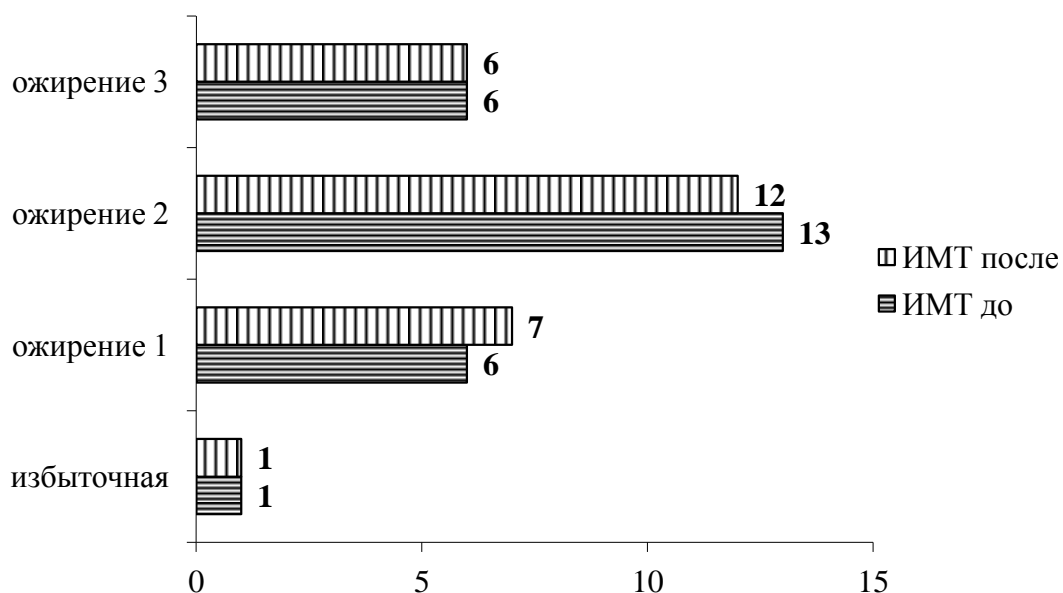


Рис. 4.4. Динамика ИМТ пациенток, не достигших 5 % снижения массы тела

При сравнении антропометрических параметров, следует, что подгруппы лечения различались по исходным и окончательным параметрам (табл. 4.3).

Таблица 4.3.

Динамика антропометрических показателей после комплексной терапии у женщин с ожирением ($M \pm \sigma$)

	группа 1 Л n=12	группа 2 Л n=18	группа 3 Л n=26	P
	1	2	3	
ИМТ кг/м ² , исходно	29,6±2,4	34,5±7,0	36,9±5,7	p1-2=0,02 p1-3=0,000.. p 2-3= 0,01
ИМТ кг/м ² , после лечения	26,1±2,1	31,9±6,5	36,1±3,4	p1-2=0,004 p1-3= 0,000.. p2-3 =0,001
p с исходным	p=0,002	p=0,003	p=0,004	
ОТ см, исходно	91,4±5,3	101,3±11,5	108,8±14,9	p 1-2= 0,07 p 1-3=0,009 p 2-3= 0,000..
ОТ см, после лечения	83,1±4,2	96,8±12,0	106,9±15,7	p 1-2= 0,03 p 1-3=0,000.. p 2-3=0,000..
p с исходным	p=0,004	p=0, 0003	p=0,0001	
Вес кг, исходно	79,5±8,7	92,1±13,5	101,5±17,3	p 1-2=0,1 p1-3 =0,004 p 2-3=0,000..
Вес кг, после лечения	70,2±8,5	85,3±12,5	100,2±17,1	p 1-2=0,003 p1-3 =0,000.. p 2-3=0,000..
p с исходным	p=0,002	p=0,0003	p=0,002	

Через 6 месяцев комплексного лечения имелось достоверное улучшение ИМТ, веса и ОТ во всех подгруппах. Однако большего эффекта достигают женщины с избыточной массой тела и ожирением I степени, т.е. с невысокой степенью избыточного веса. Женщинам с большей степенью ожирения требуется видимо большая длительность лечения.

Уменьшение массы тела у женщин с ожирением приводит к значимому снижению уровня лептина, что можно рассматривать и как уменьшение

лептинрезистентности (табл. 4.4). Кроме того, этот процесс сопровождается снижением грелина, что должно привести к уменьшению аппетита. Отмечено достоверное снижение концентрации серотонина от исходного уровня, которая сохраняется выше, чем в группе сравнения. Снижение индекса массы тела сопровождается уменьшением эндотелина-1, коэффициента Л/А и увеличению адипонектина и, следовательно, снижению риска сердечно - сосудистых событий. Данные изменения подтверждают отчетливую связь метаболической активности жировой ткани с массой тела.

Таблица 4.4

Динамика содержания адипокинов, серотонина и эндотелина-1 у женщин с ожирением при лечении Me [25;75]

Показатели	Исходно n=56	После лечения n=56	P
Серотонин, (нг/мл)	275,4 (206,7;297,1)	222,8 (170,1;251,9)	0,04
Грелин (нг/мл)	32,9 (0,3;67,1)	0,2 (0,1;37,5)	0,001
Лептин (нг/мл)	69,4 (40,0;98,1)	31,7 (24,8;76,0)	0,0004
эндотелин-1 фмоль/мл	0,6 (0,2;0,9)	0,1 (0,0;0,4)	0,004
Адипонектин (нг/мл)	16,0 (14,0;25,0)	28,5 (16,0;38,0)	0,04
гормон роста (нг/мл)	0,3 (0,01;6,9)	0,04 (0,01;0,04)	0,7
Л/А	4,0 (2,5;6,0)	1,7 (1,3;3,2)	0,003

Анализ динамики ИМТ по фенотипу ожирения показал, что эффективность лечения зависит от исходных метаболических показателей женщин с ожирением. Наибольшая эффективность комплексной терапии была зарегистрирована у женщин со «здоровым» ожирением, 39% которых оказались в группе достигших >10% снижения веса, против 9% в группе ОМО (p=0,01) (Рисунок 4.5).

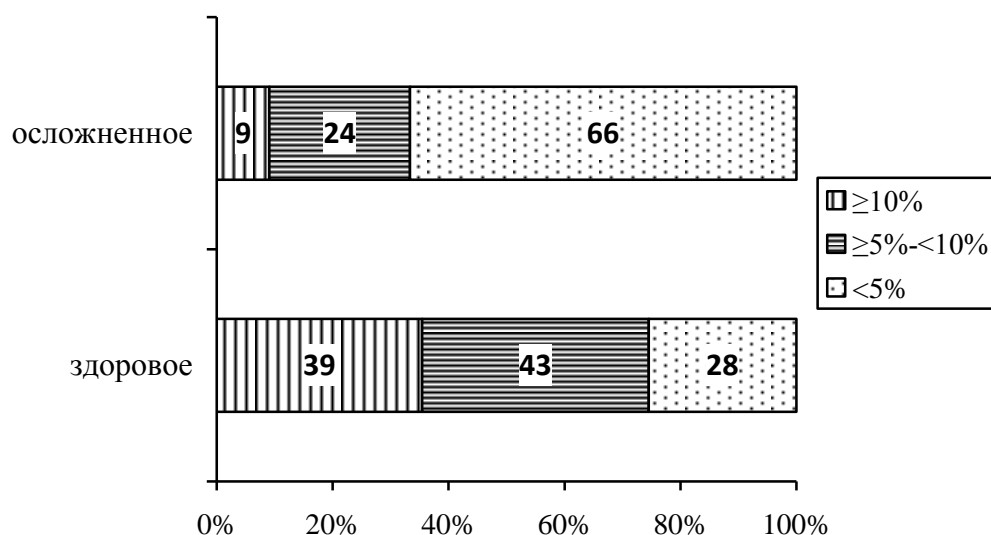


Рисунок 4.5. Распределение женщин с различным метаболическим профилем по степени снижения массы тела

Таким образом, нами показано, что эффективность снижения веса зависит от наличия метаболических нарушений, которые могут препятствовать этому процессу.

Сравнение гормонов жировой ткани и серотонина исходно и после лечения по подгруппам эффективности снижения массы тела выявили однонаправленные изменения массы тела и содержания грелина, лептина, эндотелина-1 во всех подгруппах с разной степенью статистической достоверности (таблица 4.5.). Как видно из данных, представленных в таблице, наиболее ярко эти изменения проявлялось в подгруппе 1Л с достоверным снижением лептина, почти в 2 раза. Содержание грелина уменьшилось практически до нормальных значений. Крайне интересным выглядят факты улучшения маркеров сердечно-сосудистого риска только в подгруппе со снижением ИМТ более 10%. Выявлено достоверное повышение адипонектина и снижение эндотелина-1.

Таблица 4.5

Уровень содержания адипокинов, серотонина, эндотелина-1 в сыворотке крови при лечении терапии по подгруппах снижения веса Me [25;75]

	группа 1Л n=12	группа 2Л n=18	группа 3Л n=26	p
	1	2	3	
Серотонин исходно (нг/мл)	201,8 (148,8; 271,5)	284,6 (220,5;451,5)	294,7 (277,0; 353,0)	p 1-2=0,03 p1-3=0,00.. p 2-3=0,6
Серотонин после лечения	229,1 (169,9; 290,1)	200,7 (160,1;243,3)	240,3 (196,2;256,2)	p 1-2=0,6 p1-3=0,7 p 2-3=0,1
p с исходным	p=0,04	p=0,6	p=0,1	
Грелин исходно (нг/мл)	0,3 (0,1; 0,9)	47,4 (0,3; 72,8),	59,9 (0,4;73,4)	p 1-2=0,03 p 2-3=0,9 p 1-3=0,03
Грелин после лечения	0,1 (0,0;0,1)	15,3 (0,2;68,3)	42,6 (8,7;55,8)	p 1-2=0,1 p 2-3=0,6 p 1-3=0,06
p с исходным	p=0,005	p=0,5	p=0,07	
Лептин исходно (нг/мл)	53,3 (40,0;71,2)	45,5 (40,2; 80,5)	92,8 (49,8; 113,8),	p 1-2=0,4 p 2-3=0,1 p 1-3 =0,04
Лептин после лечения	23,5(20,2;54,6)	33,2(27,6;65,9)	53,4 (30,1;90,1)	p 1-2=0,4 p 2-3=0,7 p 1-3 =0,6
p с исходным	p=0,005	p=0,2	p=0,2	
Адипонектин исходно (нг/мл)	15,0 (10,5;16,0)	16,0 (14,5;26,3)	28,0 (15,5;34,0)	p 1-2=0,1 p 2-3=0,1 p 1-3=0,004
Адипонектин после лечения	17,5 (16,0;22,0)	19,0 (16,5;26,0)	27,5 (21,5;29,8)	p 1-2=0,4 p 2-3=0,3 p 1-3=0,06
p с исходным	p=0,02	p= 0,8	p=0,6	
Эндотелин-1 исходно (фмоль/мл)	0,4 (0,2;0,7)	0,4 (0,1;0,8)	0,7 (0,4;0,9)	p 1-2=0,3 p 2-3=0,2 p 1-3=0,2
Эндотелин-1 после лечения	0,06 (0,01;0,1)	0,1 (0,0;0,3)	0,2 (0,0;0,4)	p 1-2=0,1 p 2-3=0,2 p 1-3=0,3
p с исходным	p=0,04	p=0,2	p=0,2	

Анализ исходных показателей установил, что в подгруппе 1Л показатели серотонина, грелина были достоверно ниже, чем в других подгруппах (табл. 4.5). Уровень лептина был самым высоким в подгруппе 3Л. Уровень эндотелина-1 по группам не отличался (табл.4.5).

Наибольший интерес представляет изменение серотонина. Так, в подгруппе эффективного снижения массы тела -1Л уровень серотонина в результате лечения значительно увеличился. В других же случаях имелась тенденция к снижению нейромедиатора. То есть, от наименьшего уровня в 1Л подгруппе по сравнению с другими, он вырос, и в результате перестал отличаться от подгрупп 2Л и 3Л. Увеличение серотонина можно оценивать, как логическое следствие фармакологического эффекта сибутрамина, а значимое снижение веса, как его результат.

Таким образом, снижение массы тела (более 10% от исходного) происходит у женщин с исходно более низким уровнем серотонина и грелина, с разнонаправленной затем динамикой этих гормонов при снижении массы тела. В результате лечения в этой группе произошли существенные положительные сдвиги и по лептинчувствительности и среди маркеров кардиоваскулярного риска.

