

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

Кафедра Внутренних болезней №3

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ
САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ (ВНЕАУДИТОРНОЙ) РАБОТЫ**

по ПРОГРАММЕ УЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ

практика общеврачебного профиля (основы практической подготовки к профессиональной деятельности врача-лечебника для оказания первичной медико-санитарной помощи) «Социально значимые эндокринные заболевания»

«Метаболический синдром»

основной профессиональной образовательной программы высшего образования –
программы специалитета по специальности 31.05.01 Лечебное дело,
утвержденной 30.03.2022 г.

Методические материалы предназначены для обучения работы студентов
6 курса (12 семестр) лечебного факультета ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава
России

по **ПРОГРАММЕ УЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ** практика общеврачебного профиля
(основы практической подготовки к профессиональной деятельности врача-
лечебника для оказания первичной медико-санитарной помощи) **«Социально
значимые эндокринные заболевания»**

Составители:

Бестаев Д.В., д.м.н., доцент, зав.каф.

Брциева З.С., доцент

Бурдули Н.Н., доцент

Коцоева О.Т., доцент

Кцоева С.А., доцент

Хутиева Л.М., доцент

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Метаболический синдром - комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития ССЗ, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия.

Метаболический синдром широко распространен в популяции (около 20%). В определенных социальных группах (курильщики, любители фастфуда, люди с «сидячим образом жизни») распространенность метаболического синдрома превышает 50%. Все компоненты метаболического синдрома относят к установленным факторам риска ССЗ. Выделение пациентов с метаболическим синдромом имеет большое клиническое значение, поскольку это состояние обратимо и можно добиться исчезновения или уменьшения его проявлений и снизить риск возникновения ССЗ и сахарного диабета 2-го типа.

Этиология и патогенез

Метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальную гипертензию.

Согласно современным представлениям, объединяющая основа всех проявлений метаболического синдрома - первичная инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетку, с другой - патологической, так как способствует возникновению метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих к развитию сахарного диабета 2-го типа, ИБС и других проявлений атеросклероза. **Инсулинорезистентность** - это снижение реакции инсулиночувствительных тканей на инсулин при его достаточных концентрациях. Ее развитие определяется как генетическим, так и приобретенным компонентом. Инсулинорезистентность имеет полигенный характер. В настоящее время определен ряд генов, мутации которых приводят к уменьшению физиологического действия инсулина на уровне инсулинового рецептора, активности ферментов печени и жировой ткани. Кроме того, на нарушение чувствительности к инсулину влияют молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина внутри клетки. Инсулиновая резистентность начинает проявляться в мышечной ткани и печени, а затем по мере увеличения массы жировой ткани происходит нарушение функции адипоцитов и развитие инсулинорезистентности в жировой ткани.

В последние годы интенсивное развитие генетики подтвердило теорию «экономного генотипа», суть которой состоит в предположении, что в ходе

эволюционного развития человечества преимуществом выживания пользовались те особи, которые имели способность к быстрому и эффективному накоплению жира, используемого как основной энергосубстрат в условиях длительного голодания. Единственный гормон, который способствует отложению нейтральных жиров в жировых депо, - инсулин, следовательно, чем выше секреция инсулина, тем больше будет накопление жира. Исходя из закона «обратной связи», стимуляция секреции инсулина происходит при снижении его биологического эффекта на периферии. Это может быть обусловлено любой генетической мутацией на пути взаимодействия гормона с периферической тканью, что приводит к инсулинорезистентности. Генетически обусловленная инсулинорезистентность, по своей сути, положительное завоевание эволюции, позволившее человеку выжить в условиях голодания и стрессовых катаклизмов. Однако в современных условиях жизни инсулинорезистентность стала не благоприятным, а отрицательным фактором, ведущим к распространению ожирения, сахарного диабета 2-го типа и увеличения риска ССЗ. Развитие и прогрессирование метаболического синдрома и связанных с ним заболеваний зависят от компенсаторных возможностей организма и факторов внешней среды. Наиболее важные из них - избыточное употребление пищи и низкая физическая активность.

Инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение

Абдоминальный тип ожирения, при котором «белый жир» преимущественно аккумулируется в брыжейке и сальнике, служит предиктором метаболического синдрома. Висцеральная жировая ткань, в отличие от подкожной жировой, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров, непосредственно сообщается с портальной системой печени. Адипоциты висцеральной жировой ткани имеют высокую плотность $\beta 3$ -адренорецепторов к глюкокортикоидам и андрогенам и обладают низкой плотностью $\alpha 2$ -адренорецепторов к инсулину. Это и определяет высокую чувствительность жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую к антилиполитическому действию инсулина. Триглицериды в адипоцитах распадаются с образованием свободных жирных кислот, которые попадают непосредственно в воротную вену печени. В печени большое количество свободных жирных кислот подавляет активность ферментов гликолиза, гликоге-неза и цикла Кребса. Усиливается глюконеогенез. Большое количество свободных жирных кислот уменьшает количество рецепторов к инсулину и связывание инсулина с рецепторами в клетках печени. Все это усиливает инсулинорезистентность печени.

Поступление в печень большого количества триглицеридов и свободных жирных кислот приводит к синтезу атерогенных липопротеинов.

Висцеральную жировую ткань расценивают как самостоятельный эндокринный орган, так как в адипоцитах секретируется большое количество биологически активных веществ. К ним относят лептин, свободные жирные кислоты, ФНО α , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, ангиотен-зин II, интерлейкины,

простагландины, эстрогены, резистин и др. Эти биологически активные вещества стимулируют хроническое вялотекущее воспаление сосудистой стенки, артериальную гипертензию, дислипидемию, гиперкоагуляцию и образование тромбов.

Внешний вид больного с абдоминальным ожирением представлен на рис. 1.



Рис. 1. Внешний вид пациента с метаболическим синдромом

Артериальная гипертензия и метаболический синдром

Патогенез артериальной гипертензии при ожирении сложен, но его основная составляющая - активация симпатической нервной системы. При ожирении возникает гиперактивность почечных симпатических нервов, активация РААС, что усиливает реабсорбцию натрия. Гиперинсулинемия как обязательный компонент метаболического синдрома вносит свой существенный вклад в формирование артериальной гипертензии, так как инсулин повышает внутриклеточный уровень ионов Na^+ и Ca^{2+} , а также уменьшает содержание ионов K^+ , что приводит к повышению чувствительности сосудистой стенки к катехоламинам.

Гиперинсулинемия действует следующим образом:

- ▶ повышает реабсорбцию ионов Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, способствующих задержке жидкости и развитию гиперволемии;
- ▶ стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, приводящую к сужению артериол и увеличению сосудистого сопротивления;
- ▶ повышает активность симпатической нервной системы, что приводит к увеличению сосудистого тонуса;
- ▶ увеличивает активность РААС

Большой вклад в формирование артериальной гипертензии вносит гормон лептин, вырабатываемый в жировой ткани. Высокий уровень лептина у больных ожирением предполагает наличие у этих больных лептинорезистентности. Показано участие гиперлептинемии в задержке

жидкости, артериальной гипертензии, гипертрофии сердца и сосудистой стенки, при аритмиях у больных ожирением, что реализуется через гиперактивность симпатической нервной системы.

Ряд исследований свидетельствует о возможной роли некоторых новых пептидов в развитии сердечнососудистой патологии при ожирении. Так, с артериальной гипертензией ассоциирован низкий уровень грелина и адипонектина. Они могут участвовать в регуляции АД через различные механизмы, в том числе через активацию симпатической нервной системы.

Инсулинорезистентность и сахарный диабет

Инсулинорезистентность развивается в скелетной мускулатуре, жировой ткани и печени. Причем снижение чувствительности к инсулину в различных тканях неодинаково. При снижении чувствительности к инсулину в клетках печени и поджелудочной железы значительно повышается уровень инсулина, в то время как в мышечной ткани инсулинорезистентность вызывает меньший подъем его уровня.

Главное действие инсулина - усиление транспорта глюкозы в клетку. При инсулинорезистентности в первую очередь страдает углеводный обмен. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину вызывает гипергликемию. В ответ на это усиливается секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы, что повышает усвоение глюкозы периферическими тканями и снижает образование глюкозы в печени. Это позволяет компенсировать гипергликемию.

