Е.Н. Романова, к.м.н., отдел аритмий сердца ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев

Дополнительные возможности лечения пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми факторами риска

Е.Н. Романова

Ожирение в настоящее время является одним из самых быстро прогрессирующих хронических заболеваний в мире, распространенность которого приобрела характер неинфекционной эпидемии [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 г. в мире от ожирения будут страдать 50% женщин и 40% мужчин.

Украина занимает одно из ведущих мест по распространенности ожирения среди европейских стран. Результаты популяционного исследования продемонстрировали, что 70,7% респондентов имеют избыточную массу тела и ожирение, а у 72,8% диагностированы признаки абдоминального ожирения [2]. В странах Европы среди взрослого населения избыточная масса тела и ожирение являются причинами 80% случаев сахарного диабета (СД) 2 типа, 55% – артериальной гипертензии (АГ), 35% – ишемической болезни сердца (ИБС). Результаты исследований продемонстрировали, что ожирение является предиктором сердечно-сосудистой смерти, а риск смерти от всех причин прогрессивно повышался во всем диапазоне показателей индекса массы дела (ИМТ), соответствующих ожирению I-III ст. у мужчин и женщин, во всех возрастных группах. Ожирение развивается в результате хронического энергетического дисбаланса и поддерживается постоянным потреблением такого количества энергетических субстратов, которое является достаточным для поддержания приобретенных в состоянии ожирения повышенных энергетических потребностей. Реализация указанных факторов риска приводит к нарушению структуры жировой ткани (гипертрофия и гиперплазия адипоцитов, воспаление), а в дальнейшем – к развитию тяжелых кардиометаболических, дисгормональных осложнений, инвалидизации (рис. 1).

В настоящее время установлен тот факт, что жировая ткань является активно функционирующим эндокринным органом, играющим ключевую роль в энергетическом гомеостазе. В ней синтезируется большое количество биологически активных веществ (адипоцитокинов), которые рассматриваются в качестве возможных медиаторов метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции, что в итоге приводит к росту частоты возникновения тесно ассоциированных с ним СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Как известно, немедикаментозная терапия ожирения включает модификацию образа жизни и снижение калорийности суточного рациона. К сожалению, только менее половины пациентов с избыточной массой тела придерживаются необходимых диетических рекомендаций. В соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по лечению ожирения у взрослых 2010 г., диетические требования должны нацеливать пациента на здоровое питание, необходимость повысить потребление злаков, круп, пищевых волокон (ПВ). Практические цели похудения заключаются в снижении массы тела на 5-15% в течение 6 мес (реальная цель с доказанной пользой для здоровья) [3]. В этой связи особое значение имеет использование в рационе питания больных с ожирением достаточного количества ПВ, суточная потребность в которых, согласно рекомендациям Американской диетологической ассоциации, составляет 25-30 г/день. Положительное влияние ПВ характеризуется прежде всего нормализацией работы желудочно-кишечного тракта, в частности восстановлением нормального тонуса мускулатуры толстой кишки, размягчением каловых масс. Физиологический эффект лечения зависит от многих факторов, в первую очередь от типа потребляемых ПВ и отдела желудочно-кишечного тракта, вовлеченного в процесс. В желудке ПВ увеличивают время переваривания пищи, в тонкой кишке замедляют всасывание многих веществ. Применяют ПВ как для профилактики избыточной массы тела, так и в комплексном лечении ожирения, между развитием которых и потреблением ПВ существует, как известно, обратная зависимость: чем выше содержание в рационе ПВ, тем ниже вероятность возникновения избыточной массы тела и ожирения.