Анализ содержания адипокинов и серотонина в зависимости от метаболического фенотипа ожирения выявил благоприятные изменения как при МЗО, так и при ОМО снижения массы тела сопровождается уменьшением уровня лептина, что опосредованно приводит к улучшению инсулинчувствительности и следовательно, к благоприятным изменениям метаболических явлений (табл.4.6). Отчетливое снижение грелина в группах физиологически должно сопровождаться уменьшением аппетита и следовательно закреплению привычки рационального питания.

Таблица 4.6

Динамика содержания серотонина, грелина, лептина до и после лечения
в основных группах Me [25;75]

	МЗО	ОМО	p
	n=23	n=33	
	1	2	
Серотонин исходно (нг/мл)	202,2 (152,2;248,8)	297,4 (278,1;378,7)	p = 0,000..
Серотонин после лечения	210,9 (161,2; 229,8)	249,7 (116,7;281,2)	p=0,07
p с исходным	p=0,05	p=0,5	
Грелин исходно (нг/мл)	0,4 (0,2;64,0)	35,6 (0,3;68,5)	p =0,1
Грелин после лечения	0,1 (0,1;52,9)	0,8 (0,1;31,1)	p=0,7
p с исходным	p=0,008	p=0,04	
Лептин исходно (нг/мл)	70,1 (42,7;95,3)	69,7 (41,2;98,2)	p =0,8
Лептин после лечения	34,2 (26,1;76,5)	30,9 (20,7;52,5)	p =0,04
p с исходным	p=0,005	p=0,02	

Динамика серотонина была разнонаправленной, в зависимости от его исходного уровня. В группе МЗО при снижении веса отмечалось увеличение серотонина, аналогично первой подгруппе 1Л эффективного снижения массы тела, и подтверждает факт, что назначение сибутрамина наиболее эффективно в этой группе женщин. В группе ОМО исходно высокий уровень серотонина снижался, и сравнивался со значениями группы МЗО.

Сравнение динамики маркеров сердечно-сосудистых осложнений в основных группах выявило значимое улучшение уровня адипонектина,

эндотелина-1 и индекса лептин/адипонектин в группе метаболически здорового ожирения (табл.4.7). В группе осложненного ожирения значимых изменений не определялось.

Полученные данные подтверждают необходимость снижения веса у женщин с «метаболически благополучным» ожирением, которое приводит к снижению сердечно – сосудистого риска за счет изменения адипокина, эндотелина-1, лептина.

Таблица 4.7

Динамика маркеров кардиоваскулярного риска в основных группах лечения Me [25;75]

	МЗО n=23	ОМО n=33	p
	1	2	
Адипонектин (нг/мл)	16,0 (10,0;29,0)	19,0 (15,0;29,5)	p =0,8
Адипонектин после лечения	20,0 (18,0;30,0)	16,0 (16,0;20,0)	p=0,05
p с исходным	p=0,04	p= 0,7	
Эндотелин-1 исходно (фмоль/мл)	0,4 (0,1;0,8)	0,7 (0,3;0,9)	p=0,2
Эндотелин-1 после лечения	0,1 (0,09;0,1)	0,4 (0,1;0,4)	p=0,06
p с исходным	p=0,04	p=0,1	
Лептин/адипонектин	2,8 (2,0;3,3)	4,0 (2,0;6,0)	p=0,05
Л/А после лечения	1,9 (1,5;3,0)	1,3 (1,1;2,6)	p=0,2
p с исходным	p=0,01	p=0,09	

Резюме. Снижение массы тела на фоне комплексной терапии с включением сибутрамина приводит к достоверному уменьшению уровней лептина, грелина, эндотелина-1, индекса Л/А, повышения адипонектина.

Применение сибутрамина сопровождается увеличением содержания серотонина у пациенток, наиболее активно снижающих вес.

Женщины с МЗО показывают лучший эффект по снижению массы тела по сравнению с ОМО.

Положительная динамика маркеров кардиоваскулярного риска: адипонектина, эндотелина-1, индекса Л/А отмечена только в группе МЗО и в подгруппе снижения массы тела более 10%.

4.2. Влияние психоэмоционального статуса и нарушения пищевого поведения на изменение веса

Анализ ПП через 6 месяцев лечения показал, что исходный вариант ПП практически не влиял на эффективность лечения. Пациентки с ограничительным типом нарушения пищевого поведения, в среднем снизили массу тела на 4,0 (1,0; 9,0 кг; $p=0,0002$), ИМТ 1,0 (0,0; 4,0 кг/м²; $p=0,001$), ОТ 5,0 (1,0; 7,0 см; $p=0,0004$). Хорошая динамика снижения антропометрических показателей произошла у женщин с эмоциогенным типом пищевого поведения, со снижением массы тела на 4,0 (2,0; 8,0 кг; $p=0,0004$), ИМТ на 2,0 (1,0; 3,0 кг/м²; $p=0,0009$), ОТ на 3,0 (1,0; 6,0 см; $p=0,0005$). Примерно такое же снижение массы тела было зафиксировано у пациенток с экстернальным типом пищевого поведения. Среднее снижение массы тела в группе женщин произошло на 3,0 (1,0; 4,0 кг; $p=0,001$), ИМТ на 1,0 (0,0; 2,0 кг/м²; $p=0,005$), ОТ на 3,0 (1,0; 5,5 см, $p=0,0009$).

Изучение динамики содержания адипонектинов, серотонина, эндотелина-1 в зависимости от типа ПП, не выявило закономерностей. Через 24 недели комплексного лечения у женщин с эмоциогенным и ограничительным нарушением ПП произошло достоверное снижение грелина ($p=0,01$, $p = 0,02$ соответственно), лептина ($p=0,01$, $p= 0,02$) и эндотелина -1 при эмоциогенным нарушением ПП ($p=0,05$). У пациенток с ограничительным типом ПП после приема сибутрамина уровень лептина

стал достоверно ниже, чем в группе женщин с эмоциогенным типом пищевого поведения ($p=0,01$).

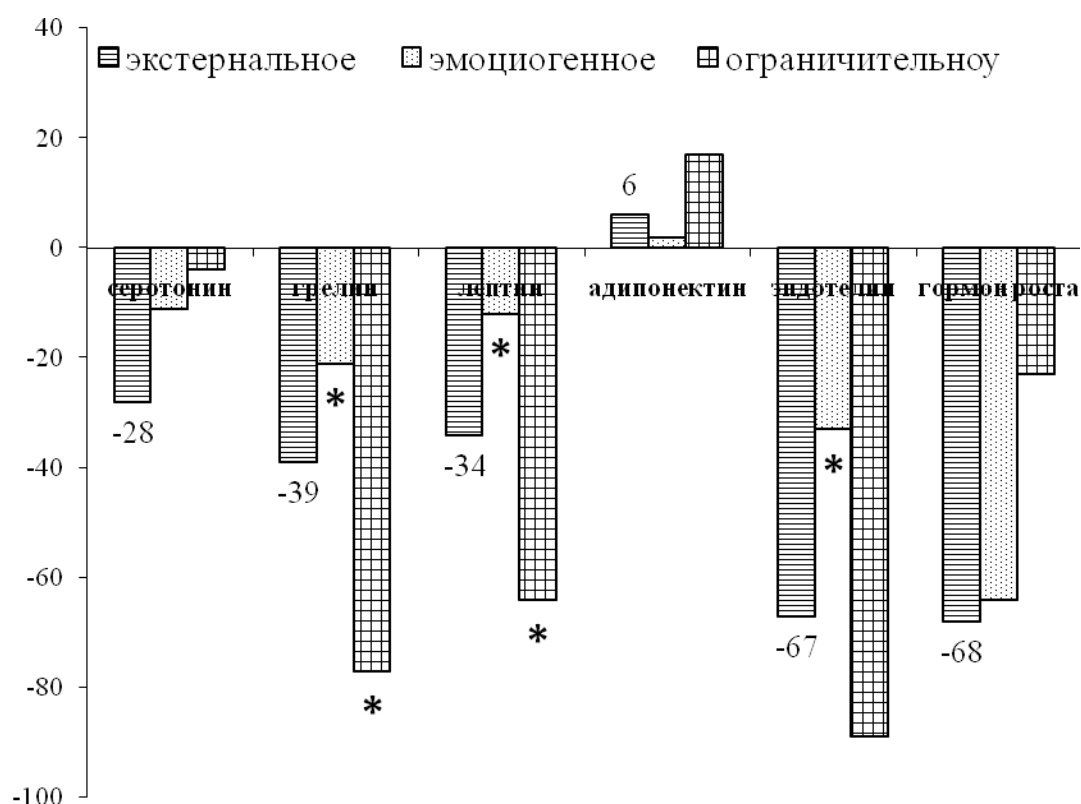


Рис.4.6. Динамика гормонов (%) у женщин с ожирением при различных типах ПП при снижении веса

Отмечено, что в группе женщин с экстернальным типом ПП, изучаемые гормональные показатели не изменились. Экстернальный тип ПП более типичен для пациенток с ОМО, что может объяснять отсутствие значимого положительного результата у больных данной категории.

После лечения произошло значительное улучшение в психо – эмоциональном статусе. Значительно уменьшилось представительство депрессии и ее выраженность: у 45% женщин симптомы депрессии (по шкале HADS) отсутствовали, у 35% женщин выявлялась субклинически выраженная депрессия, у 20% женщин – клинически выраженная депрессия.

Степень депрессии не влияла на динамику снижения массы тела, изменения были не достоверны. Через 24 недели комплексного лечения пациентки без депрессии по шкале HADS снизили вес на 8,0 (1,5;9,0 кг; $p=0,01$), ИМТ на 2,0 (1,0; 3,5 кг/м²; $p=0,005$), ОТ на 5,0 (1,0; 7,0 см; $p=0,004$). Пациентки с субклинически выраженной депрессией уменьшили вес на 2,5 (1,0; 7,0 кг; $p=0,0001$), ИМТ на 1,0 (0,0; 2,3 кг/м²; $p=0,003$), ОТ на 3,5 (1,0; 6,0 см; $p=0,0004$). У пациенток с клинически выраженной депрессией потеря массы тела составила 3,0 (1,8; 6,0 кг; $p=0,00006$), ИМТ на 1,0 (0,0; 3,0 кг; $p=0,0006$), ОТ на 3,0 (0,0; 6,0 см; $p=0,0004$).

Однако выявлена статистическая разница по содержанию гормонов. После шестимесячного приема сибутрамина только у пациенток с клинически выраженной депрессией произошло достоверное снижение уровней грелина, лептина. У пациенток без признаков депрессии увеличился уровень адипонектина (рис.4.7).

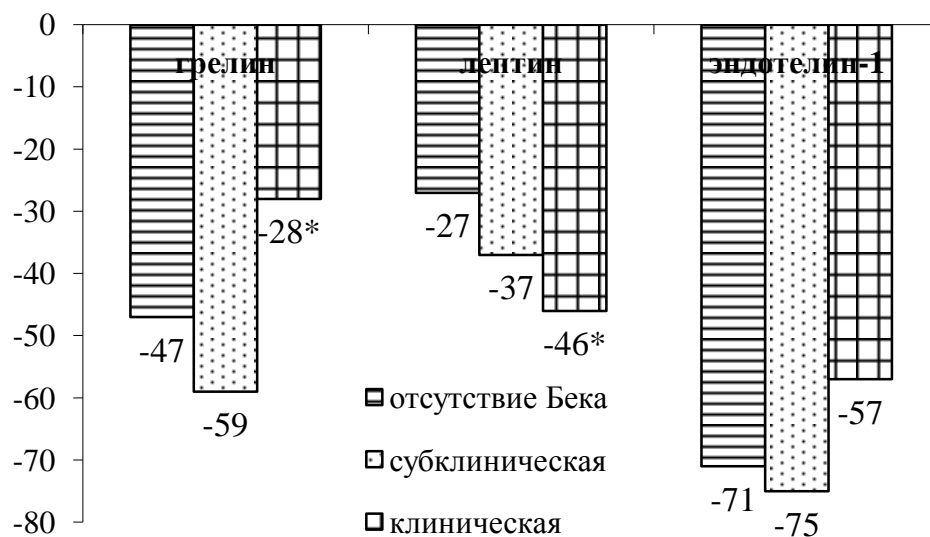


Рисунок 4.7. Динамика грелина, лептина, эндотелина-1 у пациенток с ожирением после приема сибутрамина в зависимости от уровня депрессии по шкале Бека

Наличие тревоги также существенно не влияло на динамику снижения массы тела. Пациентки без тревоги, среди которых преобладала группа МЗО по шкале HADS, уменьшили массу тела на 8,0 (3,5; 9,0) кг ($p=0,007$), ИМТ на

2,0 (1,5; 3,5) кг/м² (p=0,007), ОТ на 5,0 (2,5; 7,0) см (p=0,003). Женщины с субклинически выраженной тревогой снизили вес на 2,0 (1,0; 4,0) кг, (p = 0,0001), ИМТ на 1,0 (0,0; 2,0) кг/м² (p=0,001), ОТ на 1,0 (0,0; 6,0) см (p=0,0005). При клинически выраженной тревоге уменьшение веса было на 4,0 (2,5; 8,5) кг (p=0,0002), ИМТ на 2,0 (0,5; 3,0) кг/м², (p=0,0009), ОТ на 4,0 (2,0; 6,0) см (p=0,0006).

