

Ожирение как мультидисциплинарная проблема: диагностика, лечение и предупреждение осложнений

4 апреля 2012 г. в рамках конгресса «Человек и лекарство — Украина», проведенного при поддержке Ассоциации кардиологов Украины, Ассоциации эндокринологов Украины, Ассоциации бариатрических хирургов, Ассоциации сосудистых хирургов и Ассоциации андрологии, состоялась Научно-практическая конференция «Ожирение как мультидисциплинарная проблема: диагностика, лечение и предупреждение осложнений».



Приветственное слово от Ассоциации кардиологов Украины произнесла доктор медицинских наук, профессор **Елена Митченко**, научный руководитель отдела дислипидемий Национального

научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев. В докладе «Ожирение как мультидисциплинарная проблема. Взгляд кардиолога» Е. Митченко напомнила присутствующим, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), вызванные глобальной пандемией ожирения и диабета, составляют сложную проблему для клиницистов в XXI в., и, несмотря на достигнутый прогресс, еще многое надлежит сделать, чтобы улучшить контроль за факторами риска. Одним из факторов риска ССЗ, темпы нарастания которого в последние десятилетия возросли до устрашающего уровня, является ожирение.

Ожирение обусловлено долгосрочным положительным энергетическим балансом с накоплением излишков энергии в виде жира. Согласно ВОЗ, избыточная масса тела и ожирение определяются как аномальные и излишние жировые отложения, которые могут нанести ущерб здоровью. По результатам вычисления индекса массы тела (ИМТ) согласно формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост}^2 (\text{м}^2)}$$

различают три степени ожирения: ИМТ 30,0–34,9 кг/м² соответствует I степени, ИМТ 35,0–39,9 кг/м² — II, а ИМТ ≥40,0 кг/м² — III степени ожирения, называемой также морбидным ожирением.

Ожирение представляет собой мульти-системную патологию с вовлечением практически всех органов и систем. В частности, со стороны дыхательной системы доказана связь ожирения с апноэ во сне, бронхиальной астмой; со стороны сердечно-сосудистой — с дислипидемией, артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), патологиями сосудистого русла, особенно нижних конечностей; неоспорима связь ожирения с развитием такой цереброваскулярной патологии, как

инсульт, а также формированием инсулинорезистентности (ИР) и сахарного диабета (СД). Доказана взаимосвязь ожирения и некоторых онкологических заболеваний, в частности злокачественных новообразований молочной железы, тела и шейки матки, поджелудочной железы, толстого кишечника, предстательной железы и др. Помимо того, наличие избыточной массы тела и ожирения отражается на состоянии половой сферы, причем как у женщин (дисгормональные состояния, синдром поликистозных яичников), так и у мужчин (эректильная дисфункция).

Кардиоваскулярный риск

Контроль за ожирением и прочими факторами риска, согласно данным Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society — EAS), способен существенно повлиять на риск развития ССЗ. Например, у женщин и мужчин в возрасте ≥55 лет с оптимальным профилем факторов риска (нормальная масса тела; оптимальные уровни артериального давления (АД) и холестерина (ХС); отсутствие СД и курения) риск развития сердечно-сосудистых событий ниже в 3 раза, смертность от ССЗ — в 6 раз, риск развития ИБС — в 10 раз по сравнению с их сверстниками, имеющими ≥2 фактора риска ССЗ.

