

Роль гастроэнтеролога как специалиста по лечению ожирения

Почему гастроэнтерологи в ближайшем будущем должны заниматься лечением ожирения

Ожирение является очень распространенной медицинской проблемой, которая в настоящее время затрагивает подавляющее большинство стран и приобрела характер пандемии. По оценкам специалистов, в мире около 1,6 млрд жителей имеют избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м²), а около 400 млн страдают ожирением (ИМТ >30 кг/м²). В первую очередь, это касается развитых стран. Например, в США только менее 1/3 взрослых имеют нормальную массу тела (ИМТ 19-25 кг/м²), а остальные страдают ожирением.

Большое беспокойство вызывает резкое возрастание количества пациентов с морбидным ожирением (ИМТ ≥40 кг/м²), которым сейчас страдают более 6% взрослых американцев, в результате чего в этой стране ежегодно проводят более 300 тыс. бариатрических операций. Стоимость расходов на лечение ожирения и сопутствующих заболеваний очень велика. Так, только прямые расходы на его лечение в 2002 г. в США составили 92 млрд долларов.

Учитывая, что частота и распространенность ожирения во всем мире продолжают стремительно расти, требуется разработка новых эффективных и безопасных методов терапии.

Это заболевание является результатом взаимодействия генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, которые в ближайшем будущем не изменятся. Оно охватывает все органы и системы человека, формируя сопутствующую ожирению патологию, ассоциирующуюся с избыточным накоплением жира и липотоксичностью — провоспалительными и побочными метаболическими последствиями эндокринной продукции жировых клеток. Если влияние ожирения на развитие сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, дислипидемии и ишемической болезни сердца (ИБС) хорошо известно и изучено достаточно давно, то повышенное внимание исследователей к гастроэнтерологическим аспектам, связанным с ожирением, появилось только в последнее время. Тем не менее уже сегодня в сражении с пандемией ожирения гастроэнтерологи имеют прекрасный шанс сыграть очень важную роль, которая в будущем будет только возрастать.

Что касается гастроэнтерологического аспекта эпидемии ожирения, увеличивается количество случаев неалкогольной жировой болезни печени, в частности неалкогольных стеатогепатитов и возникающих на их фоне циррозов, неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы и рака поджелудочной железы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, колоректального рака, функциональной диспепсии.

Почему гастроэнтерологи разных стран активно интересовались вопросами ожирения в 2010 году? И почему они будут заниматься этими вопросами в следующем десятилетии? Ответ заключается в том, что фундаментальные и прикладные исследования последних лет, проведенные в таких областях гастроэнтерологии, как гастроэнтерологическая физиология и патофизиология, гастроэнтерологическая эндокринология, гастронейробиология и моторика, гепатология, панкреатология, нутрициология, эндоскопия

и др., внесли и продолжают вносить весомый вклад в повышение наших знаний о регуляции массы тела, ожирении и связанных с ним болезнях. В настоящее время доказано, что гастроинтестинальная, гепатобилиарная и панкреатическая системы играют важнейшую роль в регуляции массы тела и энергетического баланса, а ожирение вызывает серьезные нарушения в функционировании гастроинтестинального тракта.

Наше понимание комплекса эндокринных сигналов, регулирующих прием пищи и баланс энергии, со времени открытия лептина, произошедшего более 15 лет назад, быстро растет. Кишечные пептиды, нейропептиды и сигналы из жировых клеток — все они играют роль в сложном оркестре, регулирующем баланс энергии. Последние инновации в лечении ожирения связаны с улучшением понимания ключевой роли кишечных гормонов в регуляции энергетического баланса. В частности, сейчас проводят крупные исследования по изучению влияния бариатрической хирургии на кишечные пептиды и их сигналы, способствующие уменьшению приема пищи и повышению чувствительности к инсулину.

Многие исследователи считают, что различные лекарственные и инструментальные воздействия именно на гастроинтестинальную систему лягут в основу технологий будущего для лечения ожирения. О важности изучения данного вопроса свидетельствует то, что Американская гастроэнтерологическая ассоциация еще в 2001 г. основала специальную секцию, занимающуюся проблемами питания и ожирения.

С углублением понимания биологических процессов, лежащих в основе ожирения, постоянно совершенствуются и появляются новые виды терапии. В 2010 г. произошло немало событий, которые в будущем могут улучшить результаты ведения больных с избыточной массой тела и ожирением. Это интенсивные разработки новых гастроэнтерологических аспектов, связанных с данным заболеванием, а именно: усиление роли эндоскопии в ведении таких пациентов, гастроэнтерологических последствий бариатрической хирургии; необходимость мониторинга метаболических нарушений, возникающих при похудении; новые методы медикаментозного и немедикаментозного лечения ожирения. Некоторые из этих аспектов более детально рассмотрены ниже.