По мере прогрессирования инсулинорезистентности для ее преодоления становится недостаточно инсулина, вырабатываемого бета-клетками поджелудочной железы. В результате развивается относительный дефицит инсулина и гипергликемия. Ранним признаком нарушения функции бета-клеток поджелудочной железы служит нарушение 1-й фазы секреции инсулина - фазы быстрого высвобождения. Вначале развивается гипергликемия натощак, затем постпрандиальная гипергликемия. Формируется нарушенная толерантность к глюкозе, а затем сахарный диабет 2-го типа. При истощении бета-клеток поджелудочной железы и снижении их массы развивается потребность в инсулине. При инсулинорезистентности дефицит внутриклеточной глюкозы приводит к переходу на альтернативный энергетический субстрат - жирные кислоты. Это сопровождается усилением продукции глюкозы в печени. Повышение продукции свободных жирных кислот снижает усвоение глюкозы клетками и уменьшает продукцию инсулина в поджелудочной железе (так называемая липотоксичность).

Патогенез развития дислипидемии при инсулинорезистентности

Дислипидемия, характерная для состояния инсулинорезистентности, развивается в результате ряда метаболических нарушений. Нарушения метаболизма триглицеридов в жировой ткани приводят к увеличению поступления свободных жирных кислот в печень, что приводит к гиперпродукции в печени крупных липопротеинов очень низкой плотности и гипертриглицеридемии. Увеличение активности белка - транспортера эфиров холестерина в этих условиях приводит к выработке мелких плотных

атерогенных частиц ЛПНП за счет обмена между эфирами холестерина и триглицеридами. Эти мелкие плотные ЛПНП имеют сниженную аффинность к рецептору ЛПНП, что увеличивает их время циркуляции в сосудистом русле. Они более подвержены окислению и способны быстро проникать в сосудистую стенку. Все это предрасполагает к атерогенезу. Кроме того, мощная антиатерогенная активность мелких плотных частиц ЛПВП снижается за счет обогащения триглицеридами. В этих функционально дефектных мелких плотных ЛПВП аполипопротеин А1 нестабилен и быстро разрушается в почках, что, в свою очередь, приводит к снижению ЛПВП, которое часто наблюдают при сахарном диабете и метаболическом синдроме. На фоне инсулинорезистентности меняется не только количество ЛПВП, но и их функциональная способность. Известно, что ЛПВП обладают большим спектром вазопротективных, кардиопротективных и антиатерогенных свойств. ЛПВП играют решающую роль в уменьшении оксидативного стресса. Острофазовые белки-маркеры вялотекущего хронического воспаления связываются с ЛПВП, вытесняют антиатерогенный аполипопротеин А1 и снижают антиатерогенные свойства ЛПВП. Таким образом, нарушение антиатерогенного действия ЛПВП является следствием перекисного окисления белков и липидов, глико-зилирования белков, увеличения уровня острофазовых белков и снижения аполипопротеина А1. Это приводит к снижению способности частиц ЛПВП защищать ЛПНП от окислительной модификации.

Роль дислипидемии в развитии заболеваний сосудов

Эндотелиальная дисфункция играет ведущую роль в развитии сосудистых осложнений. Липопротеины с высоким содержанием триглицеридов индуцируют дисфункцию эндотелиальных клеток, происходит нарушение вазодилатации в мелких и крупных сосудах. Ангиотензин II, вырабатываемый как сосудистой стенкой, так и висцеральной жировой тканью у лиц с ожирением, играет ключевую роль в индуцировании эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, воспаления и ремоделирования тканей. Повышение АД приводит к увеличению давления внутри кровеносного сосуда, тем самым прижимая атерогенные липопротеины к интиме и меди, что приводит к повышению пенетрации липопротеинов и задержке их в сосудистой стенке. Сочетание артериальной гипертензии и дислипидемии ускоряет развитие как макро-, так и микрососудистых осложнений диабета.

Синдром обструктивного апноэ во время сна и метаболический синдром

Синдром обструктивного апноэ во время сна часто сопутствует метаболическому синдрому, и в настоящее время сочетание этих состояний принято называть синдромом Z. Ожирение - основной фактор риска развития синдрома обструктивного апноэ во время сна, которым страдают более 50% тучных людей. Синдром обструктивного апноэ во время сна - состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимися частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови;

грубой фрагментацией сна, избыточной дневной сонливостью. Диагноз синдрома обструктивного апноэ во время сна ставят, если эпизоды апноэ длятся не менее 10 с и возникают не реже 5 раз в час. В подавляющем большинстве случаев синдром обструктивного апноэ во время сна обусловлен ожирением (до 70%), в 25-30% случаев - сопутствующей патологией верхних дыхательных путей.

Проподимость верхних дыхательных путей зависит от диаметра их просвета, тонуса гладких мышц и величины отрицательного давления в трахее и бронхах во время вдоха. Храп возникает из-за изменений конфигурации и эластичности верхних дыхательных путей во время сна и снижения мышечного тонуса их стенок. Возникает сужение или закрытие верхних дыхательных путей.

В физиологических условиях во время сна повышается тонус парасимпатической нервной системы. Период апноэ и связанные с ним неполные пробуждения ведут к активации центральной нервной системы, включая гипоталамо-гипофизарную область. Возникает активация симпатической нервной системы, что сопровождается повышением уровня катехоламинов в плазме крови и выраженной периферической вазоконстрикцией. Это сопровождается повышением АД.

Синдром обструктивного апноэ во время сна нередко осложняется нарушениями мозгового кровообращения, легочной гипертензией, сердечной недостаточностью, ишемией и инфарктом миокарда, нарушением ритма сердца и может приводить к внезапной смерти.

Диагностика

Для диагностики метаболического синдрома используют критерии, разработанные Российским кардиологическим обществом (2013).

Основной признак - абдоминальный (центральный) тип ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин).

Дополнительные критерии:

- ▶ артериальная гипертензия (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.);
- ▶ повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- ▶ снижение уровня холестерина ЛПВП (менее 1,0 ммоль/л у мужчин, менее 1,2 ммоль/л у женщин);
- ▶ повышение уровня холестерина ЛПНП (более 3,0 ммоль/л);
- ▶ гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
- ▶ нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы в пределах $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух из дополнительных критериев служит основанием для диагностики у него метаболического синдрома.

Исследования, рекомендуемые для выявления метаболического синдрома:

- ▶ определение степени и типа ожирения;
- ▶ выявление нарушений углеводного и липидного обмена;
- ▶ выявление артериальной гипертензии;

- ▶ выявление синдрома обструктивного апноэ сна;
- ▶ выявление субклинического поражения органов;
- ▶ определение показателей гемостаза.

Выявление абдоминального ожирения

Наиболее простой и удобный метод выявления абдоминального ожирения - измерение окружности талии и вычисление ИМТ.

Выявление инсулинорезистентности

Наличие инсулинорезистентности можно подтвердить, рассчитав индекс НОМА (от англ. homeostasis model assessment). Это эмпирическая модель, предназначенная для характеристики инсулинорезистентности на основе показателей глюкозы плазмы крови натощак и иммунореактивного инсулина. Расчет производят по формуле:

НОМА = ИРИ (мкЕд/мл) × глюкоза плазмы крови (ммоль/л) / 22,5,

где ИРИ - иммунореактивный инсулин. Значение индекса более 2,5 подтверждает инсулинорезистентность.

Выявление артериальной гипертензии

У больных с метаболическими нарушениями артериальная гипертензия имеет свои особенности:

- ▶ более выраженные нарушения суточного ритма АД;
- ▶ более высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы;
- ▶ повышенная вариабельность по сравнению с больными гипертонической болезнью без метаболических нарушений.

Артериальную гипертензию можно выявить путем офисного измерения АД по методу Короткова или методом суточного мониторирования АД. Степень тяжести артериальной гипертензии определяют в соответствии с классификацией, представленной в соответствующем разделе учебника.

Выявление нарушений углеводного обмена

Комитет экспертов ВОЗ (1999) рекомендовал использовать для диагностики сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена плазму венозной крови. Диагностическое значение имеют следующие уровни глюкозы плазмы венозной крови натощак:

- ▶ нормальное содержание глюкозы в плазме крови натощак - до 6,1 ммоль/л (<110 мг/дл);
- ▶ нарушенная гликемия натощак - содержание глюкозы в плазме венозной крови $\geq 6,1$ ммоль/л (≥ 110 мг/дл) и $< 7,0$ ммоль/л (< 126 мг/дл).