Также Е. Митченко упомянула о принципах подсчета кардиоваскулярного риска в соответствии с консенсусом Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) и EAS 2011 г. о дислипидемиях. Лица с ССЗ (ИБС и ее эквивалентами), СД 2-го типа или 1-го типа с альбуминурией, с очень выраженным одиночным фактором риска (ХС >8 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >6 ммоль/л, АД >180/110 мм рт. ст.), а также с хроническими заболеваниями почек автоматический

расцениваются как пациенты очень высокого риска и нуждаются в срочной модификации всех возможных факторов риска. Для прочих пациентов несложно рассчитать кардиоваскулярный риск по системе SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) — например с помощью ресурса «HeartScore» (www.heartscore.org), которым удобно пользоваться врачу-клиницисту для индивидуальной оценки риска каждого из своих пациентов. К группе высокого риска относятся больные с 10-летним риском смерти от ССЗ по SCORE ≥5 и <10% или со значительным повышением одного фактора риска (например семейная дислипидемия, крайне высокие показатели АД и др.); умеренного — с риском по SCORE ≥1 и <5%; низкого — <1%. Рекомендации врача формулируются с учетом рассчитанного индивидуального риска ССЗ.

Метаболический синдром (МС), согласно определению Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation — IDF), Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association — АНА) и Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health — NIH) США от 2009 г., может быть диагностирован в случае наличия 3 из 5 перечисленных факторов (таблица). Большое значение придается превышению указанных значений окружности талии как маркеру абдоминального ожирения.

Таким образом, глобальный кардио-метаболический риск может быть рассмотрен как совокупность всех факторов риска ССЗ в совокупности с факторами риска СД 2-го типа. Для оценки распространенности основных факторов риска ССЗ среди популяции взрослого населения Украины в 2009 г. в Украине стартовал международный многоцентровой проект. Е. Митченко и ее коллегами проводится исследование распространенности

Таблица Критерии диагностики МС согласно IDF и АНА/NHLBI (2005 с модификацией 2009)

Показатель	Значение
Окружность талии	>94 у мужчин >80 у женщин (для европеоидов)
Триглицериды (ТГ) крови	>150 мг/дл (1,7 ммоль/л)
ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)	<40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у мужчин <50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин
АД	>130 мм рт. ст. систолическое и/или ≥85 мм рт. ст. диастолическое (или применение антигипертензивных препаратов)
Глюкоза натощак	>110 мг/дл (или применение сахароснижающих препаратов)

21 фактора риска (на примере жителей города Днепропетровска), в том числе и специфического для Украины фактора — повышенного уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Согласно промежуточным результатам обследования 500 пациентов в возрасте 30–69 лет, у 68% жителей повышен уровень общего ХС (>5,0 ммоль/л), у 48% — ХС ЛПНП (>3,0 ммоль/л), у 33% — ТГ (>1,7 ммоль/л). У 35% населения определена АГ (≥ 130 мм рт. ст./85 мм рт. ст.) Что касается гипергликемии натощак (>5,6 ммоль/л), то она выявлена у 25% населения. Сложная ситуация складывается и в отношении ожирения: всего 26% лиц имеют нормальную массу тела, 34% — избыточную, оставшиеся 40% — ожирение различной степени (около 28% — I степени, 10,3% — II степени, 1,7% — III степени). Если экстраполировать результаты на все взрослое население Украины, получится, что до 400 тыс. наших соотечественников имеют тяжелое, морбидное ожирение, которое неизменно оказывает влияние на смертность от ССЗ и общую смертность, а потому вопросы профилактики ССЗ для нашей страны весьма актуальны.

Профилактика ССЗ при ожирении

Пути профилактики ССЗ — это воздействие на те факторы риска, которые поддаются внешнему влиянию: снижение уровня глюкозы крови, коррекция липидного спектра, снижение АД, а также модификация образа жизни (оптимизация физической активности, здоровое питание, уменьшение массы тела). Как объяснила Е. Митченко, многие диеты, подразумевающие ограничение содержания простых углеводов и/или жиров в рационе, а также учет калорийности потребляемой пищи, настраивают человека на контроль пищевого поведения, достаточно эффективно уменьшают массу тела и, соответственно, риск развития ССЗ, но приверженность пациентов таким диетам оставляет желать лучшего. Однако даже небольшое уменьшение массы тела положительно сказывается на состоянии больных. Например, у лиц с ожирением, страдающим СД 2-го типа, АГ или имеющим гиперлипидемию, уменьшение массы тела на $\approx 5\%$ способствует улучшению компенсации СД, снижению АД, коррекции показателей липидного профиля, что в целом приводит к снижению риска преждевременной смертности на 20%.