Эндоскопия в лечении и ведении больных ожирением

Роль эндоскопии в обследовании и ведении пациентов с морбидным ожирением быстро растет. Гастроэнтерологов должны заинтересовать как новые техники и клинические исследования, так и понимание



В.Г. Передерий



С.М. Ткач

оперативных процедур и эндоскопической анатомии при ожирении. Установление патологии при морбидном ожирении после бариатрических операций нередко может требовать проведения глубокой энтероскопии (простой, двойной баллонной или спиральной) для исследования наложенного шунта после «выключения» из пищеварения желудка и двенадцатиперстной кишки. Сейчас эндоскопию часто используют в ведении послеоперационных осложнений, включающих кровотечения, стенозы и несостоятельность анастомозов, а также формирование свищей. Это требует знания техник гемостаза, баллонной дилатации, эндоскопического закрытия свищей и постановки кишечных стентов. Кроме того, часто приходится эндоскопически дообследовать пациентов без достаточного снижения веса либо вновь его набирающих после лапароскопического желудочного шунтирования. При этом эндоскопия может установить расширение гастроэюнального анастомоза, несостоятельность шва с образованием желудочных или других осложненных свищей, которые можно лечить эндоскопически. Это включает склеротерапию и применение сшивающих устройств для сужения расширенного анастомоза, закрытие свищей путем клипирования, заклеивания или наложения швов [1].

Разрабатываются новые методы эндолюминальной терапии для первичного лечения ожирения, такие как комплексная эндоскопическая гастропластика. Эндоскопические подходы при проведении этой методики требуют одновременной работы двух умелых операторов и общей анестезии, однако сама процедура может выполняться амбулаторно и не более сложна, чем чрескожная эндоскопическая гастростомия [2]. Новые методы эндолюминальной терапии сейчас находятся на различных стадиях клинических исследований. Если эффективность такой терапии при морбидном ожирении подтвердится, начнет развиваться новое направление интервенционной эндоскопии — эндоскопическое лечение морбидного ожирения. В свою очередь, это потребует значительных усилий для развития интереса к данной теме в обществе, включая обучение эндоскопистов специальным техникам, формирование мультидисциплинарных терапевтических групп для обеспечения психологической, нутритивной и хирургической поддержки пациентов, а также развитие средств обслуживания, предназначенных для удовлетворения специальных нужд популяции с морбидным ожирением. Если преимущества для пациентов (и общества) будут продемонстрированы в хорошо спланированных проспективных исследованиях, не останется сомнений в том,

что эндолуминальная терапия в будущем при ведении больных ожирением будет играть существенную роль.

Новые виды бариатрического лечения

Бариатрическая хирургия становится все более безопасной и менее инвазивной, что во многом связано с широким применением лапароскопических процедур. Она также в фокусе внимания исследователей, изучающих механизмы потери лишнего веса и улучшения гликемии, ассоциирующихся с определенными типами бариатрических операций. Одно из бариатрических устройств, влияющее на регуляторные процессы, протестировано на животных, и в настоящее время его применение интенсивно изучают у людей, — это дуоденальный рукав. Устройство представляет собой гастроинтестинальную линейную систему, состоящую из непроницаемой флюорополимерной мембраны длиной около 60 см, заканчивающуюся нитиноловым кольцом в большом проксимальном отверстии и имплантируемую в луковицу двенадцатиперстной кишки. Имеются также специальные приспособления, способствующие спадению кольца и удалению самого устройства. Концепция механизма действия дуоденального рукава заключается в том, что создается своеобразный пищевой внутрикишечный шунт между двенадцатиперстной кишкой и проксимальным отделом тощей кишки, что аналогично хирургическому гастроеюнальному шунтированию. Нутриенты без расщепления транзитом попадают в тощую кишку, что не сопровождается физиологическим стимулированием продукции кишечных пептидов. Кроме возникающего синдрома мальабсорбции, происходит снижение сигналов кишечных пептидов, что способствует уменьшению аппетита и приема пищи, а также улучшает чувствительность к инсулину. Устройство находится в кишке в течение 6 мес, после чего эндоскопически удаляется. Из первых 250 больных, у которых данное устройство было применено, его досрочное удаление из-за развития диспептических расстройств было произведено только у 61 пациента.

Ведение больных с осложнениями бариатрической хирургии

Гастроэнтерологам часто приходится консультировать пациентов по поводу нутритивных осложнений вследствие бариатрических операций. При этом очень важно помнить о нутритивной недостаточности и сопутствующих симптомах. Мальабсорбция микронутриентов может включать железо, тиамин, витамин B₁₂, фолаты, витамин D и другие жирорастворимые витамины, а также цинк и медь [3]. Уровень некоторых нутриентов (витаминов D и B₁₂, железа) должен определяться до операции, а затем мониторироваться в период между 6 и 12 мес после бариатрической хирургии, а затем ежегодно или в зависимости от клиники.