Нарушенная толерантность к глюкозе

Нарушенную толерантность к глюкозе выявляют после проведения перорального теста толерантности к глюкозе. Этот тест проводят утром натощак после ночного голодания в течение 8-14 ч (прием воды допускается). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30-50 г углеводов. Перед проведением теста больной должен не менее трех дней соблюдать свободную диету (не менее 150 г углеводов в сутки) и обычную физическую активность. Следует исключить внешние факторы, которые могли бы повлиять на результаты исследования (прием лекарственных препаратов, наличие инфекции, низкая или очень высокая физическая

активность). Вначале берут кровь для определения гликемии натощак, затем испытуемый в течение 5 мин принимает 75 г глюкозы, растворенной в стакане воды. В процессе пробы не разрешается курение. Через 2 ч после пробы повторно забирают кровь для определения гликемии. Результаты теста оценивают следующим образом.

▶ Нормальная толерантность к глюкозе: содержание глюкозы в плазме венозной крови натощак – до 6,0 ммоль/л (<110 ммоль/л); через 2 ч после нагрузки - менее 7,8 ммоль/л (<140 мг/дл).

▶ Нарушенная толерантность к глюкозе: содержание глюкозы в плазме венозной крови натощак - менее 7,0 ммоль/л (<126 мг/дл). Через 2 ч после нагрузки - более 7,8 ммоль/л (>140 мг/дл), но менее 11,1 ммоль/л (<200 мг/дл).

▶ Нарушенная гликемия натощак: содержание глюкозы в плазме венозной крови натощак - более 6,1 ммоль/л (>110 мг/дл), но менее 7,0 ммоль/л (<126 мг/дл); через 2 ч после нагрузки - как в норме, то есть менее 7,8 ммоль/л (<140 мг/дл). Диагноз сахарного диабета ставят при следующих условиях:

▶ случайное определение гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л в любое время дня вне зависимости от приема пищи (как правило, сопровождается симптомами сахарного диабета - полиурией, полидипсией, сухостью во рту и др.);

▶ глюкоза крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (>126 мг/дл);

▶ при проведении перорального теста толерантности к углеводам уровень глюкозы в крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл), через 2 ч - $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл).

Пункт 2 должен быть подтвержден при повторном исследовании гликемии натощак в другой день или при проведении перорального теста толерантности к углеводам.

Для диагностики сахарного диабета используют также определение гликированного гемоглобина (HbA1c). В норме фракция гемоглобина, связанного с глюкозой, составляет не более 6,0% общего гемоглобина. При повышении гликемии в течение последних 3 мес растет уровень гликогемоглобина. Показатели 6,1- 6,4% соответствуют предиабету, а значение выше 6,4% характерно для сахарного диабета 2-го типа.

Диагностика нарушений липидного обмена

Всем пациентам необходимо проводить определение содержания в крови уровней общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, холестерина ЛПВП. Это необходимо для определения типа дислипидемии и тактики лечения в зависимости от категории риска. При лечении метаболического синдрома необходимо, в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (2017), достигнуть целевых значений липидов плазмы.

Диагностика синдрома обструктивного апноэ во время сна

При морбидном ожирении распространенность синдрома обструктивного апноэ во время сна может достигать 50-98%, поэтому большинству больных необходимо провести исследования для исключения этого синдрома. При

выявлении комплекса синдрома обструктивного апноэ во время сна по данным анкетирования и циклически повторяющихся эпизодов значительного снижения сатурации крови кислородом более 4% от базальной по данным пульсоксиметрии показано проведение полисомнографии.

Во время всего периода ночного сна регистрируют электроэнцефалограмму, электроокулограмму, подбородочную миограмму, элек-тромагнетическую миограмму передних большеберцовых мышц, объемную скорость рото-носового воздушного потока, дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки, положение испытуемого, ЧСС, электрокардиограмму, храп. В более простом варианте достаточную информацию позволяет получить кардиореспираторное мониторирование.

Критериями степени тяжести синдрома обструктивного апноэ во время сна служат число и длительность приступов апноэ и гипопноэ за один час ночного сна. Принято выделять **три степени тяжести** течения синдрома обструктивного апноэ во время сна:

- ▶ легкое течение (5-15 приступов в час);
- ▶ средней тяжести (15-30 приступов в час);
- ▶ тяжелое (>30 приступов в час).

При выявлении по данным полисомнографии синдрома обструктивного апноэ во время сна среднетяжелого и тяжелого течения показано проведение неинвазивной вентиляции легких в режиме постоянного положительного давления в дыхательных путях.

- ▶ ЭКГ, ЭхоКГ (для выявления гипертрофии левого желудочка);
- ▶ ультразвуковую доплерографию общей сонной артерии;
- ▶ доплерографию сосудов нижних конечностей;
- ▶ определение уровня креатинина сыворотки крови, расчет СКФ;
- ▶ выявление микроальбуминурии;
- ▶ определение мочевой кислоты сыворотки крови. Необходимо диагностировать наличие уже развившихся заболеваний сердечно-сосудистой системы:
- ▶ ишемические и геморрагические инсульты, транзиторные ишемические атаки;
- ▶ диабетическую нефропатию, хроническую почечную недостаточность;
- ▶ расслаивающую аневризму аорты, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей;
- ▶ гипертоническую и диабетическую ретинопатию.

После завершения обследования пациента можно отнести к одной из четырех групп риска ССЗ: низкого, среднего, высокого и очень высокого риска. Эта система оценки риска имеет большое значение при выборе тактики лечения.

Почти все пациенты с метаболическим синдромом имеют артериальную гипертензию той или иной тяжести, то есть попадают в группу высокого или очень высокого риска ССЗ. Им требуются активные мероприятия по модификации образа жизни, диетотерапии, медикаментозной терапии нарушений жирового, углеводного обмена, коррекции АД. Небольшая часть пациентов с метаболическим синдромом (около 10%) не имеет артериальной

гипертензии. Акцент делают на немедикаментозные мероприятия - коррекцию образа жизни, диетотерапию. При необходимости назначают препараты для лечения ожирения, гиперлипидемии, гипергликемии. Обязателен контроль АД. При прогрессировании артериальной гипертензии назначают медикаментозную гипотензивную терапию. Если у пациента с метаболическим синдромом АД высокое или нормальное, то его относят к группе с высоким риском ССЗ. При усилении артериальной гипертензии этот риск возрастает и может быть оценен как очень высокий.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз больного с метаболическим синдромом можно проводить по двум основным синдромам - ожирению и артериальной гипертензии.

Ожирение может быть проявлением некоторых эндокринных заболеваний - гипотиреоза, гиперпролактинемии, гиперкортицизма.

Гипотиреоз в подавляющем большинстве случаев является первичным, то есть связанным с патологией щитовидной железы. Чаще всего это хронический аутоиммунный тиреоидит, многоузловой зоб, состояния после оперативных вмешательств на щитовидной железе. Симптомы гипотиреоза - ожирение, мягкие отеки лица, рук и ног, сухость кожи, запоры, утолщение языка, выпадение волос, вялость, сонливость, апатия. При пальпации выявляют увеличенную плотную щитовидную железу, иногда определяют узлы. В ряде случаев щитовидная железа не пальпируется (атрофическая форма хронического аутоиммунного тиреоидита, состояния после операции на щитовидной железе). Для диагностики гипотиреоза следует определить уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина (Т4). При первичном гипотиреозе уровень тиреотропного гормона повышается, а уровень свободного тироксина снижается. Для подтверждения хронического аутоиммунного тиреоидита как причины гипотиреоза рекомендуют определить титр антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину.

Гиперкортицизм - чаще всего следствие гиперпродукции глюкокортикоидов опухолью надпочечников, АКТГ-продуцирующей опухолью гипофиза. Выделяют также экзогенный гиперкортицизм, обусловленный длительным приемом глюкокортикоидов. Отдельно рассматривают функциональный гиперкортицизм («псевдо-Кушинг»). Для гиперкортицизма характерна яркая клиническая картина: диспластическое ожирение (отложение жира в надключичных областях, шейном отделе позвоночника при сравнительно тонких конечностях), лунообразное лицо, атрофические изменения кожных покровов, появление багровых стрий на животе. Очень характерными симптомами являются артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена (стероидный диабет), выраженная миопатия, системный остеопороз, частые инфекции мочевыделительной системы, вторичный гипогонадизм.