Повышение физической активности, безусловно, необходимо для коррекции углеводного и липидного обмена, уменьшения объемов висцерального жира и, соответственно, массы тела. Однако это крайне затруднительно осуществить у пациентов с морбидным ожирением. В такой ситуации необходима консультативная помощь бариатрического хирурга, который решает вопрос о целесообразности и возможности проведения оперативного вмешательства для уменьшения объема желудка с последующим уменьшением массы тела.

Медикаментозная терапия ожирения

Говоря о выборе медикаментозной терапии ожирения, Е. Митченко сообщила, что это непростая задача. Препараты, содержащие антидепрессант из группы регуляторов аппетита сибутрамин, выведены с рынка из-за неблагоприятного воздействия на сердечно-сосудистую систему (повышение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС)); антагонист каннабиноидных рецепторов римонабант — из-за таких побочных эффектов, как депрессия и суицидальное поведение. Возможно применение орлистата, уменьшающего всасывание жиров в кишечнике за счет блокирования липазы.

Воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС)

Лечение АГ у лиц с ожирением обычно подразумевает воздействие на РААС, которая в норме участвует в поддержании водно-солевого баланса, имеет важное значение в регулировании уровня АД и адаптивных реакциях, в том числе адаптации гемодинамики. У пациентов с АГ и гиперинсулинемией РААС в большинстве случаев вовлечена в патологический процесс, а потому, согласно рекомендациям ESC, препаратами первой линии у больных с мягкой АГ на фоне СД 2-го типа, а также с АГ на фоне СД 1-го типа служат ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора (иАПФ) как препараты, перекрывающие максимальное количество показаний. Выявление микроальбуминурии при СД 1-го или 2-го типа является показанием для назначения антигипертензивной терапии с блокадой РААС независимо от уровня АД. В основном вазодилатирующий и антигипертензивный эффекты представителей группы иАПФ обусловлены их способностью снижать активность АПФ (как циркулирующей, так и тканевой фракции) и таким образом блокировать превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Помимо того, иАПФ проявляют активность в отношении продукции альдостерона и вазопрессина, стимулируют образова-

ние оксида азота (NO) в эндотелии, а также оказывают влияние на систему медиаторов тканевого воспаления (простаглицлин, простагландин E_2), реализуя таким образом также органопротекторное действие у лиц с АГ и СД.

Эффективность препаратов группы иАПФ подтверждена результатами многих крупных исследований. В частности, мультицентровое исследование EUROPA (EUROpean Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease) ($n=12\ 218$) демонстрирует снижение смертности от ССЗ и частоты нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 20% у пациентов со стабильной ИБС на фоне добавления иАПФ к стандартной терапии. При этом эффект иАПФ нельзя объяснить исключительно влиянием на уровень АД, поскольку снижение АД у лиц без АГ в ходе исследования оказалось весьма незначительным и составило в среднем 5/2 мм рт. ст.; вероятнее всего, кардиопротекторный эффект достигнут за счет угнетения прочих элементов РААС, в том числе тканевой фракции.

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) ($n=9541$) подтверждают, что применение рамиприла значительно улучшает прогноз у пациентов с ИБС при наличии высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Частота достижения первичной конечной точки (ИМ, ишемический инсульт, смерть от ССЗ) в группе пациентов, получавших рамиприл дополнительно к стандартной терапии, была достоверно на 22% ниже, чем в группе плацебо: кардиоваскулярная летальность снизилась на 25%, риск развития инсульта — на 32%, сердечной недостаточности — на 22%, ИМ — на 20%. Кроме того, в этом исследовании показано профилактическое действие рамиприла в отношении такого осложнения ИБС, как сердечная недостаточность (частота сердечной недостаточности в группе рамиприла снижена на 23% в сравнении с группой плацебо).