Через 24 недели достоверное снижение уровня лептина произошло во всех трех группах, вне зависимости от выраженности тревожных расстройств по шкале HADS. У пациенток без симптомов тревоги произошло значительное снижение уровня эндотелина-1 (p=0,02).

Резюме. Комплексная терапия ожирения с применением сибутрамина у женщин приводила к снижению массы тела и сопровождалась достоверным улучшением показателей психо-эмоциональной сферы.

Степень депрессивных расстройств практически не влияет на динамику снижения веса.

Отсутствие проявлений тревоги у женщин со здоровым ожирением создает условия для более эффективного снижения массы тела при комплексной терапии.

Клинический пример 1. Больная А., 1978 года рождения, обратилась на прием с жалобами на увеличение массы тела на 7 кг за последние 10 лет, снижение трудоспособности, периодически головные боли

По данным анамнеза, наследственность отягощена по ожирению по материнской линии. Неоднократно пыталась снизить массу тела на фоне соблюдения гипокалорийной диеты в течение 1 месяца, однако эффект был кратковременным – при возврате к обычному питанию вес восстанавливался. Ведет малоподвижный образ жизни, работает бухгалтером.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Телосложение нормостенического типа, кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, чистые. Рост 176см, вес 110 кг, ИМТ=35,5 кг/м². Подкожная жировая клетчатка развита чрезмерно, распределение по глутеофemorальному типу. Окружность талии 98 см, окружность бедер 120 см (ОТ/ОБ 0,8). ЧДД – 22 в минуту, дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. АД – 120/80 мм рт. ст., ЧСС – 70 ударов в минуту. Язык влажный, розовый, не обложен. Живот увеличен за счет жировой клетчатки, мягкий, безболезненный. Печень не выступает из под края реберной дуги. Щитовидная железа не увеличена (0 степени, ВОЗ, 2001), эластическая, подвижная, безболезненная, узловые образования не определяются. Молочные железы развиты правильно, при пальпации безболезненные, узловые образования не определяются, выделений из сосков нет.

По данным лабораторных исследований: в биохимическом анализе крови уровень глюкозы в норме (глюкоза 4,3 ммоль/л), общий холестерин 5,0 ммоль/л (3,5-5,2), триглицериды-1,2 ммоль/л (1,7 моль/л), холестерин ЛПВП 0,9 ммоль/л (менее 1,0 ммоль/л), Оценка пищевого поведения соответствовала ограничительному типу. По дневнику питания суточный калораж составил в среднем 3600 килокалорий, доля жиров 36%.

Психометрическое тестирование: госпитальная шкала HADS: субклинически выраженная тревога – 9 баллов, субклинически выраженная депрессия – 8 баллов. Опросник депрессии Бека: умеренная депрессия – 20 баллов. Шкала Гамильтона: «малый» депрессивный эпизод – 15 баллов. Тест Спилбергера: умеренная реактивная тревожность – 32 балла; умеренная личностная тревожность – 36 баллов.

Диагноз: Алиментарное ожирение II ст (ВОЗ, 0 степени по ААСЕ, метаболически здоровое ожирение), рецидивирующее течение. Тревожно-депрессивное расстройство с соматоформными проявлениями.

Из приведенных данных видно, что у больной, имеются жалобы тревожно – депрессивного характера, с умеренным уровнем депрессии и тревоги. Пациентке были разъяснены принципы рационального питания, даны рекомендации по изменению состава пищевого рациона, увеличению объема физических нагрузок. Через 12 недель к терапии был добавлен редуксин® в дозе 10 мг утром. Пациентке рекомендован контроль, АД, пульса. Осмотр через две недели с контролем, не выявил отрицательной динамики со стороны АД, частоты сердечных сокращений. Побочные эффекты в виде сухости во рту, уменьшились к четвертым неделям приема препарата.

После проведенного комплексного лечения с применением редуксина® жалобы полностью нивелировались. Динамика антропометрических показателей: вес 100 кг (уменьшение на 10 кг), ИМТ=32кг/м², ОТ -90 см (уменьшение на 8 см), калорийность рациона увеличилась за счет включения в питание трудноусвояемых углеводов и в среднем составила 2400 килокалорий за сутки, при этом содержание жиров уменьшилось в среднем на 25%. Масса тела снизилась на 9% от исходной. Динамика гормональных показателей указана в таблице 4.8.

Таблица 4.8.

Показатели адипокинов, эндотелина-1 исходно и через 24 недели приема редуксина®

Показатель	До лечения	После лечения
Серотонин (нг/мл)	154	175
Лептин (нг/мл)	50,9	34,2
Грелин (нг/мл)	0,26	0,08
Адипонектин (нг/мл)	18	30
Эндотелин-1	0,8	0,2
Л/А	2,8	1,1

Психометрическое тестирование: госпитальная шкала HADS: тревога – 3 балла, депрессия – 4 балла, что характеризует нормализацию показателей Опросник депрессии Бека: 11 баллов - отсутствие депрессии (снижение на 9 баллов). Шкала Гамильтона: депрессия – 7 баллов (снижение на 8 баллов), что свидетельствует о «малом» депрессивном эпизоде. Тест Спилбергера: реактивная тревожность – 24 балла (норма), снизилась на 8 баллов; личностная тревожность – 26 баллов (норма), снизилась на 10 баллов.

Таким образом, применение сибутрамина (редуксина®) в комплексной терапии у женщины с метаболически здоровым ожирением способствует наиболее эффективному снижению массы тела и сопровождается улучшением адипокинового состава. Длительное, комплексное лечение ожирения не оказывает отрицательного воздействия на факторы сердечно – сосудистого риска.

Клинический пример 2. Больная Д., 46 лет, 15.03.2013г. обратилась на прием с жалобами: на увеличение массы тела на 12 кг за последние 6 лет, пониженный фон настроения, нарушение сна, потливость.

Анамнез заболевания: увеличение массы тела связывает со второй беременностью, за время которой прибавила 32 кг. Попыток снижения массы тела не было. Не работает, разведена более года назад. Отягощена наследственностью по сахарному диабету, гипертонической болезни по отцовской линии.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Телосложение нормостенического типа, кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, чистые. Рост 158см, вес 91 кг, ИМТ=36,5 кг/м². Подкожная жировая клетчатка развита чрезмерно, распределение по глутеофemorальному типу. ОТ= 104 см, ОБ=132 см (ОТ/ОБ 0,8). ЧДД – 20 в минуту, дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. АД – 130/80 мм рт. ст., ЧСС

– 78 ударов в минуту. Язык влажный, розовый, не обложен. Живот увеличен за счет жировой клетчатки, мягкий, безболезненный. Щитовидная железа не увеличена (0 степени, ВОЗ, 2001), эластическая, подвижная, безболезненная, узловые образования не определяются. Молочные железы развиты правильно, при пальпации безболезненные, узловые образования не определяются, выделений из сосков нет.

При обследовании в биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение уровня общего холестерина до 6,2 ммоль/л (норма 3,3-5,2), хс ЛПНП до 4,7 ммоль/л (норма 1,1-3,0), уровня глюкозы натощак (однократно) 6,3 ммоль/л (3,3-6,1 ммоль/л). При проведении перорального глюкозотолерантного теста отмечено повышение уровня глюкозы натощак до 6,7 ммоль/л (норма 3,3-6,1), через 2 часа после приема нагрузки 6,6 ммоль/л (норма до 7,8). Оценка пищевого поведения соответствовала эмоциогенному типу. По дневнику питания суточный калораж составил в среднем 4400 килокалорий, доля жиров 42%. Оценка по шкале PROCAM - 12%.

Психометрическое тестирование: госпитальная шкала HADS: клинически выраженная тревога – 14 баллов, субклинически выраженная депрессия – 10 баллов. Опросник депрессии Бека: умеренная депрессия – 20 баллов. Шкала Гамильтона: «большой» депрессивный эпизод – 18 баллов. Тест Спилбергера: умеренная реактивная тревожность – 43 балла; умеренная личностная тревожность – 41 балл.

Диагноз: Абдоминальное ожирение II ст (ВОЗ, I степени по ААСЕ, метаболически осложненное ожирение), прогрессирующее течение. Нарушение гликемии натощак. Дислипидемия IIa. Тревожно-депрессивное расстройство с соматоформными проявлениями.

Из приведенных данных видно, что у больной, имеются жалобы тревожно – депрессивного характера, с умеренным уровнем депрессии и

тревоги. Пациентке были разъяснены принципы рационального питания, даны рекомендации по изменению состава пищевого рациона, увеличению объема физических нагрузок. Через 12 недель к терапии был добавлен редуксин® в дозе 10 мг утром. Пациентке рекомендован контроль, АД, пульса. Осмотр через две недели с контролем, не выявил отрицательной динамики со стороны АД, частоты сердечных сокращений. Побочные эффекты в виде головной боли, сухости во рту, уменьшились к четырем неделям приема препарата.

После проведенного комплексного лечения с применением редуксина® жалобы полностью нивелировались.

Динамика антропометрических показателей: вес 87 кг (уменьшение на 4 кг), ИМТ=35 кг/м², ОТ - 100 см (уменьшение на 4 см), калорийность рациона увеличилась за счет включения в питание трудноусвояемых углеводов и среднем составила 3500 килокалорий за сутки, при этом содержание жиров уменьшилось в среднем на 20%. Масса тела снизилась на 4% от исходной. Была отмечена нормализация показателей углеводного обмена (гликемии натощак), снижение показателей липидного обмена до 5,9 ммоль/л (норма 3,3-5,2), хс ЛПНП 4,3 ммоль/л (1.1-3,0). Динамика гормональных показателей указана в таблице 4.9.

Таблица 4.9.

Показатели адипокинов, эндотелина-1 исходно и через 24 недели приема редуксина®

Показатель	До лечения	После лечения
Серотонин (нг/мл)	435,2	300,3
Лептин (нг/мл)	91,5	76,5
Грелин (нг/мл)	69,6	52,9
Адипонектин (нг/мл)	15	18
Эндотелин-1	0,9	0,6
Л/А	6,1	4,3

Психометрическое тестирование: госпитальная шкала HADS: субклинически выраженная тревога – 8 баллов (снижение на 6 баллов). Отсутствие депрессия – 6 баллов (снижение на 4 балла). Опросник депрессии Бека: умеренная депрессия – 14 баллов (снижение на 6 баллов). Шкала Гамильтона: депрессия – 13 баллов (снижение на 5 баллов), что свидетельствует о «малом» депрессивном эпизоде. Тест Спилбергера: реактивная тревожность – 32 балла – умеренная тревожность, снизилась на 11 баллов; личностная тревожность – 26 баллов (норма), снизилась на 15 баллов.