Для диагностики гиперкортицизма проводят короткую супрессивную пробу с дексаметазоном. В 23 ч больной принимает 1 мг дек-саметазона, а в 8 ч утра следующего дня натощак исследуют кровь для определения кортизола в сыворотке. В норме по принципу обратной связи уровень кортизола падает ниже 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л). При отсутствии подавления кортизола делают заключение о наличии гипер-кортицизма. В амбулаторных условиях также можно провести другие тесты - определение экскреции кортизола с мочой за сутки и концентрации кортизола в слюне в утреннее и вечернее время. При гиперкор-тицизме повышена экскреция кортизола с мочой и высокое содержание кортизола в слюне. При этом нарушается циркадный ритм выделения кортизола, его концентрация в слюне будет высокой как в утреннее, так и в вечернее время

Для дифференциальной диагностики метаболического синдрома важно выделять так называемый **функциональный гиперкортицизм**, когда у пациентов есть клинические проявления гиперкортицизма, повышен уровень кортизола натощак, но суточный ритм секреции кортизола со снижением его концентрации вечером сохранен. Этот феномен отмечен при алкоголизме, депрессии, ожирении, некомпенсированном сахарном диабете, заболеваниях печени. Для ликвидации симптомов гиперкортицизма в этих случаях необходимо лечение основного заболевания.

Гиперпролактинемия в большинстве случаев - следствие микро-или макроаденомы гипофиза, выделяющей пролактин, а также приема некоторых лекарственных препаратов, опухоли мозга или таких заболеваний, как гипотиреоз, цирроз печени, терминальная почечная недостаточность и др. Отдельно выделяют идиопатическую форму ги-перпролактинемии. Клиническая картина включает ожирение (распределение жира равномерное), нарушение менструальной функции, выделение молозива из грудных желез. Диагноз основан на определении пролактина в крови выше 200 нг/мл, визуализации аденомы гипофиза с помощью КТ или МРТ, выявлении других заболеваний, приводящих к гиперпродукции пролактина.

По синдрому артериальной гипертензии необходимо проводить дифференциальный диагноз с гиперкортицизмом, первичным гиперальдостеронизмом, феохромоцитомой. Синдром гиперкортицизма был описан выше.

Первичный гиперальдостеронизм обусловлен в большинстве случаев альдостерон-продуцирующей аденомой или двусторонней гиперплазией надпочечников (идиопатический гиперальдостеронизм). Для всех больных характерна артериальная гипертензия, часто в кризовой форме, гипокалиемия, приводящая к мышечной слабости, парезам, парестезиям, судорогам. Характерны также поражения почек вследствие поражения почечных канальцев (никтурия, полиурия, щелочная реакция мочи, альбуминурия). В качестве скринингового теста на выявление первичного гиперальдостеронизма используют определение концентрации альдостерона, активность ренина плазмы крови и расчет отношения альдостерона и активности ренина (или прямой концентрации ренина). При повышении

этого соотношения относительно нормального значения показаны проведение тестов, подавляющих секрецию альдостерона, и визуализация надпочечников с помощью МРТ и КТ.

Феохромоцитома - опухоль из хромоаффинных клеток мозгового слоя надпочечников, продуцирующая катехоламины. Выделяют также **параганглиомы** - опухоли из паравертебральных ганглиев. Для клинической картины характерна артериальная гипертензия, которая может иметь кризовый, постоянный или смешанный характер. Иногда течение заболевания осложняется развитием сахарного диабета. Основной лабораторный метод выявления гиперпродукции катехоламинов - определение концентрации метилированных производных катехоламинов (метанефрина и норметанефрина) в крови или суточной моче. Если эти показатели повышены, проводят топическую диагностику феохро-моцитомы или параганглиомы с использованием КТ и МРТ.

Лечение

Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с метаболическим синдромом должны быть направлены на основные патогенетические звенья этого синдрома. Основные задачи лечения больных с метаболическим синдромом:

- ▶ снижение массы тела;
- ▶ хороший метаболический контроль;
- ▶ достижение оптимального уровня АД;
- ▶ предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений;
- ▶ нормализация ночного дыхания.

Диетотерапия и изменение образа жизни

Основа лечения метаболического синдрома - немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни и диетотерапия. Изменение образа жизни подразумевает нормализацию режима труда и отдыха, отказ от вредных привычек (курение, неумеренное употребление спиртных напитков), расширение физической активности. Первостепенное значение придают диетотерапии.

Цель лечения на первоначальном этапе - снижение массы тела на 10-15% от исходной и отсутствие рецидива набора веса для максимально возможного снижения риска ССЗ и улучшения течения заболеваний, ассоциированных с ожирением. Однако следует отметить, что идеальных показателей ИМТ достигают редко.

В настоящее время наиболее безопасной и вместе с тем эффективной считают методику постепенного (0,5-1,0 кг/нед) снижения веса в течение 4-6 мес и удержание результата в течение длительного времени. Такой темп снижения веса достаточно легко достигаем и безопасен и дает наименьший риск рецидива набора веса. Более интенсивное снижение массы тела может быть рекомендовано больным с морбид-ным ожирением и перед проведением плановых хирургических вмешательств, в том числе бариатрических операций.

Диета при ожирении должна быть гипокалорийной. Рекомендованы

продукты с невысокой калорийностью, которые можно употреблять неограниченно. К этой группе продуктов относят овощи, зелень, ягоды, несладкие фрукты. Ко второй группе относят продукты со средней калорийностью, количество которых можно несколько уменьшить по сравнению с обычным рационом. Это хлеб, крупы, картофель, нежирное молоко, сладкие фрукты. В третью группу продуктов входят высококалорийные продукты, имеющие большое содержание жира. Это колбасы, сосиски, сливочное масло, майонез, сметана. Эти продукты нужно исключить из рациона, в результате чего сразу же уменьшится его калорийность. Поскольку многие пациенты с метаболическим синдромом имеют гиперлипидемию, рекомендована диетическая коррекция нарушений. Необходимо уменьшить долю красного мяса в рационе, отдавать предпочтение рыбе, исключить сливочное масло и майонез, ограничить употребление яиц. Если у пациента есть сахарный диабет 2-го типа или нарушенная толерантность к углеводам, то следует исключить легкоусвояемые углеводы и напитки. В последнее время особый акцент делают на исключении продуктов, имеющих в своем составе гидрогенизированные жиры, то есть приготовленные на твердом маргарине, - запрещают употребление продуктов быстрого приготовления и фастфуда. Ограничивают употребление алкоголя до двух порций в сутки для мужчин и одной порции для женщин (одна порция алкоголя - 10 мл, или 8 г, этанола).

Дефицита калорий можно достигнуть при уменьшении объема съедаемой порции на 1/3 при каждом приеме пищи. Питание по возможности должно быть частым и дробным (через каждые 2,5-3 ч) небольшими порциями. Пациенту рекомендуют есть медленно (пережевывая каждый кусок пищи не менее 20 раз). Последний прием пищи должен быть не позднее чем за 3 ч до сна. Целесообразен контроль стимулов (удаление или ограничение событий/привычных действий, приводящих к перееданию). Следует рекомендовать пациентам избегать диет для быстрого снижения веса, поскольку они приводят к развитию патологического колебания веса, что сопровождается повышением риска общей и сердечнососудистой смертности, артериальной гипертензией и желче-каменной болезнью.

У пациентов с избыточным весом и ожирением, находящихся на гипокалорийной диете, употребление воды (500 мл) перед каждым основным приемом пищи способствует потере веса. Адекватное потребление питьевой воды (до 2 л/сут) может способствовать дополнительной потере веса. Этот эффект достигается главным образом за счет увеличения расхода энергии в состоянии покоя.

Для составления сбалансированной диеты необходимо рассчитать количество калорий, которое за сутки допустимо употребить с учетом индивидуальных энергозатрат. Из расчета суточной нормы калорий можно составить меню на весь день.

Для вычисления суточной потребности в калориях сначала нужно рассчитать скорость основного обмена в зависимости от пола, возраста, массы тела.