Применению рамиприла у лиц с СД с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений, а также осложнений со стороны микроциркуляторного русла, посвящено исследование MICRO (Microal-



buminuria, Cardiovascular & Renal Outcomes)-HOPE (n=3577). Его результаты свидетельствуют о том, что применение рамиприла способствует снижению инсулинорезистентности и, соответственно, улучшению гликемического контроля. При этом частота такого грозного осложнения СД, как диабетическая нефропатия, снижается на 24% вследствие ренопротективного и васкулопротективного действия рамиприла.

Дизайн мультицентрового рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E) (n=732) — фрагмента исследования HOPE — предусматривал регистрацию суррогатных маркеров атеросклероза, в частности, толщины комплекса интима — медиа (ИМТ — intima-media thickness) в 12 участках сонной артерии, на фоне терапии рамиприлом у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Полученные результаты демонстрируют, что длительное (продолжительность исследования составила >4 лет) применение рамиприла позволяет достичь положительного эффекта в отношении регресса атеросклероза. Помимо того, результаты SECURE подтверждают данные, полученные в результате глобального исследования HOPE касательно способности рамиприла предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Гиполипидемическая терапия

Важное значение у пациентов с ожирением приобретает гиполипидемическая терапия. Как известно, общий уровень ХС не вполне показателен в плане оценки состояния липидного обмена. Необходимо помнить, что около 35% случаев ИБС диагностируют у пациентов с нормальным уровнем общего ХС — поэтому для более корректной оценки рисков следует определять как уровень антиатерогенных его фракций (ХС ЛПВП), так и атерогенных (ХС ЛПНП), а также уровень ТГ. Наиболее часто лабораторным путем определяют только три составляющих липидного спектра — общий ХС, ХС ЛПВП и ТГ. Прогностически значимый показатель ХС ЛПНП в такой ситуации вычисляют непрямым методом, по формуле Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} - (0,45 \cdot \text{ТГ}) \text{ (ммоль/л)}.$$

Вычисления по этой формуле можно производить только в том случае, если концентрация ТГ <4,5 ммоль/л. Таким образом, у пациентов, которые нарушили диетические рекомендации перед забором крови, возможны ошибки при вычислении наиболее прогностически значимой фракции ХС — ХС ЛПНП. Целевые уровни ХС ЛПНП составляют <1,8 ммоль/л для пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска, <2,5 — для высокого риска, и <3 ммоль/л — для лиц умеренного и низкого риска.

Возможно также вычисление ХС не-ЛПВП по простой формуле:

$$\text{ХС не-ЛПВП} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП}.$$

Этот показатель может быть рассчитан независимо от уровня ТГ; его целевой уровень при оценке риска ССЗ составляет <4 ммоль/л.

При невозможности определения вышеуказанных показателей рекомендуется ориентироваться на уровень общего ХС. Целевой уровень общего ХС, согласно рекомендациям ESC 2007 г., составляет <5 ммоль/л для общей популяции, <4,5 ммоль/л — для лиц высокого кардиоваскулярного риска и <4 ммоль/л — для больных очень высокого риска.

Рекомендации ESC и EAS 2011 г. подразумевают индивидуализацию липидоснижающей терапии. Врачебная тактика при повышении уровня общего ХС обычно предусматривает назначение статинов как препаратов первого выбора (класс доказательств/уровень доказательности I/A). При непереносимости статинов рекомендуется назначение секвестрантов желчных кислот или никотиновой кислоты (IIa/B), а также ингибитора абсорбции холестерина самостоятельно или в сочетании с секвестрантами желчных кислот или никотиновой кислотой (IIa/C).