Резюме. Таким образом, комплексная терапия снижения массы тела с применением сибутрамина при осложненном ожирении приводит к снижению массы тела на 4%, снижает тревожно – депрессивные проявления при сохранении практически на прежнем уровне гормонов определяющих энергетический баланс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение в настоящее время признается одной из важнейших проблем общественного здравоохранения мира и связанных с ним хронических заболеваний, которые являются основной причиной смертности, заболеваемости, инвалидизации и дискриминации в области здравоохранения. Несмотря на значительное распространение ожирения в популяции и многочисленные исследования в плане патогенеза ожирения, успехи в достижении длительного снижения массы тела незначительны. В последнее время широко обсуждается термин и фенотип «метаболически здоровое ожирение». Представление о метаболически здоровом ожирении еще не оформилось в официальную доктрину, но по имеющимся данным различных авторов, частота выявления подобной группы, варьирует в широких пределах от 7-50% [168, 178]. В 2014 году на съезде Американской Ассоциации Клинических Эндокринологов был предложен проект новой классификации ожирения, которая предусматривает кроме оценки избыточного веса как такового, так и присоединение метаболических осложнений. Выделение метаболически здорового ожирения в самостоятельный фенотип обострил проблему «парадокса» ожирения и тактики ведения таких пациентов, что требует дальнейшего изучения для принятия адекватного решения этих вопросов. Таким образом, имеющиеся данные подтверждают гетерогенность ожирения, что не может не влиять на эффективность его лечения.

Неудача в лечении ожирения во многом связана с нарушением пищевого поведения, когда больные едят не только из-за чувства голода, но и из-за ощущения эмоционального дискомфорта. Значимая роль в этом процессе отводится серотонину, источником его синтеза является аминокислота триптофан, количество которой снижается при ожирении. Применение препарата сибутрамин, являющегося селективным ингибитором обратного

захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели способствует увеличению чувства насыщения и уменьшению объема принимаемой пищи.

Предложение сибутрамина в качестве лекарственного препарата предусматривает влияние на биологически активные вещества для регуляции аппетита и, таким образом, уменьшения жировой ткани.

Наше исследование посвящено изучению клинических, лабораторных, психоэмоциональных характеристик у женщин с различными формами ожирения и оценке эффективности комплексного лечения с применением сибутрамина.

В исследование вошли 56 женщин, средний возраст их составил $42,9 \pm 9,5$ лет и с ИМТ $34,6 \pm 6,1$ кг/м². Для уточнения факторов, оказывающих влияние на течение основного заболевания и эффективность снижения веса, были изучены анамнестические данные, клинические, метаболические, гормональные показатели, проведено нейропсихологическое обследование.

Женщины поделены на 2 группы: I группа – 23 женщины с метаболически здоровым ожирением, 33 пациентки сформировали 2 группу с метаболически осложненным ожирением. Группа сравнения представлена 14 пациентками с ИМТ $25,4$ ($23,9; 26,5$) кг/м² без метаболических расстройств. Группы не различались по возрасту. Пациентки 2 группы достоверно имели выше уровни гликемии и липидов крови. Пациентки со здоровым ожирением чаще имели I степень ожирения (43%), хотя в 13 % случаев представлена III ст. ожирения.

Женщины с ожирением III ст. были значительно старше ($p=0,004$). Выявленная корреляция возраста с показателями холестерина, глюкозы подтверждает сведения литературы об увеличении вероятности развития МС с возрастом [80, 83, 101].

Как показали результаты наших опросов, значительная часть обследуемых – 88% не имели физической активности, соответствующей современным рекомендациям, более 150 минут в неделю, что согласуются с другими авторами [171].

Уровни адипокинов: лептина, грелина у женщин с ожирением значимо превышали значения группы контроля и положительно коррелировали между собой и с антропометрическими показателями. В норме между уровнем грелина и лептина отмечается обратная взаимосвязь. Грелин способствует увеличению веса за счет стимуляции аппетита и потребления пищи при одновременном уменьшении расхода энергии [114]. Высокие уровни лептина и грелина у пациентов с ожирением подтверждены в ряде других исследований и объясняются нарушением реципрокных отношений этих гормонов [129, 147].

Содержание лептина в крови повышено у женщин с ожирением 69,4 нг/мл против 20,0 нг/мл группы сравнения, что полностью совпадает с данными большинства авторов, и объясняется наличием у этих пациенток лептинрезистентности и компенсаторной гиперлептинемии [53, 87]. Лептинрезистентность считается одной из основополагающих патофизиологических составляющих ожирения [101, 121]. Увеличение ИМТ сопровождается ростом концентрации лептина, что также согласуется с другими исследователями [26, 161]. По данным литературы лептин способствует накоплению холестерина в макрофагах, стимулирует ангиогенез, активирует агрегацию тромбоцитов [73, 172]. По нашим данным уровень лептина коррелировал с холестерином, эндотелином-1, что подтверждает его проатерогенные свойства в условиях лептинрезистентности.

Содержание серотонина в крови у пациенток с ожирением - 275,4 нг/мл - значимо выходило за референсные значения, превышало показатель группы сравнения, он увеличивался при росте ИМТ. Средний показатель серотонина в группе женщин с метаболически осложненным ожирением, превышал не только нормальные значения, но и его уровень в группе здорового ожирения. Серотонин играет важную роль в формировании нормального энергетического гомеостаза. Данный моноамин, регулирует периферический симпатический термогенез, что позволяет предположить возможность

участия серотонина в регуляции расхода энергии у больных с ожирением [10, 38, 107, 113]. Относительно центральных эффектов серотонина в контроле пищевого поведения известно, что серотонинергическая система мозга играет важную роль в контроле аппетита и регуляции потребления пищи [160].

Данные об уровне серотонина у больных с ожирением весьма противоречивы. Так, большинство данных свидетельствуют о низком уровне серотонина при различных типах нарушения пищевого поведения при ожирении [75, 145], что обосновывает назначение препаратов, повышающих уровень серотонина в гипоталамусе для регуляции аппетита [89]. В ряде работ указывают на отрицательную корреляцию лептина с серотонином [29, 91].

Серотонин является медиатором действия лептина. Активация лептиновых рецепторов повышает возбудимость серотонинергических нейронов ствола мозга, которые, по-видимому, являются непосредственными мишенями действия лептина [19, 38]. Лептин и серотонин оказывают сходное влияние на насыщение, блокируя действие нейропептида Y [68, 94, 142]. Обнаруженные в нашем исследовании положительные корреляции между содержанием серотонина в сыворотке крови и уровнем лептина, подтверждают однонаправленные изменения этих гормонов при ожирении и, возможно, отражают формирование серотонинрезистентности по аналогии с лептинрезистентностью. Единичные экспериментальные работы показывают высокие уровни серотонина у больных ожирением, подобные нашим результатам [139]. В экспериментальных работах с животными есть данные о высоком уровне серотонина у ожиревших мышей [173, 176]. Результаты по динамике грелина и серотонина при снижении массы тела совпадают с результатами бариатрических операций и рядом экспериментальных данных на животных [120]. Недостаточный эффект при комплексной терапии с применением сибутрамина у части больных, вероятно объясняется полиморфизмом гена серотонина. Выявлена связь наличия L-аллеля с

тяжелым ожирением и депрессией [136]. Установлено, что женщины с чрезвычайно высокими значениями серотонина имеют в 3 раза чаще ожирение более 35 кг/м². Следовательно, высокий уровень серотонина крови согласуется с увеличением лептинрезистентности и кардиоваскулярным риском.

Согласно нашим данным, чем старше пациентка, тем выше уровень эндотелина-1 крови, а чем выше рост, тем ниже содержание эндотелина-1. Известно, что эндотелин-1 является маркером эндотелиальной дисфункции, которая прогрессирует по мере развития метаболического синдрома [51, 111, 118]. Однако средний уровень эндотелина-1 в группе женщин с метаболически здоровым ожирением составил 0,6 фмоль/мл и не отличался от группы женщин с метаболически осложненным ожирением 0,7 фмоль/л.

Также группы не различались по уровню адипонектина, который является прогностическим маркером сердечно - сосудистых осложнений. В опубликованных работах имеются данные о связи артериальной гипертензии, сахарного диабета, инсулинорезистентности с увеличением эндотелина-1 и адипонектина [128, 201, 205, 212].

В нашем исследовании установлено, что женщины с ожирением, без отклонений в метаболических параметрах не отличаются по уровню маркеров сердечно - сосудистых событий от пациенток с метаболическим синдромом. Эти данные подчеркивают недостаточность исключения традиционных лабораторных критериев метаболического синдрома для верификации фенотипа метаболически здорового ожирения. Наши данные подтверждают взгляд ряда ученых, которые предлагают включить в эту дефиницию значение провоспалительных маркеров, таких как адипонектин, эндотелин-1, СРП и т.д. [127, 135, 199]

Все наблюдаемые нами женщины, имели нарушения пищевого поведения с одинаковой частотой встречаемости, что отмечается у большинства изученных работ, где указывается на превалирование эмоциогенного и экстернального типа пищевого поведения и коррекция их

при снижении массы тела [112]. Нами установлено преобладание ограничительного типа пищевого поведения при клинически выраженной депрессии. Зафиксированы меньшие значения серотонина, грелина в группе женщин, не имеющих депрессии. Большинство исследователей указывают на факт наличия депрессивных расстройств сочетающихся с эмоциогенным типом пищевого поведения [34, 46]. У наших пациенток связь депрессии с ограничительным типом пищевого поведения объясняется видимо, формированием «ограничительной» депрессии в группе женщин, которые неоднократно предпринимали попытки снизить массу тела.

Мы не обнаружили ожидаемой корреляции между выраженностью депрессии и уровнем серотонина крови. Более того, у всех наших пациенток присутствовал крайне высокий уровень серотонина по сравнению с группой сравнения. Очевидно, что высокий уровень серотонина не отрицает наличия депрессии, но его содержание в крови не может быть ее маркером. Наши результаты требуют дальнейшего анализа и дополнительного исследования, так как по изучаемому вопросу данные в литературе отсутствуют.

Кроме депрессивных расстройств, определяемых в подавляющем проценте случаев у женщин с ожирением, вне зависимости от метаболических показателей, довольно часто встречались тревожные расстройства. Тревожные расстройства практически не изучены у женщин с ожирением. Но есть данные и о наличии тревожных и даже аффективных расстройств [15, 26]. При утяжелении балла депрессивных расстройств отмечено достоверное увеличение риска неблагоприятных сердечно - сосудистых событий.

Согласно нашим данным отсутствует корреляция между тяжестью ожирения и выраженностью психо – эмоциональных расстройств. Это согласуется с данными других авторов [20]. Однако у женщин с метаболически здоровым ожирением значимо чаще отсутствовали явления тревоги. Также в группе женщин с ограничительным типом пищевого поведения чаще отмечался показатель высокой тревожности.

Отсутствие четкой корреляции между типами ПП и тревожно-депрессивными характеристиками подчеркивает сложность имеющихся в этой сфере соотношений, при которых психопатологические симптомы не могут однозначно выводиться из личностных особенностей, или из характера соматической патологии.

Все пациентки с готовностью участвовали в программе снижения веса. Комплексная терапия включала: обучение в «Школе больных с избыточной массой тела», индивидуальный расчет суточного калоража, индивидуальная дозированная физическая нагрузка (ходьба, фитнес, плавание). Для улучшения комплайенса женщин, им предоставлялась возможность регулярного контакта с лечащим врачом: первые 3 месяца каждые 2 недели, затем ежемесячно.

Назначение сибутрамина происходило через 3 месяца от начала программы снижения веса. Препарат применялся согласно инструкции по медицинскому применению в суточной дозе 10 мг. Для контроля безопасности препарата редуксин[®] и его влияния на сердечно – сосудистую систему, при каждом приеме измерялись артериальное давление и частота сердечных сокращений. Побочные эффекты, которые бы вынудили пациенток отменить препарат, отсутствовали. По истечению 6 месяцев комплексной терапии у всех женщин наблюдалась положительная динамика антропометрических показателей. После снижения массы тела по шкале тревоги и депрессии отмечалось достоверное улучшение показателей. Причем показатели по шкале депрессии практически нормализовались, а по шкале тревоги изменения сохранялись, но носили менее выраженный характер.

У женщин в среднем произошло снижение веса на 5 %. Хорошего эффекта (>5%) достигли 54% женщин, в том числе 12 человек вошли в группу отличного эффекта (>10%).

Наши данные не противоречат результатам наблюдательной крупномасштабной программы «Примавера», которая проводилась на

территории России с 2012 по 2015 год, основной целью ее являлась оценка безопасности и эффективности препарата Редуксин®. В программе приняли участие более 100 000 человек. Наилучшие показатели были зафиксированы у пациентов принимающих Редуксин® 12 месяцев со средним снижением массы тела до 20 кг, нормализация массы тела достигнута у 60% пациентов [89].