- ▶ Для женщин 18-30 лет: $0,0621 \times \text{реальная масса тела (кг)} + 2,0357$.
- ▶ Для женщин 31-60 лет: $0,0342 \times \text{реальная масса тела (кг)} + 3,5377$.
- ▶ Для женщин старше 60 лет: $0,0377 \times \text{реальная масса тела (кг)} + 2,7545$.
- ▶ Для мужчин 18-30 лет: $0,0630 \times \text{реальная масса тела (кг)} + 2,8957$.
- ▶ Для мужчин 31-60 лет: $0,0484 \times \text{реальная масса тела (кг)} + 3,6534$.
- ▶ Для мужчин старше 60 лет: $0,0491 \times \text{реальная масса тела (кг)} + 2,4587$.

Полученный результат умножают на 240.

Затем приступают к расчету суммарного расхода энергии с поправкой на физическую активность.

Скорость основного обмена умножают на коэффициент:

- ▶ 1,1 - для низкой физической активности;
- ▶ 1,3 - для умеренной;
- ▶ 1,5 - для высокой физической активности.

Для того чтобы постепенно без вреда для здоровья снизить вес, нужно уменьшить калорийность пищи на 500-600 ккал/сут. В подавляющем большинстве случаев она составит 1200-2000 ккал/сут. Ограничение суточного калоража пищи ниже 1200 ккал/сут у женщин и 1500 ккал/сут у мужчин должно происходить только под тщательным наблюдением лечащего врача.

Снижение массы тела, как правило, продолжается в течение 6 мес (с наиболее интенсивной потерей веса в первые 3 мес) и сменяется периодом стабилизации веса (6-12 мес). Этот период важен для получения устойчивых положительных результатов лечения. После этапа стабилизации массы тела в каждом отдельном случае решается вопрос о необходимости дальнейшего ее снижения либо удержания достигнутого веса.

Расширение физической активности - необходимый компонент здорового образа жизни. Больным с метаболическим синдромом следует рекомендовать аэробные нагрузки умеренной интенсивности продолжительностью 5 ч/нед или высокой интенсивности 2,5 ч/нед, что эквивалентно тратам 1800-2500 ккал/нед. При этом умеренная физическая нагрузка - это такая нагрузка, которую можно выдержать в течение 1 ч, а интенсивная физическая нагрузка - это такая нагрузка, при которой через 30 мин появляется усталость. Это может быть ходьба, бег, плавание, катание на лыжах и коньках. Молодые пациенты могут посещать тренажерный зал; предпочтение отдают занятиям на велотренажерах, беговых дорожках в сочетании с силовыми тренажерами небольшой интенсивности, но с большим числом повторений. Пожилые пациенты с успехом могут прибегать к ходьбе. Нагрузки следует увеличивать постепенно. Для ряда пациентов расширение режима физической активности невозможно в связи с наличием патологии опорно-двигательного аппарата и/или сердечной и дыхательной недостаточности. Для них отдают предпочтение упражнениям сидя, с акцентом на плечевой пояс и с применением отягощения.

Обязательно следует предупредить пациента, что он должен придерживаться диеты и выполнять физические нагрузки постоянно в течение всей жизни. В

противном случае происходит рецидив набора веса практически в 100% случаев. Данные рандомизированных исследований показывают, что ограничение калорийности, самоконтроль и обучение более важны, чем какой-либо конкретный состав питания.

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

Медикаментозное лечение ожирения

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

- ▶ пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м² без сопутствующих факторов риска ожирения;
- ▶ пациентам с ИМТ ≥ 27 кг/м² и сопутствующими факторами риска ожирения (артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа, синдромом обструктивного апноэ сна и т.д.).

Основные принципы фармакотерапии ожирения:

- ▶ препараты должны быть дополнением к изменению образа жизни;
- ▶ не существует идеального препарата, подходящего всем пациентам;
- ▶ эффективными средствами для уменьшения массы тела считают те, с помощью которых можно добиться снижения исходного веса не менее чем на 5% в год;
- ▶ медикаментозное лечение ожирения проводят в течение длительного времени;
- ▶ если вес пациента не снижается как минимум на 5% через 12 нед лечения, препарат необходимо либо отменить, либо изменить дозу или режим приема;
- ▶ не рекомендуется использовать медикаментозные препараты для лечения ожирения в косметологических целях и в тех случаях, когда снижение массы тела возможно без их применения. При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии определенных показаний прибегают к медикаментозной или даже хирургической коррекции веса, которые должны осуществляться на фоне продолжающихся немедикаментозных мероприятий.

Препараты для длительного лечения ожирения

В настоящее время в России зарегистрированы и рекомендованы для длительного лечения ожирения два препарата - орлистат и сибутрамин.

Орлистат (Ксеникал*) (капсулы, 120 мг) - специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз, обладающий продолжительным действием. Действует в просвете желудка и тонкого кишечника; терапевтическое действие заключается в образовании ковалентной связи с активным сериновым участком желудочной и кишечной липазы. Инактивированный фермент теряет способность расщеплять жиры, поступающие с пищей в форме триглицеридов, на свободные жирные кислоты и моноглицериды.

Поскольку нерасщепленные триглицериды не всасываются, происходит уменьшение поступающих в организм калорий и снижается масса тела. Таким образом, терапевтическое действие препарата осуществляется без всасывания в системный кровоток. Длительный прием орлистата приводит к некоторому уменьшению ин-сулинорезистентности, снижению триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП в плазме крови, снижению АД. Орлистат принимают внутрь по 120 мг во время каждого основного приема пищи или в течение часа после еды, обычно не более 3 раз в сутки. Терапия орлистатом позволяет добиться дополнительного уменьшения массы тела не менее чем на 5 кг. На фоне снижения массы тела происходит улучшение ряда метаболических и биохимических показателей, являющихся факторами риска заболеваний, ассоциированных с ожирением. Данных, позволяющих судить о влиянии орлистата на общую смертность или смертность от ССЗ, в настоящее время нет.

Побочные эффекты препарата: боль в животе, обильная дефекация, жирный кал, недержание кала, оксалатурия. Противопоказан при синдроме мальабсорбции, при мочекаменной болезни с оксалатными камнями

Сибутрамин (Меридиа*) (капсулы, 10 и 15 мг) - препарат для лечения ожирения центрального действия. Подавляет обратный захват норадреналина и серотонина в ядрах гипоталамуса. Это обеспечивает уменьшение потребности в еде за счет усиления чувства насыщения, а в дальнейшем способствует выработке правильного пищевого поведения. Препарат увеличивает термогенез, стимулирует процессы липолиза в тканях, поддерживает скорость основного метаболизма. При лечении сибутрамином не формируется привыкания, отсутствуют зависимость и нейротоксичность, что обеспечивает хорошую переносимость и возможность длительной терапии в течение года. Побочные эффекты препарата: как все аноректические препараты центрального действия, сибутрамин может вызывать бессонницу, сухость во рту, запоры, учащение пульса, повышение АД. Препарат противопоказан при рефрактерной артериальной гипертензии, тяжелой ИБС, аритмиях, застойной сердечной недостаточности, хронической почечной и печеночной недостаточности. При лечении сибутрамином необходимы врачебное наблюдение, контроль АД и и пульса. Препарат отменяют:

- ▶ при учащении пульса более чем на 10 уд./мин и/или повышении АД более чем на 10 мм рт.ст.;
 - ▶ если АД превышает 140/90 мм рт.ст. при ранее компенсированной артериальной гипертензии;
 - ▶ если прогрессирует одышка, появляются боли в груди или отеки суставов.
- Предиктором успешного снижения и долговременного удержания массы тела считают потерю более 2 кг за первый месяц лечения или более 5% от исходной массы за три месяца. Женщины обычно худеют успешнее мужчин, особенно в молодом возрасте. Начальная доза сибутрамина - 10 мг/сут. При недостаточной эффективности, но при отсутствии побочных эффектов дозу

можно увеличить до 15 мг/сут. Если после увеличения дозы эффективность препарата остается низкой (снижение массы тела менее 2 кг за 4 нед), продолжать лечение этим препаратом нецелесообразно

Лекарственные препараты, уменьшающие инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность - ключевое звено в формировании других компонентов метаболического синдрома. Логично предположить, что, уменьшая ее, мы сможем нивелировать другие проявления этого синдрома. Снижение веса и рациональная физическая нагрузка могут уменьшить инсулинорезистентность и предотвратить развитие сахарного диабета 2-го типа и предиабета, а также уменьшить риск ССЗ. Препараты, воздействующие на инсулинорезистентность, обязательно назначают пациентам с сахарным диабетом 2-го типа, нарушенной гликемией натощак или нарушенной толерантностью к углеводам. Последние два состояния классифицируют как предиабет. Однако некоторые пациенты с метаболическим синдромом, имеющие нормальную толерантность к углеводам, также должны принимать эти лекарственные препараты - пациенты с абдоминальным ожирением и высоким риском развития сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза, а также пациенты, у которых немедикаментозные воздействия не оказали эффекта.