Терапевтические аспекты лечения ожирения: расширение наших горизонтов

Гастроэнтерологи пока нечасто назначают программы по снижению массы тела, однако в связи с возрастающей ролью эндоскопического и медикаментозного лечения предполагается, что в будущем изменится подход к данному вопросу. В таких программах первым и самым важным шагом является объяснение пациенту проблем, возникающих в связи с избыточной массой тела, и предоставление помощи в преодолении этих проблем.

Основой лечения ожирения является терапевтическая модификация стиля жизни, включающая диету, физическую активность и изменение поведения. Снижение поступления количества энергии до 500-1000 ккал/сут, рекомендуемое Национальным институтом здоровья США, приводит к уменьшению массы тела примерно на 1 кг/нед. Хотя физические упражнения без ограничения энергетической ценности рациона обычно не приводят к клинически значимой потере веса, они имеют другие положительные метаболические эффекты и поэтому также играют важную роль. Модификация поведения основывается на трех основных принципах: наличии ориентированной цели, проведении ориентированного процесса и приветствии даже небольших позитивных изменений. Известно 4 вида поведенческой терапии, способствующих потере избыточной массы тела

до 9% [4]. Помощь гастроэнтеролога заключается в обозначении пациенту специфических, даже незначительных позитивных изменений, составлении плана их достижения и просмотривании записей больного об этих изменениях. Если последний не видит цели лечения, необходимо вместе с ним идентифицировать имеющиеся барьеры и пути их преодоления. Это очень важно для того, чтобы избежать критики со стороны больных и добиться успеха.

Так как усилия по модификации стиля жизни и поведенческая терапия могут надежно обеспечить потерю избыточной массы тела на 5-10%, интерес к изучению этих современных методик, в частности их воздействия на факторы риска и профилактику развития сахарного диабета, растет. Теперь в фокусе внимания исследователей поддерживающие стратегии по снижению веса. В этой области уже отмечены существенные успехи, когда применяется продолжительное общение с пациентом по телефону, через Интернет или путем непосредственных личных контактов.

Кроме того, исследования фокусируются на фармакологическом лечении, дающем надежду на улучшение ведения больных ожирением в будущем. Медикаментозные цели для такого лечения становятся все более ясными по мере углубления понимания биологических процессов регуляции приема пищи. Не вызывает сомнения, что при этом нужно использовать препараты с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами. Медикаменты могут усилить потерю веса; наряду с модификацией стиля жизни их нужно применять длительное время, поскольку после прекращения приема пациенты обычно вновь набирают вес [5]. К сожалению, длительный прием таких лекарств нередко сопровождается побочными эффектами со стороны гастроинтестинальной системы, что требует консультаций гастроэнтеролога.

В США для продолжительного лечения ожирения в 2010 г. применяли два препарата, рекомендованные FDA, — сибутрамин и орлистат.

Сибутрамин — центральный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина, приводящий к подавлению аппетита. Он был одобрен FDA еще в 1997 году и широко применялся во всем мире для лечения ожирения. Применение сибутрамина ограничивали его частые побочные эффекты, такие как сухость во рту, головная боль, запоры и инсомния. Кроме того, сибутрамин приводил к тахикардии и повышению артериального давления, а также нес в себе риск серотонинового синдрома, если применялся вместе с ингибиторами моноаминоксидазы (MAO), триптанами и опиоидами. В качестве противопоказаний к применению сибутрамина рассматривались плохо контролируемая гипертензия, ишемическая болезнь сердца, аритмии, сердечная недостаточность, инсульт, эпилепсия, тяжелые заболевания почек и печени, применение ингибиторов MAO. Учитывая такой неблагоприятный спектр побочных эффектов и противопоказаний, а также данные последних исследований, свидетельствующих о том, что его применение повышает кардиоваскулярный риск, в частности риск возникновения инфарктов миокарда и инсультов, FDA потребовала прекратить маркетинг сибутрамина. Поэтому в октябре 2010 года компания-производитель сибутрамина объявила о добровольном изъятии этого препарата из рынка США, и в настоящее время по клиническим показаниям для лечения ожирения он больше не применяется. Ранее сибутрамин уже был отозван из рынков Европы и Канады.