Наибольших успехов в снижении массы тела добились пациентки с метаболически здоровым ожирением: 39% против 9% с метаболически осложненным ожирением. Снижение эндотелина-1 и индекса Л/А свидетельствуют о благоприятном влиянии массы тела на проатерогенные факторы, и в первую очередь у пациенток с метаболически здоровым ожирением. В пользу необходимости снижения массы тела у лиц с метаболически здоровым ожирением следует отнести факт уменьшения маркеров сердечно-сосудистого риска, что проявилось снижением эндотелина-1 и увеличением адипонектина только в данной группе пациенток.

Произошла значимая положительная динамика изучаемых показателей у больных с ожирением: снижение лептина, серотонина, грелина, эндотелина-1, индекса лептин/адипонектин, увеличением адипонектина, что подтверждает значение этих биологически активных веществ в патогенезе ожирения. Эти изменения были наиболее выражены у женщин с метаболически здоровым ожирением. А положительная динамика маркеров сердечно-сосудистого риска: адипонектина, эндотелина-1, индекса Л/А свидетельствует о необходимости снижения веса и в случае «здорового» ожирения.

В части работ отмечена положительная динамика при снижении массы тела отдельных показателей. В основном эти данные касаются снижения лептина, увеличения уровня адипонектина в крови [119, 123, 210, 213]. Уменьшение грелина – благоприятный факт, так как уровень грелина уменьшается у больных с ожирением, таким образом, вызывая насыщение прежде, чем это обычно встречалось бы у здоровых людей.

Анализ содержания серотонина выявил разнонаправленное изменение его содержания в зависимости от степени снижения массы тела. Эффективное снижение веса происходило у женщин, при исходно низком уровне серотонина и затем динамическом его увеличении. Пациентки, достигшие снижения массы тела на 10% и более, характеризовались исходно низкими значениями серотонина, грелина крови. Интересно, что только в этой группе произошло достоверное снижение лептина, грелина и увеличение серотонина, т.е. ожидаемый физиологический эффект на прием сибутрамина.

Таким образом, наши данные свидетельствуют об эффективности комплексной терапии включающей сибутрамин, направленной на снижение веса у женщин с различными формами ожирения. Большой успех достигается у пациенток с метаболически здоровым ожирением, у которых дополнительно уменьшаются лабораторные признаки кардиоваскулярного поражения.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с ожирением уровни лептина, серотонина, грелина, эндотелина-1 превышают значения здоровых лиц. Женщины с метаболически осложненной формой ожирения характеризуются более высоким содержанием серотонина и грелина, по сравнению с метаболически здоровой формой ожирения. Маркеры кардиоваскулярного риска связаны с антропометрическими данными, уровнем лептина, выраженностью тревоги и их уровни не отличаются при различных формах ожирения у женщин.

2. Уровни лептина, грелина, эндотелина-1, серотонина коррелируют между собой, а также с антропометрическими характеристиками. Содержание серотонина крови значительно выше у лиц с ожирением, коррелирует с его степенью, а также выраженностью метаболических и тревожно-депрессивных расстройств.

3. Комплексная терапия ожирения с включением сибутрамина приводит к достоверному снижению массы тела, уменьшению кардиоваскулярного риска за счет улучшения показателей лептина, эндотелина-1, адипонектина, индекса лептин/адипонектин. Эффективность терапевтического комплекса определяется метаболическим фенотипом ожирения, уровнем серотонина, грелина и психо-эмоциональным статусом.

4. Лучшего результата по снижению массы тела за 6 месяцев лечения достигают женщины с метаболически здоровым ожирением, исходно невысоким уровнем серотонина и грелина, а также в отсутствии проявлений тревоги.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с ожирением необходимо определять уровень серотонина до начала терапии ожирения

2. Пациенткам с ожирением рассчитывать индекс лептин/адипонектин для интегральной оценки кардиоваскулярного риска и его мониторинга у лиц с ожирением.

3. Установлена необходимость снижения массы тела более чем на 10% у женщин с метаболически здоровым ожирением с целью устранения риска кардиоваскулярных событий.

4. Комплексная терапия необходима всем пациенткам с ожирением и эффективна вне зависимости от наличия метаболических расстройств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агасаров, Л.Г. Современные методы коррекции половых дисфункций у мужчин с артериальной гипертензией / Л.Г. Агасаров, М.В. Садовский, К.А. Галустян // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII. - №4. – С. 13-14.
2. Алексеева, Л.Л. Анализ ассоциации полиморфного варианта гена адипонектина (ADIPOQ) с риском развития диабетической ретинопатии у якуток больных сахарным диабетом типа 2 / Л.Л. Алексеева, Л.Г. Гольдфарб, Х. Самбуугин // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. – 2011. – Т.3. - №3. – С. 27-31.
3. Аметов, А.С. Влияние снижения массы тела на эректильную дисфункцию и качество жизни у мужчин с ожирением / А.С. Аметов, Е.В. Доскина, М.В. Стельмах // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2014. - №4. - С.49-52.
4. Аметов, А.С. Проблема висцерального ожирения в диабетологии / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина // Эндокринология. – 2012. - №1. – С.1-8.
5. Аникина, Н.В., Динамика гормонов крови при снижении массы тела на фоне применения сибутрамина / Н.В. Аникина, Е.Н Смирнова // Врач – Аспирант. – 2015. №3.2(70). – С. 276-280.
6. Артымук, Н.В. Лептин и репродуктивная система женщин с гипоталамическим синдромом / Н.В. Артымук // Акушерство и гинекология. - 2003. - №4. – С. 36-39.
7. Бабенко, А.Ю. Эффекты бариатрических операций на уровень гормонов, регулирующих массу тела. В чем основа успеха? / А.Ю.Бабенко, А.Е.Неймарк, К.А. Анисимова // Ожирение и метаболизм. – 2014. № 4. – С.3-11.
8. Бардымова, Т.П. Современный взгляд на проблему ожирения / Т.П. Бардымова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. - № 5 (81). – С. 203-206.

9. Бархатова, В.П. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного и спинного мозга в норме и патологии / В.П. Бархатова, И.А. Завалишин // Неврология и психиатрия. - 2004. – Т.104. - № 8. – С.77-82.
10. Беленький, В.В. Обмен серотонина при торсионной дистонии / В.В. Беленький, В.И. Головкин, Е.М. Королёва // Неврологический вестник. - 2009. - Т.151. - №1. - С. 95-98.
11. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии.// Руководство для врача. - М., 2004. – С. 95-125.
12. Белоцерковцева, Л.Д. Жировая ткань и ее роль в развитии метаболического синдрома у женщин / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Е.В. Корнеева // Вестник СурГУ. Медицина. – 2011. - №7. – С. 11-27.
13. Березина, М.В. Ожирение: механизмы развития / М.В. Березина, О.Г. Михалева, Т.П. Бардымова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - №7. – С. 15-18.
14. Бирюкова, Е.В. Терапия остеоартроза при сопутствующих метаболических нарушениях / Е.В. Бирюкова, И.В. Соловьева // РМЖ. – 2015. - №25. – С. 1504-1506.
15. Бобров, А.Е. Особенности поведения больных с избыточной массой тела и ожирением / А.Е. Бобров, Н.В. Гегель, О.Ю. Гурова // Альманах клинической медицины. – 2014. - № 32. – С. 3-7.
16. Боева, Л.Н. Роль адипокинов в нейроэндокринной регуляции энергетического обмена / Л.Н. Боева, С.А. Догадин, М.В. Екимова // Сибирское медицинское обозрение. - 2010. – Т.66. - №6. – С. 1-14.
17. Бубнова, М. Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции. / М. Г. Бубнова // Consilium medicum. - 2005. - № 5. – С. 23-46.
18. Бутрова, С.А. Адипонектин у мужчин с абдоминальным ожирением / С.А. Бутрова, Е.В. Ершова, Г.А. Мельниченко // Ожирение и метаболизм. - 2006. - №2. – С. 32-36.

19. Валеева, Л.А. Серотониновые рецепторы мозга при экспериментальной менопаузе / Л.А. Валеева, Э.М. Нурғалина, Л.А. Шейда // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т.7. - №1. – С. 126-128.
20. Вальдман, А.В. Психофармакология невротических расстройств. / А.В. Вальдман, Ю.А. Александровский. - М.: 1987. - 286 с.
21. Васендин, Д.В. Современные подходы к терапии ожирения / Д.В. Васендин // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Биологические науки // 2015. - №6 (151). – С. 72-80.
22. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства. / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, О.В. Воробьева. - М.:2000.-740с.
23. Вербицкая, О.Г. Клинико-диагностическое значение определения лептина и андрогенов у мальчиков и подростков с ожирением / О.Г. Вербицкая, В.А. Попова, А.А. Афонин // Медицинский вестник юга России. - 2013. - №2. – С. 37-43.
24. Вербовой, А.Ф. Грелин и лептин у юношей с пубертатным ожирением до и после проведения орального глюкозотолерантного теста / А.Ф. Вербовой, О.Н. Решетова, И.А. Фомина // Фарматека. – 2015. - №17. – С.60-63.
25. Вербовой, А.Ф. Некоторые аспекты патогенеза пубертатного ожирения / А.Ф. Вербовой, Ю.А. Долгих, Е.В. Митрошина // Практическая медицина. – 2014. - №9 (85). – С. 42-46.
26. Верткин А.Л. Ожирение: как оно ест / А. Л. Вёрткин, С. С. Сименюра, В. В. Кулаков // Амбулаторный прием. – 2015. – Т1. №1. – С. 31-41.
27. Гайворонских, Д.И. Постгистерэктомический синдром: клинические проявления и методы их коррекции/ Д.И. Гайворонских, А.А. Коваль, В.Г. Скворцов // Вестник Российской военно-медицинской академии, 2012. - №4. - С. 120-123
28. Гендлин, Г.Е. Физические нагрузки и продолжительность жизни / Г.Е. Гендлин, Я.И. Учаева, А.В. Мелехов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. - №3. – С. 39-44.

29. Гладышев, О.А. Гиперфагические реакции в рамках расстройств пищевого поведения. Клинические особенности и терапия / О.А. Гладышев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. - № 10 (2). – С. 190-194.
30. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика. 1998. - 432с.
31. Глезер, М.Г. Артериальная гипертония: особенности течения и лечения у женщин / М.Г. Глезер // Лечебное дело. – 2013. - №1. – С. 33-40.
32. Горбунова, Ю.Н. Метаболический синдром при ревматоидном артрите: роль адипонектина (предварительные результаты) / Ю.Н. Горбунова, Т.В. Попкова, Л.В Кондратьева // Научно – практическая ревматология. – 2013. - №4 (51). – С. 391-395.
33. Гребенников, И.Н. Липопротеины высокой плотности: не только обратный транспорт холестерина / И.Н. Гребенников, В.А. Куликов // Вестник витебского государственного медицинского университета. – 2011. – Т.10. - № 2. – С. 12-19.
34. Григорьева, И.Н. Роль гормонов пищевого поведения в развитии желчнокаменной болезни / И.Н. Григорьева, А.Ю. Ямлиханова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012 - № 4. – С. 43-48.
35. Григорян, О.Р. Ожирение и репродуктивная функция / О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева // Акушерство и гинекология. – 2015 - №9. – С.1-6.
36. Гриневич, В.Б. Ожирение: взгляд гастроэнтеролога и варианты медикаментозного лечения / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук // Альманах клинической медицины. - 2015. - №S1. - С. 24-29.
37. Громова, Е.А. Серотонин и его роль в организме / Е.А. Громова. - М.: 1966. – 182 с.
38. Далантаева, Н.С. Центральные механизмы, регулирующие энергетический обмен, и сибутрамин / Далантаева, Н.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. // Ожирение и метаболизм. – 2012. - №3. – С. 33-36.