Метформин (Глюкофаж* , Сиофор* , Метфогама*) (таблетки по 500, 850, 1000 мг) - препарат выбора для лечения сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома в сочетании с нарушенным обменом глюкозы. Препарат относят к группе бигуанидов. Основной механизм действия - снижение инсулинорезистентности за счет повышения активности тирозинкиназы инсулинового рецептора в периферических тканях. Препарат улучшает утилизацию и окисление глюкозы в периферических тканях, подавляет липолиз и окисление свободных жирных кислот как альтернативного субстрата; способен снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозит всасывание глюкозы в ЖКТ; не влияет на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемий при его назначении. Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии метформином уменьшает гиперинсулинизм, снижает массу тела, АД, улучшает функцию эндотелия сосудов у больных ожирением и артериальной гипертензией. Наряду с действием на углеводный обмен метформин оказывает благоприятное влияние на липидный метаболизм. Восстановление чувствительности печени к инсулину снижает продукцию печенью липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов.

Проведенные исследования показали, что у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам назначение метформина (Глюкофажа) в дозе 1500 мг/сут позволило уменьшить переход предиабета в явный сахарный диабет 2-го типа на 30% по сравнению с плацебо.

Среди побочных эффектов метформина, таких как диарея и другие диспепсические расстройства, самым опасным является развитие лак-

тацидоза. Необходимо учитывать все противопоказания к назначению метформина, а именно: гипоксические состояния, сердечную, коронарную, дыхательную, почечную, печеночную недостаточность, анемию, болезни крови, злоупотребление алкоголем.

Метформин при метаболическом синдроме и предиабете назначают в дозе 500-1500 мг/сут в 2-3 приема; при явном сахарном диабете 2-го типа - в дозе 2000-3000 мг/сут. Существует пролонгированная форма метформина - препарат Глюкофаж Лонг* , действующий в течение суток; его принимают 1 раз в сутки. Препарат выпускают в дозах 500, 750 и 1000 мг; его хорошо переносят пациенты, частота побочных эффектов существенно ниже, чем у аналогов. Препарат рекомендован для длительного приема пациентам с начальными проявлениями нарушения обмена глюкозы, то есть на стадии предиабета.

Акарбоза (Глюкобай) (таблетки по 50 и 100 мг) - конкурентный ингибитор α -глюкозидазы тонкого кишечника. Препарат тормозит процесс биотрансформации сахарозы и крахмала до хорошо всасывающихся моносахаров, что уменьшает гипергликемию после еды и суточные колебания глюкозы крови, а также гиперинсулинемию; не оказывает стимулирующего влияния на выброс инсулина поджелудочной железой.

Применение акарбозы в дозе 100 мг 3 раза в сутки у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам снижает риск перехода в сахарный диабет 2-го типа на 36% по сравнению с плацебо. Относительный риск развития новых случаев артериальной гипертензии снижается на 34%, инфаркта миокарда - на 91%, а любого зафиксированного сердечнососудистого нарушения - на 49%. Длительное применение акарбозы оказывает положительное влияние на липидный состав крови, повышает холестерин ЛПВП, снижает общий холестерин и триглицериды.

Побочные эффекты - метеоризм, боли в животе, диарея, иногда повышение АЛТ. Препарат противопоказан при заболеваниях кишечника с нарушением всасывания, язвах, дивертикулах, стенозах; его не назначают людям моложе 18 лет и беременным.

Начальная доза акарбозы - 50 мг 3 раза в сутки. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 100 мг 3 раза в сутки. При недостаточной эффективности дозу можно увеличить до 200 мг 3 раза в сутки.

Пиоглитазон (Актос, Пиоглит) (таблетки по 30 мг) и росиглитазон (Авандия) (таблетки по 2, 4, 8 мг) - препараты класса тиазолидин-дионов, селективные агонисты ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом типа гамма (PPAR- γ , от англ. peroxisome proliferator-activated receptors γ). Молекулы PPAR - это транскрипционные факторы, влияющие на активность генов. Сигналы из окружающей среды поступают в клетку в форме определенных веществ (лигандов), которые связываются с PPAR; это связывание индуцирует клеточный ответ, изменяя функционирование определенных генов. Лиганды, или агонисты, основных типов PPAR - свободные жирные кислоты и их метаболиты, простагландины,

синтетические соединения (фибраты, статины, тиазолидиндионы, НПВП и др.). Агонисты PPAR-γ повышают чувствительность тканей к инсулину, что сопровождается снижением гликемии, уровня липидов, свободных жирных кислот и инсулина в сыворотке крови. Применение тиазолидиндионов не повышает риск гипогликемии и не вызывает побочных эффектов со стороны ЖКТ. Однако препараты обладают рядом специфических побочных эффектов: они индуцируют возникновение периферических отеков и повышение массы тела (но не за счет абдоминального жира). В связи с этим назначать тиазолидиндионы пациентам с недостаточностью кровообращения необходимо крайне осторожно. Если у больного имеется сердечная недостаточность I-II ФК по классификации НьюЙоркской кардиологической ассоциации (NYHA), лечение следует начинать с минимальных доз препаратов. При сердечной недостаточности III-IV ФК NYHA от терапии тиазолидиндионами следует отказаться

Режим дозирования: по 1 таблетке 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Средняя терапевтическая доза для пиоглитазона (Акто-са) - 30 мг/сут, для росиглитазона (Авандии) - 4 мг/сут. При недостаточной эффективности дозу увеличивают вдвое через 4-8 нед. Основной терапевтический эффект препаратов этой группы - уменьшение инсулинорезистентности. Однако из-за побочных эффектов препарата в официальных рекомендациях не содержится указаний на их применение при метаболическом синдроме без нарушений углеводного обмена.

Основная терапевтическая ниша для тиазолидин-дионов в настоящее время - лечение сахарного диабета 2-го типа.

Лираглутид - аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), устойчивый к дипептидилпептидазе-4, является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи. Как препарат для снижения веса лираглутид зарегистрирован в РФ в 2016 г. Этот препарат регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, а также улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Механизм снижения концентрации глюкозы также включает небольшую задержку опорожнения желудка. Лираглутид не увеличивает суточный расход энергии. Терапию этим препаратом при ожирении начинают с дозы 0,6 мг/сут в виде подкожных инъекций. Затем каждые 2 нед дозу увеличивают на 0,6 мг/сут до 3,0 мг/сут. При развитии побочных эффектов, например тошноты, следует приостановить эскалацию дозы до их исчезновения.

Побочный эффект препарата - развитие у части больных тошноты и рвоты на фоне приема, чаще в начале терапии. Кроме того, существуют данные о

возможной связи приема препарата с развитием панкреатита.

Лечение больных ожирением с нарушением дыхания во время сна

На сегодняшний день самый распространенный и эффективный способ лечения синдрома обструктивного апноэ во время сна - вспомогательная вентиляция с поддержанием постоянного давления в дыхательных путях, так называемая CPAP-терапия (от англ. continuous positive airway pressure - постоянное положительное давление в воздухоносных путях). Портативный компрессор подает пациенту воздух под постоянным положительным давлением. Поступающая струя играет роль пневматического каркаса, предупреждающего смыкание верхних дыхательных путей во время сна. Больного подключают к дыхательному контуру при помощи герметичной маски, которая соединена с аппаратом при помощи воздуховодного шланга (рис.2).