При подтвержденной гипертриглицеридемии >2,3 ммоль/л у пациентов с высоким риском кардиоваскулярной смерти по SCORE рекомендуется назначать фибраты (I/B), также возможно использование комплекса статины + никотиновая кислота (IIa/A), никотиновой кислоты самостоятельно (IIa/B) или в сочетании с ларопипрантом, уменьшающим проявление побочных эффектов (IIa/C). При гипертриглицеридемии имеет смысл назначение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот — 2–4 г/сут (IIa/B).

Если у пациента выявлено снижение уровня антиатерогенных частиц, то есть ХС ЛПВП, имеет смысл назначение препаратов никотиновой кислоты (IIa/A) как эффективного средства для повышения уровня ХС ЛПВП, а также статинов, фибратов (IIb/B). При этом необходимо учитывать, что эффективность фибратов в отношении воздействия на уровень ХС ЛПВП может быть менее выражена у пациентов с СД 2-го типа (IIb/B).

Что касается статинов, то их применение при дислипидемиях обосновано результатами крупных международных исследований. Еще в 1994 г. были опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого Скандинавского исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (n=4444), согласно которым применение статинов у пациентов с ИМ или нестабильной стенокардией в анамнезе в течение в среднем 5,4 года привело к снижению общей смертности на 30%, а кардиоваскулярной — на 35%.

Статины (в частности аторвастатин) хорошо зарекомендовали себя в исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) (n= 2838) как средство для первичной профилактики ССЗ у лиц с СД и МС с нормальным или слегка повышенным уровнем ХС. Указанное исследование было прекращено ранее намеченного срока (практически на 2 года) из-за до-

стоверно установленной эффективности аторвастатина. В группе пациентов, получавших статины, определено снижение частоты серьезных сердечно-сосудистых событий на 37%, ишемического инсульта — на 48%, общей смертности — на 27%. При этом положительный эффект статинов не зависел от пола, возраста и исходного уровня липидов крови.

Эффективность статинов (розувастатина) в отношении первичной профилактики ССЗ у пациентов с низким или нормальным уровнем ХС ЛПНП (<3,4 ммоль/л) и повышенным уровнем С-реактивного белка (>2 мг/л) изучали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) (n=17 802). Повышение уровня С-реактивного белка в >40% случаев сопровождалось наличием МС. Результаты исследования подтвердили эффективность применения розувастатина для первичной профилактики ССЗ: у группы пациентов, получавших статины, частота развития ИМ снизилась на 54%, ишемического инсульта — на 48%, кардиоваскулярная смертность — 47%, общая — на 19% по сравнению с лицами, получавшими плацебо.

По результатам исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) (n=2431), посвященного изучению сравнительной эффективности розувастатина, аторвастатина, симвастатина и правастатина у лиц с диагностированной гиперхолестеринемией, выявлено, что розувастатин превосходит прочие статины по своей гиполипидемической активности в отношении ХС ЛПНП.

В исследовании SATURN (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) (n=1385) также изучали сравнительную эффективность статинов — розувастатина и аторвастатина — в отношении их способности влиять на регресс атеросклеротической бляшки у пациентов с ССЗ. Разница между группами не достигла статистической значимости, таким образом, оба рассмотренных представителя группы статинов эффективны для первичной и вторичной профилактики атеросклероза.

Тем не менее на сегодняшний день назначение статинов в Украине пока распространено недостаточно, несмотря на их доказанную эффективность в отношении снижения смертности от ССЗ и первичной профилактики ССЗ у лиц с МС: если в США статины назначают в 95% тех случаев, когда это необходимо, в Европе — в 55%, в России — в 12%, то в Украине — всего в 2% случаев.

Подводя итоги, Е. Митченко напомнила собравшимся, что ожирение находится в сфере интересов множества врачебных дисциплин и призвала врачей различных специальностей объединиться в борьбе с пандемией ожирения. Терапии ожирения, по словам Е. Митченко, следует быть длительной, последовательной и адекватной для достижения наилучших результатов.