39. Дедов, И.И. Ожирение / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко – М.: МИА, 2004. – С.17
40. Дедов, И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию / И.И. Дедов // Ожирение и метаболизм. - 2006. - №1. – С.2-4.
41. Демидова, Т.Ю. Нейрогуморальные аспекты регуляции энергетического обмена / Т.Ю. Демидова // Терапевтический архив. - 2004. - №2. - С. 83-89.
42. Дмитриев А.Н. Установление предрасположенности и доклинической стадии метаболического синдрома – основа превентивной терапии и профилактики / А.Н.Дмитриев, М.Ю. Якушева// Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2014. - №4. – С. 7-10.
43. Драпкина О.М. Активация симпатической нервной системы при ожирении. Как повлиять на энергетический гомеостаз? / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, В.Т. Ивашкин // Артериальная гипертензия. – 2011. - №2. – С. 102-107.
44. Драпкина, О.М. Клинические варианты метаболического синдрома./ О.М. Драпкина. - М.: МИА. 2011. – 220с.
45. Епачинцева, Е.А. Параметры эякулята у пациентов с абдоминальным ожирением / Е.А. Епачинцева // Андрология и генитальная хирургия. – 2015. - №1. – С. 88-93.
46. Завражных, Л.А. Значение психологических характеристик пациента для эффективного лечения метаболического синдрома / Л.А. Завражных, Е.Н. Смирнова // Клиницист. – 2011. - №3. – С. 49–54.
47. Завражных, Л.А. Особенности пищевого поведения у больных ожирением, получавших немедикаментозное лечение в условиях курорта «Усть-Качка» / Л.А. Завражных, Е.Н. Смирнова, Т.М. Зиньковская // Ожирение и метаболизм. – 2008. - №4. – С. 49-52.
48. Каракулова, Ю.В. Головная боль напряжения / Ю.В. Каракулова, А.А.Шутов – Пермь.: СПУ «МиГ», 2008. – 150 с.

49. Каратаева, О.В. Влияние ожирения на качество жизни у мужчин трудоспособного возраста с артериальной гипертензией / О.В. Каратаева, Е.И. Панова, Н.С. Цыпленкова // Архив внутренней медицины. – 2015. - №1 (21). – С. 41-45.
50. Кириенкова, Е.В. Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина / Е.В. Кириенкова, Л.С. Литвинова, В.И. Селедцов // Ожирение и метаболизм. - 2012. - №1. - С.3-8.
51. Ковалева, Ю.А. Дисфункция эндотелия в динамике лечения больных с ишемической болезнью сердца и ожирением / Ю.А. Ковалева, О.А. Ефремова, Б.А. Шелест // Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. – 2014. - №11 (182). – Вып. 26. – С.52-57 .
52. Копылова, Д.А. Связь клинических проявлений остеоартроза с изменением уровня адипонектина крови / Д.А. Копылова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - Т.27. - №1. - С.64-67.
53. Косыгина, А.В. Адипоцитокينات в научной клинической практике / А.В. Косыгина // Ожирение и метаболизм. – 2011. - №1. – С. 32-39.
54. Ливзан, М.А. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела / М.А. Ливзан, И.В. Лаптева, Т.С. Миллер / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Вып. 108. - № 8. – С.27-33.
55. Лопаткина, Т.Н. Неалкогольный стеатогепатит: диагностика и лечение, основанные на факторах риска / Т.Н. Лопаткина // Фарматека. - 2011. - №2. – С. 50-56.
56. Лубяко, К.А. Метаболический синдром: современный взгляд / К.А. Лубяко // Вестник угроведения. – 2014. № 1 (16), С. 154-158.
57. Лунегова, О.С. Ассоциация полиморфизма С825Т гена субъединицы β_3 белка G у лиц с ожирением в киргизской популяции. / О.С. Лунегова, А.С. Керимкулова, А.Э. Миррахимов // Кардиология. – 2013. - №4. – С. 55-61.

58. Луценко, Н.Г. Регуляция биосинтеза серотонина в центральной нервной системе. / Н.Г. Луценко, Н.Н. Суворов // Успехи современной биологии. - 1982. - №94. - С.243-251.
59. Лычкова, А.Э. Пептидергическая и серотонинергическая регуляция поджелудочной железы / А.Э. Лычкова, А.М. Пузиков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. - №6. – С. 74-81.
60. Мадянов, И.В. Особенности функционального состояния коры надпочечников и щитовидной железы при метаболическом синдроме/ И.В. Мадянов, В.А. Кичигин, Т.Н. Маркова // Ожирение и метаболизм. – 2011. - №3. –С. 46-50
61. Майоров, А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа / А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2011. - №1. – С. 35-43.
62. Максимов, М.Л. Сибутрамин и сибутраминсодержащие препараты в лечении пациентов с ожирением. Вопросы эффективности и безопасности/ М.Л. Максимов // Атмосфера. Новости кардиологии. 2013. - №3. – С. 32-38.
63. Мамедов М. Н., Чепурина Н. А. Суммарный сердечно - сосудистый риск: от теории к практике М., 2007. - С. 20-21.
64. Мастицкий С. Э. Методическое пособие по использованию программы STATISTICA при обработке данных биологических исследований. /Мн.: РУП "ИРС", 2009. - 48с.
65. Мельниченко, Г.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно – сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2–го типа / Г.А. Мельниченко // Российский журнал гастроэнтерологии. – 2012. - №2. – С. 45-53
66. Милютин, О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О.В.Милютин, Е.Н. Чичерина // Российский кардиологический журнал. - 2011. - №1 (87). - С.71-7.
67. Миронова Е. Е. Сборник психологических тестов. Часть I. Пособие /Мн.: Женский институт ЭНВИЛА, 2005. – 155с.

68. Мисюк, Н.С. Материалы к обмену серотонина при тормозных состояниях головного мозга. / Н.С. Мисюк, П.П. Пригун, А.А. Кореневская. - Минск, 1965. – 24 с.
69. Мищенко, Т.В. Коррекция пищевого поведения в лечении пациентов с абдоминальным ожирением / Т.В. Мищенко, Л.А. Звенигородская // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2012. - № 2. – С.
70. Мкртумян, А.М. Эффективное лечение ожирения путем влияния на снижение потребления пищи и повышение расхода энергии / А.М. Мкртумян, С.В. Подачина // Ожирение и метаболизм. – 2007. - №1. - С.15-18.
71. Недогада, С.В. Использование комплексной терапии в ведении метаболического синдрома / С.В. Недогада, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк // Альманах клинической медицины. - 2015. - №S1. - С.51-59.
72. Никишова Т.В. Содержание лептина и показатели углеводного обмена у больных ожирением после дието-рефлексотерапии / Т.В. Никишова // Ожирение и метаболизм. 2009. - № 4. – С. 34-37.
73. Николаев, Н.А. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме / Н.А. Николаев // Дневник казанской медицинской школы. – 2014. - №I(IV). – С.44-48.
74. Ожирение и избыточный вес. ВОЗ. Информационный бюллетень № 311. 2006-2014. <http://www.who.int>. (дата обращения 29.12.2014)
75. Оксамытная, Л.Ф. Проблема неадекватного (девиантного) пищевого поведения лиц, занимающихся фитнесом и при проведении физической реабилитации как составляющей оздоровительных фитнес-программ, пути ее решения / Л.Ф. Оксамытная, О.Л. Паладина, Н.А. Склярова // Физическое воспитание студентов. – 2013. - №2. – С.63-68.
76. Олейник, О.А. Клинико-метаболические и молекулярно-генетические механизмы формирования кардиоваскулярных осложнений при ожирении / О.А. Олейник, Ю.Г. Самойлова, И.Н. Ворожцова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т.26. - №4-2. – С. 16-21.

77. Опенко, Т.Г. Роль адипокинов в патогенезе метаболического синдрома. / Т.Г. Опенко // Мир науки, культуры, образования. - 2010. - №6. – С. 227-232.
78. Панков, Ю.А. Революционные перемены в эндокринологии. / Ю.А. Панков // Проблемы эндокринологии. - 2005. - №6. – С. 3-8.
79. Панкрушина, А.Н. Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции лечения. / А.Н. Панкрушина, К.Ю. Толстых // Вестник ТвГУ. Серия «Биология и экология». - 2008. - №10. – С. 91-97.
80. Панова, Е.И. Ассоциированная с ожирением патология: частота, характер и некоторые механизмы формирования / Е.И. Панова, О.В. Мартышина, В.А. Данилов // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т.5. -№2. – С. 108-115.
81. Парфенова, Н.С. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения / Н.С. Парфенова, Д.А. Танянский // Артериальная гипертензия. - 2013. – Т.19. - №1. – С. 84-96.
82. Петров, А.В. Возрастной аспект качества жизни у женщин с сахарным диабетом типа 2 / А.В. Петров, Е.А. Грунина, Л.Г. Стронгин // Клиническая гастроэнтерология. – 2010. – Т.16. - №5-6. – С. 22-26.
83. Петунина, Н.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением / Н.А. Петунина, И.А. Кузина // Ожирение и метаболизм. – 2013. №1. – С. 3-9.
84. Пигарева, Е.А. Ожирение и гинекомастия у пациента с центральным несхарным диабетом / Е.А. Пигарева, Л.Я. Рожинская, Ю.А. Тишова // Ожирение и метаболизм. - 2006. - №8. – С. 51-54.
85. Рафикова, Ю.С. Особенности пищевого поведения детей и подростков родившихся недоношенными/ Ю.С. Рафикова, Т.В. Саприна, Е.В. Михалев, Е.В. Лошкова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 6. - URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23903> (дата обращения 29.12.2014).

86. Родионова, Т.И. Ожирение – глобальная проблема современного общества / Т.И. Родионова, А.И. Тепаева // Медицинские науки. – 2012. - №12. С., 132-136.
87. Роль липотоксичности в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирении / Ф. Р. Абдулкадирова, А.С. Аметов, Е.В. Доскина, Р.А. Покровская // Ожирение и метаболизм. - 2014. - №2. – С. 8-12.
88. Романцова, Т.И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина / Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2014. - № 1. - С. 5-18.
89. Романцова, Т.И. Сибутрамин: эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике // Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2015. - №3 (44). – С. 18-24
90. Савельева, Е.В. Характеристика сывороточного лептина и гемодинамических показателей почек у детей с сахарным диабетом 1 типа. / Е.В. Савельева // Вестник ОГУ. - 2013. - №9. – С. 119-122.
91. Савельева, Л.В. Современная концепция лечения ожирения / Л.В. Савельева // Ожирение и метаболизм. – 2011. - №1. – С.51-55.
92. Самородская, И.В. Актуальные вопросы классификации ожирения / И. В. Самородская, Е.В. Болотов, С.А. Бойцов. //Российский кардиологический журнал. 2015. - № 14(4). – С. 103-110.
93. Селятицкая, В.Г. Адипокины и риск развития метаболических нарушений при разных типах ожирения у женщин / В.Г. Селятицкая, Б.Б. Пинхасов, А.Р. Карапетян // Терапевтический архив. – 2015. - №10. С. 80-84.
94. Сергеев, П.В. Рецепторы /П.В.Сергеев. - Волгоград, 1999. – 640 с.
95. Сидоров, П.И. Синергическая биопсихосоциодуховная концепция пандемии ожирения / П.И. Сидоров, Е.П. Совершаева // Экология человека. – 2015. - №5. - С.27-35.
96. Скворцова, В.И. Патогенетические особенности развития постинсультных аффективных расстройств / В.И. Скворцова, Е.А. Петрова, О.С. Брусов // Неврология и психиатрия. - 2010. - Т.110. - №7. – С. 35-40.

97. Скворцова, В.И. Постинсультное генерализованное тревожное расстройство: соотношение с депрессией, факторы риска, влияние на восстановление утраченных функций, патогенез, лечение. / В.И. Скворцова, В.А. Копцева, М.А. Савина // Неврология и психиатрия. - 2010. - Т.110. - №10. - С. 4-7.
98. Скрипникова, И.А. Метаболические эффекты менопаузы: роль маркеров жирового обмена в развитии остеопороза / И.А. Скрипникова, П.А. Птичкина, Т.В. Митрохина //Профилактическая медицина. - 2011. - №2. – С. 11-16.
99. Смирнова, Е.Н. Качество жизни женщин с менопаузальным метаболическим синдромом / Е.Н. Смирнова, А.В. Петрова, О.А. Мудрова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - №3. - URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18474> (дата обращения 09.10.2015).
100. Соловьева, И.В. Влияние снижения массы тела на клинические проявления остеоартроза коленных суставов / И.В. Соловьева, Е.А. Стребкова, А.М. Мкртумян // Ожирение и метаболизм. - 2014. - №4 (41). – С. 41-47.
101. Соловьева, Н.А. Физиологические аспекты избыточной массы тела и ожирения / Н.А. Соловьева, С.Л. Совершаева, Н.И. Ишекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. - №10. – С.69-70.
102. Стародубова, А.В. Избыточная масса тела и ожирение как факторы риска неалкогольной жировой болезни печени / А.В. Стародубова // Архив внутренней медицины. - 2014. - №5(19). – С.
103. Струева, Н.В. Особенности пищевого поведения, эмоционального состояния и показателей метаболизма у больных ожирением с инсомническими расстройствами / Н.В. Струева, М.Г. Полуэктов, Г.А. Мельниченко //Ожирение и метаболизм. – 2014. - №2. – С. 24-30.