Хирургический метод лечения синдрома обструктивного апноэ во время сна на сегодняшний день - это полноценное средство выбора. Хирургическое лечение включает большой диапазон манипуляций, начиная с реконструктивных операций носа и кончая сложнейшими операциями по восстановлению костных и мягкотканых структур верхних дыхательных путей



Рис. 2. Пациент с синдромом ночного апноэ на CPAP-терапии

Хирургическое лечение ожирения

Изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения

объема физических нагрузок в комплексе с фармакотерапией - основа лечения ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Однако, как показали наблюдения, до 60% пациентов не могут удержать сниженную массу тела в течение 5 лет. Особенно трудно удержать сниженную массу тела пациентам с морбидным ожирением, то есть с ИМТ ≥ 40 кг/м² или с ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением (артериальная гипертензия, ИБС, ХСН, сахарный диабет 2-го типа, выраженная гиперлипидемия). Эффективность консервативной терапии при морбидном ожирении составляет всего 5-10%. Одна из основных причин - несоблюдение пациентами необходимых рекомендаций по питанию и нежелание менять годами и десятилетиями складывавшиеся стереотипы пищевого поведения. Для большинства пациентов, страдающих морбидным ожирением, изменение питания на длительный период - невыполнимая задача. Снижение калорийности питания на 500-1000 ккал/сут от расчетного приводит к уменьшению массы тела на 0,5-1,0 кг в неделю. Такие темпы снижения массы тела сохраняются в течение 3-6 мес. В дальнейшем умеренное снижение массы тела приводит к уменьшению энергозатрат на 16 ккал/кг в сутки у мужчин и на 12 ккал/кг в сутки у женщин за счет уменьшения тощей массы, в результате чего потеря массы тела приостанавливается.

Во всем мире в последние десятилетия стали широко применять хирургические методы лечения тяжелых форм ожирения. Их основная задача - посредством значительного снижения массы тела воздействовать на течение связанных с ожирением заболеваний, поскольку только достижение оптимального гликемического контроля и целевых параметров липидного метаболизма может воспрепятствовать развитию и прогрессированию осложнений сахарного диабета 2-го типа, включая ССЗ.

Бариатрические операции - хирургические вмешательства, выполняемые на органах пищеварительного тракта с целью снижения массы тела.

Применяют у пациентов с ИМТ > 40 кг/м² (в случае неэффективности неинвазивного лечения), а также у больных с ИМТ не менее 35 кг/м², если у них имеется серьезная сопутствующая патология. Хирургическое лечение разрешено только у взрослых пациентов с давностью ожирения не менее 5 лет, при отсутствии у них алкоголизма и психических заболеваний.

Бариатрические операции можно разделить на:

- ▶ рестриктивные (гастроограничительные) операции, направленные на уменьшение размеров желудка;
- ▶ мальабсорбтивные (шунтирующие);
- ▶ комбинированные операции.

Виды бариатрических операций представлены в табл. 2.

Таблица 2. Хирургические методы лечения ожирения

Операция	Описание
Эндоскопическая установка	Целесообразна при умеренно выраженном ожирении (ИМТ до 40 кг/м ²),

внутрижелудочных баллонов	а также с целью предоперационной подготовки пациентов с морбидным ожирением
Регулируемое бандажирование желудка	Разделение при помощи специальных манжет желудка на две части (по типу «песочных часов») с формированием в субкардии малой, верхней части желудка объемом 10-15 мл
Гастропликация	Операция связана с уменьшением объема желудка пациента за счет инвагинации в его просвет части стенки желудка (как правило, в области большой кривизны)
Продольная (вертикальная, рукавная) резекция желудка	Удаление значительной части желудка, включая большую кривизну и фундальный отдел, с сохранением кардиального сфинктера и привратника. В результате желудок приобретает форму узкой трубки объемом 100 мл
Гастрошунтирование	Полная изоляция в субкардии при помощи шовителей малой части желудка объемом до 20-30 мл, анастомозируемой непосредственно с тонкой кишкой. Мальабсорбтивный компонент гастрошунтирования обусловлен выключением из пассажа пищи большей части желудка, двенадцатиперстной кишки и начального отдела тощей кишки, а также ускорением транзита химуса
Мини-гастрошунтирование	Формирование узкой желудочной трубки от угла желудка до субкардии, располагающейся вдоль малой кривизны желудка, объемом до 100 мл, которую анастомозируют с тонкой кишкой в 250 см от связки Трейца
Билиопанкреатическое шунтирование	Включает дистальную или продольную резекцию желудка, а также реконструкцию тонкой кишки с целью селективной мальабсорбции жиров и сложных углеводов. В результате тонкая кишка разделяется на три сегмента (алиментарную, билиопанкреатическую и общую петли)
Билиопанкреатическое шунтирование (отведение) с единственным дуоденоилеоанастомозом (модификация SADI)	Модификация билиопанкреатического отведения с выключением двенадцатиперстной кишки. Операция предусматривает наложение дуоденоилеоанастомоза между начальным отделом двенадцатиперстной кишки и подвздошной кишкой в 250-300 см от илеоцекального угла

Бариатрические операции чрезвычайно эффективны в плане снижения веса. Так, рестриктивные операции (гастропластика, бандажирование желудка) приводят к потере 50-60% избыточной массы тела, а мальабсорбтивные (гастрошунтирование, билиопанкреатическое шунтирование) позволяют избавиться от 70-75% избыточной массы тела. После оперативного лечения пациенты должны продолжать сбалансированную гипокалорийную диету. Для своевременной диагностики возможных метаболических осложнений всем пациентам без исключения, перенесшим любые бариатрические операции, рекомендовано через 3 мес после операции выполнять развернутый общий клинический анализ крови, определять уровень глюкозы, липидов, HbA1c каждые 6 мес в первые 3 года. Затем 1 раз в год пожизненно проводят развернутый общий клинический анализ крови, полный биохимический анализ крови, определение липидов, уровней ферритина, цинка, меди, магния, витамина D, фолиевой кислоты, тиамина (B1), цианокобаламина (B12) в крови, суточной кальциурии и щелочной фосфатазы (при ее повышении - с фракциями).

После бариатрических операций, особенно шунтирующих, развивается дефицит витаминов и микронутриентов, который необходимо восполнять. Всем пациентам пожизненно назначают прием витаминных комплексов с минералами по 1 драже 1-2 раза в сутки. Для предотвращения дефицита витамина D, кальция и профилактики остеопороза всем пациентам назначают

1500-1800 мг элементарного кальция в сутки и витамин D по 1000-3000 МЕ/сут. По показаниям при появлении симптомов дефицита дополнительно назначают другие витамины. При дефиците витамина B1 показано парентеральное введение тиамин в дозе 100 мг/сут в течение 7-14 сут и далее ежедневно внутрь по 10 мг. Цианокобаламин (Витамин B12) вводят по 350 мкг/сут внутрь или 1000 мкг/мес внутримышечно или по 3000 мкг каждые 6 мес внутримышечно. Фолиевую кислоту назначают женщинам детородного возраста внутрь ежедневно 400-1000 мкг/сут. Препараты витаминов А, Е, К принимают внутрь или вводят внутримышечно по схеме. Микроэлементы медь, цинк, селен добавляют в виде поливитаминных комплексов.

Особое внимание уделяют достаточному потреблению белка с пищей (60-120 г/сут), которого трудно добиться после рестриктивных операций. При недостаточном потреблении белков возможно дополнительное назначение энтеральных белковых смесей, а в отдельных случаях - парентеральное назначение белковых препаратов.

Гиполипидемическая терапия метаболического синдрома

К назначению гиполипидемической терапии пациентам с метаболическим синдромом нужно подходить индивидуально с учетом вида дислипидемии, уровней общего холестерина, триглицеридов. Перед началом терапии необходимо оценить риск развития фатальных ССЗ в течение 10 лет у данного пациента по таблицам SCORE (от англ. Systematic COronary Risk Evaluation). Если риск для данного пациента составляет более 5%, что соответствует красной и коричневой окраске поля таблицы, то такому пациенту в обязательном порядке, помимо диеты с низким содержанием холестерина, назначают гиполипидемические препараты. Лечение дислипидемий описано в соответствующем разделе учебника.

Антигипертензивная терапия при метаболическом синдроме

Приступая к коррекции артериальной гипертензии, необходимо определить степень сердечнососудистого риска. Следует обратить внимание, что пациенты с метаболическим синдромом и высоким нормальным систолическим (130-139 мм рт.ст.) или диастолическим (85- 89 мм рт.ст.) АД уже попадают под критерии высокого риска развития ССЗ и требуют как модификации образа жизни, так и лекарственных препаратов. Принципы лечения артериальной гипертензии изложены в соответствующем разделе учебника.