Орлистат связывает кишечную липазу, препятствуя перевариванию и абсорбции жира в кишечнике. Наиболее частые побочные эффекты орлистата включают абдоминальную боль, жидкий/маслянистый стул, urgentные позывы на дефекацию, недержание кала. У примерно 5% пациентов, принимающих орлистат, фиксируется недостаточность жирорастворимых витаминов, в связи с чем им нужно назначать мультивитаминные комплексы [6]. Поскольку указанные побочные эффекты не рассматриваются как серьезные или жизнеопасные, орлистат продолжает применяться и в настоящее время остается практически единственным препаратом, официально рекомендованным для длительного лечения ожирения.

Согласно существующему руководству FDA все новые лекарства при приеме в течение года должны обеспечивать потерю массы тела на 5% больше

по сравнению с плацебо или обеспечивать более 5% потери веса не менее чем у 35% пациентов. Безусловно, также желательны благоприятный метаболический профиль и низкая частота побочных эффектов. FDA очень тщательно отслеживает безопасность всех новых препаратов, поскольку в течение продолжительного времени их будет принимать большое количество людей. Поскольку риски, связанные собственным ожирением, реализуются на протяжении длительного времени, стандартом безопасности для всех новых лекарств становится благоприятное соотношение риск/польза.

В 2010 г. в FDA также были поданы отчеты по трем новым препаратам для лечения ожирения — лоркасерину, комбинациям фентермина/топирамата и бупропиона/налтрексона.

Лоркасерин — агонист 5-HT_{2C}-рецепторов. Серотониновые рецепторы являются хорошо известной мишенью для уменьшения приема пищи (по крайней мере, в исследованиях на животных) и усиления расхода энергии. На них было направлено действие фенфлурамина, который был отозван с рынка в 1997 г. из-за его способности вызывать вальвулопатию (с последней ассоциируется серотониновый рецептор 2B). Потеря веса при приеме лоркасерина в двух больших плацебо контролируемых исследованиях была умеренной и составила 4,8 и 4%, что приближается к требованиям FDA. Несмотря на клиническую эффективность лоркасерина, для длительного лечения ожирения FDA его пока не одобрила и не рекомендовала. Это связано с тем, что пока до конца не изучено влияние лоркасерина на возможность развития лоркасерининдуцированного поражения клапанов сердца, опухолей головного мозга и молочной железы.

Фентермин/топирамат — комбинация двух известных препаратов. Первый применяется для снижения веса, второй — для лечения мигрени. Данная комбинация изучалась в 3 дозовых режимах, в каждом из которых дозы препаратов были ниже стандартных, применяемых при монотерапии. Степень потери массы тела при приеме данной комбинации в течение года была наиболее высокой и составила 12% выше, чем плацебо. Поскольку топирамат является ингибитором карбоангидразы, возникали побочные эффекты — нарушение вкуса и чувствительности, а также пожелтение в руках и вокруг рта. Кроме того, отмечены сухость во рту, запоры, инсомния и нарушения зрения при применении высоких доз. Несмотря на отсутствие серьезных побочных эффектов, отчет по комбинации фентермина/топирамата FDA на заседании в октябре 2010 года пока не утвердила, в связи с чем для клинического применения этот препарат не рекомендован.

В комбинации **бупропиона/налтрексона** каждый из препаратов известен своей эффективностью в снижении веса. Концепция данной комбинации заключается в том, что количественно регулируемая супрессия эндорфинов под влиянием бупропиона может быть ингибирована налтрексоном. Данная комбинация при приеме в течение года продемонстрировала снижение массы тела на 7,3 и 7,8% больше, чем плацебо. Профиль побочных эффектов включал тошноту, рвоту, головную боль, кожный зуд, запор и диарею. На декабрьском заседании FDA объявила, что окончательное решение в отношении указанной комбинации будет объявлено 31 января 2011 года. Большинство специалистов считают, что решение будет положительным и комбинация бупропиона/налтрексона (препарат под названием Contrave) будет рекомендована для клинического применения.

Литература

- Anderson M.A., Gan S.I., Fanelli R.D. et al. ASGE Standards of Practice Committee Role of endoscopy in the bariatric surgery patient. *Gastrointest Endosc.* — 2008; 68: 1-10.
- Cot G.A., Edmundowicz S.A. Emerging therapy: endoluminal therapies for obesity. *Gastrointest Endosc.* — 2009; 70: 991-999.
- Xanthakos S.A. Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. *Ped Clin N Am.* — 2009; 56: 1105-1121.
- Wadden T.A., Sarwer D.B., Berkowitz R.I. Behavioural treatment of the overweight patient. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* — 1999; 13: 93-107.
- Li Z., Maglione M., Tu W. et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med.* — 2005; 142: 532-546.
- Davidson M.H., Hauptman J., DiGirolamo M. et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with Orlistat: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* — 1999; 281: 235-242.