104. Суплотова, Л.А. Распространенность ожирения, патологической прибавки веса и метаболического синдрома у женщин Крайнего Севера в период гестации / Л.А. Суплотова, С.А. Сметанина, Н.А. Новаковская // Ожирение и метаболизм. – 2011. - №4. – С. 31-36.
105. Сыч, Ю.П. Механизм повторного набора веса после его снижения / Ю.П. Сыч // Клинические обзоры в эндокринологии. – 2014. - №1. – С.64-68
106. Ткачева, О.Н. Ожирение у молодых женщин поиск эффективных методов коррекции / О.Н. Ткачева, А.Ю. Галяутдинова // Ожирение и метаболизм. – 2008. - №4. – С. 30-33.
107. Ткаченко, Е.В. Роль гормонов в поддержании постоянства массы тела и патогенезе ожирения / Е.В. Ткаченко, Г.Г. Варварина // Гастроэнтерология. - 2013. - №3(81). – С. 63-67.
108. Токмакова, А. Ю. Современные методы ранней диагностики диабетической макроангиопатии / А. Ю. Токмакова, Д. Н. Староверова. // Проблемы эндокринологии, 2005. - Т. 51, № 3. - С. 39-40.
109. Учамприна, В.А. Комплексный подход в лечении метаболического синдрома / В.А. Учамприна, Т.И. Романцова, М.Ф. Калашникова // Ожирение и метаболизм. - 2014. - №1. – С. 32-37.
110. Филиппова, Н.В. Нейрохимические аспекты этиопатогенеза расстройств аутистического спектра / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник // Сибирский медицинский журнал. – 2013. - № 8. – С. 11-15.
111. Хасанова, А.Р. Функция эндотелиального гемостаза при хронических заболеваниях внутренних органов / А.Р. Хасанова, Т.Р. Киреев, З.М. Исламгалева // Практическая медицина. – 2013. - №3(71). – С. 67-69.
112. Цаллагова, Е.В. Нарушение пищевого поведения и гиперлептинемия, как факторы развития патологии репродуктивной системы женщины / Е.В. Цаллагова, В.Н. Прилепская // Проблемы репродукции. - 2010. - №3. – С. 40-42.

113. Циркин, В.И. Роль дофамина в деятельности мозга / В.И. Циркин, В.И. Багаев, Б.Н. Бейн // Вятский медицинский вестник. – 2010. - №1. – С. 1-25.
114. Черныш, О.В. Вариабельность базальных уровней грелина у лиц с различными нарушениями углеводного обмена при метаболическом синдроме / О.В.Черныш, Т.В. Мохорт // Ожирение и метаболизм. - 2007. - №1 – С. 30-36.
115. Шарыпова, Н.В. Состояние половой функции у мужчин при действии травматического стресс-фактора / Н.В. Шарыпова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - №4. www.science-education.ru/ru/article/view?id=21058 - электронный журнал (дата обращения 03.08.2015)
116. Швец, А.А. Опыт применения препарата редуксин у пациентов с расстройством пищевого поведения при избыточном весе и ожирении / А.А. Швец // Поликлиника. – 2014. - № 1. – С. 34-38.
117. Шилоносова, И.В. Тромбоцитарный серотонин при различных факторах риска развития острого атеротромботического ишемического инсульта / И.В. Шилоносова // Национальный конгресс терапевтов. Сборник материалов. Москва, 2011. – С. 248-249.
118. Шурыгин, М.Г. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда / М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина, О.В. Каня // Фундаментальные исследования. – 2015. - №1-6. - С.1281-1287.
119. Экспрессия гена адипонектина в подкожной и висцеральной жировой ткани и уровень адипонектина в сыворотке крови у детей / А.В. Косыгина, В.А. Петеркова, И.И. Дедов //Клиническая эндокринология. - 2010. - №6. – С. 3-8.
120. Эффекты бариатрических операций на уровень гормонов, регулирующих массу тела. В чем основа успеха? / А.Ю. Бабенко, А.Е. Неймарк, К.А. Анисимова, Е.Н. Гринева //Ожирение и метаболизм. - 2014. - №4 (41). – С. 3-11.

121. Юнусова, Н.В. Рецепторы ростовых факторов и адипокинов в патогенезе и прогнозе рака эндометрия на фоне метаболического синдрома / Н.В. Юнусова, И.В. Кондакова, Л.А. Коломиец // Сибирский онкологический журнал. - 2014. - №1. – С. 41-45.
122. Яблочкина, Т.О. Гиперфагия и ожирение / Т.О. Яблочкина, Е.А. Пигарова // Ожирение и метаболизм. – 2013. - №1. – С.14-17.
123. Abrahamian, T.R. Adiponectin in Cardiovascular Inflammation and Obesity / T.R. Abrahamian, F.Sam // International Journal of Inflammation. - 2011. – Vol. 2011. – P.1-8.
124. Adenilda, C. Adipokines, Leptin/Adiponectin Ratio and C-Reactive Protein Levels in a Population with High Prevalence of Diabetes – the Brazilian Xavante Indians/C. Adenilda, L.Amaury, D. Fabbro// Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity. – 2015. - №3 (1). – P. 1-6
125. Aguilar-Salinas, C.A. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype / C.A. Aguilar-Salinas, E.G. García, L. Robles // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. - №93(10). P. 4075–4079.
126. Al Suwaidi, J. Is there an increased cardiovascular risk in metabolically healthy obese individuals? Lessons from the HUNT (Nord-Trondelag Health) study/ J. Al Suwaidi // Glob Cardiol Sci Pract. – 2014. -№2). P. 44–47.
127. Alam, I. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy?/ I. Alam, T.P. Ng , A. Larbi // The aging perspective. Mediators Inflamm. - 2012;2012:456456.
128. Alfadda, A.A. Circulating adipokines in healthy versus unhealthy overweight and obese subjects // Int. J. Endocrinol. — 2014. — Vol. 2014. — P. 170434. — doi: 10.1155/2014/170434
129. Allison, M.A. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis/ M.A. Allison, J.H. Ix, C. Morgan // J. Hum. Hypertens. — 2013. — Vol. 27, № 10. —P. 617–622.

130. Anandacoomarasamy, A. The impact of obesity on the musculoskeletal system / A. Anandacoomarasamy, I. Caterson, P. Sambrook // *International Journal of Obesity* . - 2008. – Vol. 32. – P. 211-222.
131. Ayensa, J.I. Psychopathological comorbidity of obesity / J.I. Ayensa, M.J. Calderon // *An Sist Sanit Navar.* – 2011. - № 34(2). - P. 253-61.
132. Aytekin, M. Leptin deficiency recapitulates the histological features of pulmonary arterial hypertension in mice /M. Aytekin, A.R. Tonelli, C.F. Farver // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2014. №7(5). -P.1935-1946.
133. Baatar ,D. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system/ D.Baatar , K.Patel, D.D.Taub // *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Jun 20; 340(1): 44-58.
134. Badman, M.K. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism / M.K. Badman, J.S. Flier // *Gastroenterology.* - 2007. – Vol.132. – P. 2103-2115.
135. Barnes, J.M. The Molecular Genetics of Executive Function: Role of Monoamine System Genes/ A.J.Dean, L.S.Nandam, R.G.O'Connell // *Biological Psychiatry.* Vol. 69, Issue 12.- 2011. - PP. 127-143.
136. Borkovska, A. Effect of the 5-HTTLPR polymorphism on affective temperaments, depression and body mass index in obesity. / *J Affect Disord.* – 2015. – P. 193-197.
137. Brumpton, B. The associations of anxiety and depression symptoms with weight change and incident obesity: The HUNT Study. *Int J Obes (Lond).* 2014. / B. Brumpton, A. Landhammer, P. Romundstat // URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23229732> (дата обращения 29.12.2014).
138. Choi, H.Y. Association of adiponectin, resistin, and vascular inflammation: analysis with ¹⁸Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography / H.Y.Choi, Kim S., S.J. Yang // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2011. — Vol. 1, № 4. — P. 944–949.
139. Crane, J.D. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis / J.D. Crane, R. Palaniver, E.P. Mottillo // *Nat Med.* – 2015. – 21 (2). P. 166-72.

140. Cuspidi, C. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left a trail size in never – treated essential hypertensive individuals / C. Cuspidi // Hypertension. - 2005. – Vol.23. – P.1589-1595.
141. Cuspidi, C. Prevalence and correlates of left a trial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study / C. Cuspidi // Hypertension. - 2004. – Vol. 23. – P. 87.
142. Cox, C. 5-HT_{2B} receptor signaling in the rat stomach fundus: dependence on influx, calcium release and protein kinase C /C.Cox, J.Cohen //Behav. Brain Res. 1996. - Vol. 73. - P. 289.
143. Delporte, C. Recent advances in potential clinical application of ghrelin in obesity/ C. Delporte // Journal of Obesity. 2011; 2012:P. 1-8.
144. DePaoli, A.M. 20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism/ A.M. DePaoli // J. Endocrinol. — 2014. — Vol. 223, № 1. — P. 71–81.
145. Dhillon, W.S. Appetite regulation: an overview / W.S. Dhillon // Thyroid. - 2007. - №5. – P. 433-445.
146. Eastwood, J. D. The unengaged mind. Defining boredom in terms of attention/ J. D. Eastwood, A. Frischen, M. J. Fenske // Perspectives on Psychological Science. 2012. №7. P. 482–495.
147. Elevated ghrelin predicts food intake during experimental sleep restriction (PDF Download Available). Available from: <https://www.researchgate.net/publication/28287173>. [accessed Jan 10, 2016].
148. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting Gaithersburg, Maryland. QNEXA (Phentermine/Topiramate) NDA 22580. 2010. - <http://www.fda.gov>. [accessed Jan 10, 2016].
149. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation,

And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)/ JAMA.- 2001. - № 285(19). – P. 2486–97.

150. Fatima, W. Leptin deficiency and leptin gene mutations in obese children from Pakistan. / W .Fatima, A.Shahid , M. Imran //Int J Pediatr Obes.- 2011. - 6(5-6). - P. 419-27.

151. Feldt – Rasmussen, U. Thyroid and leptin / U. Feldt – Rasmussen // Thyroid. - 2007. - №7. – P. 413-418.

152. Gaillard, S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Gaillard, R-C. Gaillard // Obesity Metab. - 2007. – Vol. 3. - №4. – P. 191-205.

153. Haleem, D.J. Behavioral, hormonal and central serotonin modulating effects of injected leptin. / D.J. Haleem, Z. Haque, H. Inam // Peptides. – 2015. - 74. – P.1-8.

154. Henriksen, C.A. Longitudinal associations of obesity with affective disorders and suicidality in the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up study / C.A. Henriksen, A.A. Mather, C.S. Mackenzie // J Nerv Ment Dis. – 2014. - № 202(5). P. -379-85.

155. Henriksson, V. Kan tunnfarmsresektion forsvaras som terapi mot fettsot?/ V. Henriksson // Nord Med. – 1952. № 47.- P. 744.

156. Hsieh, C.J. The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and subclinical chronic inflammation in non-diabetic adults. / C.J. Hsieh, P.W. Wang, T.Y. Chen // Diabetol Metab Syndr. – 2014. - № 6 (1). – P.49-55.

157. Ianniello, F. Low adiponectin in overweight/obese women:association with diabetes during regnancy/ F. Ianniello, L. Quagliozzi, A.Caruso // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2013. — Vol. 17, № 23. — P. 197–3205.

158. Kaiya, H. What is the general action of ghrelin for vertebrates? - comparisons of ghrelin's effects across vertebrates/ H. Kaiya, K. Kangawa, M. Miyazato // Gen Comp Endocrinol. - 2013. № 18. – P. 187-191.