Ранняя диагностика и лечение метаболического синдрома на этапе поликлинической терапии открывает перспективы для предотвращения ССЗ и сахарного диабета, которые тяжелым бременем ложатся на здравоохранение, ухудшают качество жизни пациентов и приводят к инвалидизации. Основу терапевтических мероприятий составляет немедикаментозная коррекция - нормализация образа жизни, диетотерапия, расширение физической активности. Если имеются нарушения липидного и

углеводного обмена, артериальная гипертензия, то обязательно назначение гипотензивных, гиполипидемических препаратов, средств, уменьшающих инсулинорезистентность, рассматриваются показания к медикаментозному и хирургическому лечению ожирения. Из многообразия известных лекарственных препаратов необходимо выбирать те, которые по крайней мере не усугубляют метаболические нарушения. Предпочтение отдают препаратам, имеющим положительное влияние на метаболизм.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

Кафедра Внутренних болезней №3

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ
САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ (ВНЕАУДИТОРНОЙ) РАБОТЫ**

по ПРОГРАММЕ УЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ

практика общеврачебного профиля (основы практической подготовки к профессиональной деятельности врача-лечебника для оказания первичной медико-санитарной помощи) «Социально значимые эндокринные заболевания»

«Ожирение»

основной профессиональной образовательной программы высшего образования –
программы специалитета по специальности 31.05.01 Лечебное дело,
утвержденной 30.03.2022 г.

Методические материалы предназначены для обучения работы студентов
6 курса (12 семестр) лечебного факультета ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава
России

по **ПРОГРАММЕ УЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ** практика общеврачебного профиля
(основы практической подготовки к профессиональной деятельности врача-
лечебника для оказания первичной медико-санитарной помощи) **«Социально
значимые эндокринные заболевания»**

Составители:

Бестаев Д.В., дм.н., доцент, зав.каф.

Брциева З.С., доцент

Бурдули Н.Н., доцент

Коцоева О.Т., доцент

Кцоева С А., доцент

Хутиева Л.М., доцент

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение - хроническое заболевание, гетерогенное по этиологии и клиническим проявлениям, прогрессирующее при естественном течении, характеризующееся избыточным отложением жировой массы в организме.

Код по МКБ-10

- ▶ E66.0. Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов.
- ▶ E66.2. Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией.
- ▶ E66.8. Другие формы ожирения.
- ▶ E66.9. Ожирение неуточненное.
- ▶ E11. Инсулинонезависимый сахарный диабет.

Эпидемиология

Ожирение чрезвычайно широко распространено в мире и приобрело масштабы эпидемии. По опубликованным в 2016 г. сведениям ВОЗ, около 1,9 млрд человек на Земле имели избыточную массу тела или ожирение. Из них у 650 млн было ожирение. В России, по данным исследования NATION, на конец 2016 г. зарегистрировано 23,5 млн человек с ожирением, 8 млн больных сахарным диабетом, подавляющее большинство из которых имело диабет 2-го типа.

Ожирение представляет большую медико-социальную проблему в связи со своим распространением и тесной ассоциацией с сахарным диабетом 2-го типа и ССЗ. Избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44-57% всех случаев сахарного диабета 2-го типа, 17-23% случаев ИБС, 17% - артериальной гипертензии, 30% - желчнокаменной болезни, 14% - остеоартрита, 11% - злокачественных новообразований. В целом ожирение, по экспертным оценкам, приводит к увеличению риска смерти от ССЗ в 4 раза, риска смерти в результате онкологических заболеваний - в 2 раза.

Ожирение ассоциировано с целым рядом заболеваний, которые развиваются параллельно и которые можно предотвратить при эффективном снижении веса. К осложнениям и заболеваниям, ассоциированным с ожирением, относят:

- ▶ нарушение толерантности к глюкозе, нарушенную гликемию натощак или их сочетание (любая из трех позиций характеризует состояние предиабета);
- ▶ сахарный диабет 2-го типа;
- ▶ артериальную гипертензию;
- ▶ гипертриглицеридемию/дислипидемию;
- ▶ синдром обструктивного апноэ сна;
- ▶ неалкогольную жировую болезнь печени;
- ▶ синдром поликистозных яичников;
- ▶ остеоартрит;
- ▶ стрессовое недержание мочи;
- ▶ гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь;
- ▶ ограничение мобильности и социальной адаптации;
- ▶ психоэмоциональные расстройства.

Ожирение ассоциировано также с нарушением репродуктивной функции и повышенным риском онкологических заболеваний.

Этиология и патогенез

Главный определяющий фактор в развитии ожирения - избыточная калорийность питания в сочетании с малоподвижным образом жизни у лиц с наследственной предрасположенностью. Рост ожирения во всем мире за последние десятилетия связан с прогрессивным увеличением калорийности пищи и снижением физической нагрузки, преобладанием так называемого сидячего образа жизни.

В основе патогенеза ожирения лежит нарушение равновесия между поступлением энергии и ее затратами. У человека индивидуальный расход энергии зависит от трех факторов.

- ▶ Первый фактор - основной обмен, соответствующий затратам энергии на поддержание основных физиологических функций в стандартных условиях.
- ▶ Второй фактор - специфически динамическое действие пищи (термогенный эффект), составляющее около 5-10% общих затрат энергии и связанное с дополнительным расходом энергии на пищеварение.
- ▶ Третий фактор - физическая активность, обеспечивающая наибольший расход энергии.

В настоящий момент появляется много новых научных данных о патогенетических механизмах развития ожирения. Изучают как центральные механизмы регуляции аппетита, потребления и расхода энергии, так и влияние непосредственно самой жировой ткани на развитие и прогрессирование ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Прогресс в изучении биологии адипоцита позволяет считать жировую ткань не пассивным депо энергии, а важным эндокринным органом, играющим ключевую роль в энергетическом гомеостазе. В ней синтезируется большое количество биологически активных веществ (адипоцитокинов), возможно, служащих медиаторами метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции.

Однако следует признать, что не у всех пациентов ожирение сопряжено с высоким кардиометаболическим риском. Доказано, что этот риск велик при развитии инсулинорезистентности, абдоминальном отложении жира, нарушении липидного и углеводного обмена, артериальной гипертензии. Все эти позиции объединяются в понятие **метаболический синдром**.

В больших эпидемиологических исследованиях показано, что в 10-40% случаев ожирения показатели углеводного обмена, липидного профиля и АД нормальные. Было также показано, что инсулинорезистентность не всегда сопряжена с ожирением; в популяции инсулино-резистентность выявляют у 10-27% людей с нормальной массой тела. Естественно, что эти пациенты без ожирения составят группу высокого кардиометаболического риска. К группе метаболически здорового ожирения, как правило, относят людей без инсулинорезистентности, с нормальными показателями липидного и углеводного обмена. Они имеют, помимо ожирения, не более одного дополнительного ассоциированного патологического состояния. Необходимо

подчеркнуть, что термин «**метаболически здоровое ожирение**» используют исключительно в отношении факторов кардиометаболического риска. Риск других заболеваний, ассоциированных с ожирением, остается прежним.

Классификация

Наиболее часто используют **классификацию ожирения по степени его выраженности** (табл. 1). Степень выраженности ожирения определяют по ИМТ, или индексу Кетле. Этот индекс определяют путем деления массы тела в килограммах на величину роста в метрах, возведенную в квадрат. Он достаточно надежно характеризует избыток массы тела у взрослых мужчин и женщин, имеющих рост в пределах средних значений (150-185 см). ИМТ не используют для диагностики ожирения у детей с незакончившимся периодом роста, у спортсменов и людей с очень развитой мускулатурой, а также у беременных женщин.

Таблица 1. Классификация ожирения по индексу массы тела (Всемирная организация здравоохранения, 1997)

Типы массы тела	Индекс массы тела, кг/м²	Риск заболеваний сопутствующих
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40 и более	Чрезвычайно высокий

Диагностика ожирения довольно проста и заключается в измерении массы тела путем взвешивания (на стандартизованных весах, без тяжелой одежды и обуви), роста пациента на медицинском ростомере (без обуви) и определении объема талии (измеряют в положении стоя, на пациенте должно быть только нижнее белье, уровень измерения - середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер, мерную ленту следует держать горизонтально).

Существует также **классификация ожирения по характеру распределения жира:**

► **абдоминальное**, когда основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шее и лице (мужской, или андронидный, тип ожирения);

► **глютеофemorальное** с преимущественным отложением жира на ягодицах и бедрах (женский, или гиноидный, тип ожирения). В многочисленных исследованиях показано, что именно абдоминальное ожирение связано с инсулинорезистентностью, дислипидемией, ССЗ и нарушениями углеводного обмена и является непременным компонентом метаболического синдрома. При глютеофemorальном ожирении эти патологические изменения отсутствуют.