159. Karelis, A.D. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? / A.D. Karelis, M. Brochu, R. Rabasa-Lhoret // *Diabetes Metab.* -2004. - 30(6). – p.569–72.
160. Khorassani, F.E. Past and present of antiobesity agents: focus on monoamine modulators / F.E. Khorassani, A. Misher, S. Garris // *American Society of Health System Pharmacists.* – 2015. - №72 (9). – P.697-706.
161. Konturek, P.C. Neuro – hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications / P.C. Konturek // *Journal Physiology and Pharmacology.* - 2005 – Vol. 56. – P. 5-25.
162. Krecki, R. Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong, independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up/ R. Krecki, M.Krzeminska-Pakula, J.Z. Peruga // *Med. Sci. Monit.* — 2011. — Vol. 17, № 1. — P. 26–32.
163. Ku, I.A. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study./ I.A.Ku, R. Farzaneh-Far, E. Vittinghoff // *Atherosclerosis.* – 2011. № 217. P. 503-508.
164. Kurhe, Y. Mechanisms linking depression co-morbid with obesity: An approach for serotonergic type 3 receptor antagonist as novel therapeutic intervention / Y Kurhe, R. Mahesh // *Asian J Psychiatry.* – 2015 – №17. – P. 3-9.
165. Landsberg, L. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension /L. Landsberg, L.J. Aronne, L.J. Beilin // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* — 2013. —Vol. 15, № 1. — P. 14–33.
166. Langer, S.Z. Studies on the serotonin transporters in platelets. / S.Z. Langer, A.M. Glazin // *Experientia.* -1988.-№44.- P.127-131.
167. Leombruni, P. An exploratory study to subtype obese binge eaters by personality traits/ P. Leombruni, G. Rocca, S. Fassino // *Psychother Psychosom.* – 2014. - № 83(2). – P. 114-118.

168. Li, S. Relation of childhood obesity/cardiometabolic phenotypes to adult cardiometabolic profile: the Bogalusa Heart Study / S. Li, W. Chen, S.R. Srinivasan // *Am J Epidemiol.* – 2012. -№ 176. P. 142–9.
169. Luo, D. Comparison of the effect of ‘metabolically healthy but obese’ and ‘metabolically abnormal but not obese’ phenotypes on development of diabetes and cardiovascular disease in Chinese. / D. Luo, F. Liu , X. Li // *Endocrine.* – 2014. № 9. – P. 23–33.
170. Magee, L. Longitudinal associations between sleep duration and subsequent weight gain: a systematic review / L. Magee, L. Hale // *Sleep Med Rev.* – 2012. - №16. –P. 231-241.
171. Mancia, G. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. de Backer, A. Dominiczak // *Journal of Hypertension* 2007. - № 25. – P. 1105–1187.
172. Mantzoros, C.S. Leptin in human physiology and pathofisiology / C.S. Mantzoros // *Am.J.Physiol.Endocrinol. and Metab.* - 2011. - vol.301. - №4. – P. E567-E584.
173. McKenzie, C. Mechanisms involved in the regulation of bovine pulmonary vascular tone by the 5HT_B receptor / C. McKenzie, V.R. Alapati, A. MacDonald et al // *Br J Pharmacol.* -2010.-Vol. 159.-N1 .-P. 188-200.
174. McLaughlin, T. Metabolic heterogeneity of obesity: role of adipose tissue. / T. McLaughlin // *Int J Obes Suppl.* – 2012. - № 2 (Suppl 1). – P. 8-10;
175. Miegueu, P. Effect of desacyl ghrelin, obestatin and related peptides on triglyceride storage, metabolism and GHSR signaling in 3T3-L1 adipocytes/ P. Miegueu, D.St Pierre, F. Broglio // *J Cell Biochem.* – 2011. № 112. – P. 704-714.
176. Momiyama, Y. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention / Y. Momiyama, R. Ohmori // *J. Atheroscler. Thromb.* —2011. — Vol. 18, № 2. — P. 108–114.
177. Monteiro, M.P. Anti-ghrelin vaccine for obesity: a feasible alternative to dieting? // *Expert Rev. Vaccines.* — 2011. — Vol. 10, № 10. — P. 1363–1365.

178. Murata, H. Characteristics of body composition and cardiometabolic risk of Japanese male heavyweight Judo athletes. / H Murata, S. Oshima, S.Torii // *J Physiol Anthropol.* - 2016 Apr 6;35(1):10. doi: 10.1186/s40101-016-0092-8.
179. Nanjappa, V. A comprehensive curated reaction map of leptin signaling pathway / V. Nanjappa, R.Raju, B.Muthusamy // *J Proteomics Bioinform.* 2011. №4. –P. 184-189.
180. Nickals, J.M. Wee Successful weight loss among obese U.S.adalt / J.M. Nickals, K.W. Huskey, R.B. Davis // *American Journal of preventive Medicine.* – 2012. - vol. 42. - № 5. – P. 481-485.
181. Okada-Iwabu, M. A smallmolecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity/ M. Okada-Iwabu, T.Yamauchi, M.Iwabu // *Nature.* — 2013. — Vol. 503, № 7477. — P. 493–499.
182. Page, S.T. Testosteron administration suppresser adiponectin levels in men / S.T. Page, K.L. Herbst, J.K. Amory // *J. Androl.* - 2005. – Vol. 23. - P. 26, 85-92.
183. Pala, L. Adipokines as possible new predictors of cardiovascular diseases: a case control study / L. Pala, M. Monami, S. Ciani // *J. Nutr. Metab.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 253428. — doi: 10.1155/2012/253428
184. Patrick, M.O. Weissman. Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: The BLOOM-DM Study / M.O. Patrick, R.S. Steven, J. Neil // *Intervention and Prevention.* – 2012. № 20. – P. 1426 – 1436. www.obesityjournal.org doi:10.1038/oby.2012.66
185. Perello, M. Functional implications of limited receptor and ghrelin receptor-expression in the brain / M. Perello, M.M. Scott, I. Sakata // *J.Comp.Neurol.* - 2014. [Epub ahead of print]. (дата обращения 29.12.2014)
186. Phillips, C.M. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. / C.M. Phillips // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2013. - №14(3). – P. 219–27.
187. Pi, M. Novel Bone Endocrine Networks Integrating Mineral and Energy Metabolism / M. Pi, L. D. Quarles // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2013. – Vol. 11. – P. 391- 399.

188. Pickering, R.P. Temporal relationships between overweight and obesity and DSM-IV substance use, mood, and anxiety disorders: results from a prospective study, the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / R.P. Pickering, R.B. Goldstein, D.S. Hasin // *J Clin Psychiatry*. – 2011.- №72(11). – P. 1494-502.
189. Pinkhasov, B.B. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution. / B.B. Pinkhasov, V.G. Selyatitskaya, A.R. Karapetuan // *Health*. – 2012. - № 4 (12A). – P.1381-9.
190. Pi-sunyer, X. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management / Pi-sunyer, A. Astrup, K. Fujioka. // *N Engl J Med*.- 2015. - № 373(1). – P. 11-22.
191. Piya, M.K. Adipokine in ammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin/ M.K. Piya, P.G. McTernan, S.Kumar // *J Endocrinol*.- 2013. - № 216. – P. T1-T15.
192. Pletscher, A. Platelets as peripheral models for neuropsychiatry. /A. Pletscher// *Biol Psychiat*. - 1991. - № 2. - P.354-356.
193. Popovic, V. Chrelin main action on the regulation of growth gormone release is exerted at hypothalamic level / V. Popovic, D. Miljic, D. Micic // *J. Clin. Endocrin. Metabol*. - 2003. – Vol. 88. – P. 3450-3453.
194. Primeau, V. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy / V. Primeau, L. Coderre , A.D. Karelis // *Int J Obes (Lond)*. – 2011. - №35(7). P. 971–981.
195. Rey-Lopez, J.P. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used / J. P. Rey-López, L. F. de Rezende, M. Pastor-Valero // *Obesity Reviews*. – 2014. – Vol. 15. – P. 781-790.
196. Rhee, E.J. Metabolic health is a more important determinant for diabetes development than simple obesity: a 4-year retrospective longitudinal study/ E.J. Rhee, M.K. Lee , J.D. Kim // *PLoS One*. – 2014. № 9(5):e98369.

197. Ritter, R.C. Gastrointestinal mechanism of satiation for food / R.C. Ritter // *Physiol. Behav.* - 2004. – Vol. 84. – P. 249-273.
198. Ritze, Y. Gastric ghrelin, GOAT, leptin, and leptinR expression as well as peripheral serotonin are dysregulated in humans with obesity / Ritze Y, Schollenberger A, Hamze Sinno M // *Neurogastroenterology & Motility*
199. Samocha-Bonet, D. Insulinsensitive obesity in humans – a ‘favorable fat’ phenotype? / D. Samocha-Bonet, D.J.Chisholm, K. Tonks // *Trends Endocrinol Metab.* - 2012. - №23(3). – P.116–124.
200. Schulte H., Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Minster Heart Study (PROCAM) // *Atherosclerosis*, 1999. - Vol. 144.-P. 199-209.
201. Shao, D. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension/ D. Shao, J.E. Park, S.J. Wort // *Pharmacol Res.* – 2011. - № 63. - P. 504-511.
202. Shelton, R.C. Association of obesity and inflammatory marker levels on treatment outcome: results from a double-blind, randomized study of adjunctive L-methylfolate calcium in patients with MDD who are inadequate responders to SSRIs/ R. C. Shelton, M.J. Pencina, L. W. Barrentine // *J Clin Psychiatry.* – 2015. №76(12). - P. 1635-1641.
203. Smits, M.M. Adipocytokines as features of the metabolic syndrome determined using confirmatory factor analysis /M.M. Smits, P. Woudstra, K.M. Utzschneider // *Ann. Epidemiol.* — 2013. — Vol. 23.- № 7. — P. 415–421
204. Stefan, N. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications / N. Stefan, H.U. Häring, F.B. Hu // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2013. - №1(2). – P.152–162.
205. Stegeman, C. Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study / C. Stegeman, R.Pechlaner, P. Willeit // *Circulation.* 2014. - Vol. 129. - N 18. - P. 1821–1831.

206. St-Onge, M.P. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals/ M.P. St-Onge, M. O’Keeffe, A.L. Roberts // *Am J Clin Nutr* .2011. - №94.- P. 410-416.
207. St-Onge, M.P. Short sleep duration, glucose dysregulation and hormonal regulation of appetite in men and women / M.P. St-Onge, M. O’Keeffe, A.L. Roberts//*Sleep* . – 2012. №35.- P.1503-1510.
208. Strader, A.D. Gastrointestinal hormones and food intake / A.D. Strader, S.C. Woods // *Gastroenterology*. - 2005. – Vol. 128. – P. 175-191.
209. Taylor, S. Ghrelin O-acyltransferase assays and inhibition/ S. Taylor, Y. Hwang, P. Hsiao // *Methods Enzymol*.- 2012. № 514. – P. 205-228.
210. Tonelli, A.R, Aytekin M, Feldstein AE and Dweik RA. Leptin levels predict survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2012; 2: 214-219.
211. Ukkola, O. Ghrelin and its promoter variant associated with cardiac hypertrophy / O. Ukkola, T.Paakko, Y.A. Kesaniemi // *J. Hum. Hypertens*. — 2012. — Vol. 26, № 7. — P. 452–457
212. Ukkola, O. Ghrelin in Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 340: 26-28.
213. Vadacca, M. Leptin, adiponectin and vascular stiffness parameters in women with systemic lupus erythematosus // *Intern. Emerg. Med*. — 2013. — Vol. 8, № 8. — P. 705–712.
214. van Strien, T., Frijters, J. E. R., Bergers, G. P. A., & Defares, P. B. (1986). The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *International Journal of Eating Disorders*, 5, 295–315.
215. Vilhena, E. Predictors of quality of life in Portuguese obese patients: a structural equation modeling application / E. Vilhena, J. Pais-Ribeiro, I. Silva // *J Obes*. - 2014: 684919.
216. Wormser, D. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58

prospective studies. / D. Wormser, S. Kaptoge, E. Di Angelantonio [et al.] // Lancet. – 2011. - № 377 (9771). – P.1085-95.

217. Wu, J.T. Ghrelin. Integrative neuroendocrine peptide in health and disease / J.T. Wu // Ann. Surg. - 2004. – Vol. 239. - № 4. – P.464-474.

218. Wu, Z.J. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and metaanalysis / Z.J. Wu, Y.J. Cheng, W.J.Gu // Metab. Clin. Experiment. — 2014. — Vol. 63, № 9. —P. 1157–1166.

219. Yalniz, M. Serum adipokine and Ghrelin levels in nonalcoholic steatohepatites / M. Yalniz, I.H. Bahcecioglu, H. Ataseven // Mediators of inflammation. - 2006. – Vol. 6. – P.34295.