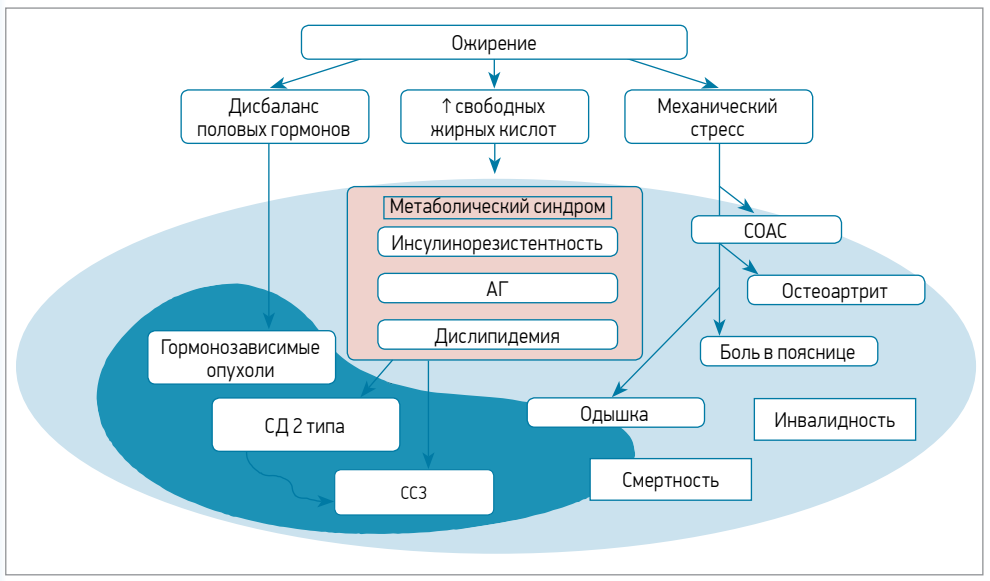

Рис. 1. Влияние ожирения на развитие кардиометаболических осложнений и инвалидности

Примечание: СОАС – синдром обструктивного апноэ сна.

Обнаружено, что у подростков 13-18 лет при низком потреблении ПВ (клетчатки) ожирение развивается в 3-4 раза чаще, чем у сверстников с высоким содержанием клетчатки в рационе. Это связано с тем, что обогащенная ПВ диета является менее энергетически емкой, чем рацион с низким содержанием ПВ. Последние быстро вызывают чувство сытости, поскольку желудок заполняется грубой пищей, обогащенной ПВ, которые к тому же замедляют его опорожнение. Употребление ПВ сокращает время транзита в кишечнике, а следовательно, и время, необходимое для всасывания в нем пищевых веществ. Это приводит к снижению постпрандиального уровня глюкозы и выработки инсулина, который, как известно, стимулирует аппетит [4].

Типичным представителем ПВ является гуаровая камедь (ГК), которую получают из семян тропического гуарового дерева Cyamopsis tetragonolobus. В химическом отношении ГК представляет собой растворимый в воде полисахарид. Гуаровые волокна при контакте с водой образуют вязкое желе. В желудочно-кишечном тракте препарат не всасывается, а под влиянием кишечных бактерий распадается на короткие цепочки жирных кислот. Это безопасный препарат, поскольку смола гуаровая не абсорбируется и сочетается с обычным рационом. Влияние ПВ, в частности ГК, на кардиометаболические факторы риска у пациентов с ожирением в настоящее время активно изучается. В работах отечественных ученых было установлено, что добавление гуаровой смолы к стандартной терапии у пациентов с АГ и метаболическим синдромом (МС) в дозе 5 г 3 р/день на протяжении 3 мес сопровождалось снижением массы тела на 5,0%; у пациентов с СД 2 типа этот показатель составил 1,1%. Данные изменения во всех группах ассоциировались с повышением эффективности стандартной антигипертензивной терапии и тенденцией к оптимизации чувствительности к инсулину по данным индекса HOMA-IR и показателей липидограммы. Эти результаты могут быть объяснены способностью ПВ на основе гуаровой смолы уменьшать чувство голода и аппетит, что проявляется в снижении количества съеденной пищи, а также замедлять опорожнение желудка, пролонгировать ощущение сытости [5]. В работе итальянских ученых были получены данные об успешном применении гуаровой смолы в схеме лечения пациентов с МС. Среди рандомизированных участников с МС в группе, принимавшей ГК в дозе 3,5 г 2 р/день за 20 мин до приема основных блюд, через 6 мес наблюдения отмечалось снижение ИМТ на 6,5%, проявлений абдоминального ожирения (уменьшение окружности талии на 5,2 см; $p<0,004$), уровня тощаковой глюкозы на 11,1%, инсулина на 10,8%, индекса HOMA-IR на 16,7%, содержания гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 10,3%. Данные изменения ассоциировались с оптимизацией показателей липидного обмена: снижением содержания холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 8,5% и аполипопротеина В на 5,6%. В то же время в контрольной группе, соблюдавшей только стандартные диетические рекомендации, не отмечалось существенной динамики изучаемых показателей. Сделан вывод о том, что добавление данного лекарственного средства к назначенной гипогликемической и гипокалорийной диете значительно оптимизировало эффективность мероприятий, направленных на снижение избыточной массы тела и коррекцию кардиометаболических факторов риска [6].

Результаты другого исследования показали, что дополнительное использование в рационе ПВ в дозе 14 г/сут позволяет уменьшить количество поступающих в организм калорий на 10%. Авторы объясняют эти результаты способностью ПВ вызывать появление чувства сытости при значительно меньшем объеме потребляемой пищи [7].

Необходимо отметить, что в некоторых работах не было продемонстрировано достоверного влияния ГК на снижение массы тела по сравнению с контрольной группой, однако при этом указывается, что добавление в рацион ПВ в виде ГК ассоциируется с оптимизацией показателей липидного и углеводного обмена как среди взрослого контингента, так и у детей. Общим выводом в большинстве научных исследований, посвященных изучению ГК, является констатация их способности оптимизировать работу пищеварительного тракта, хорошей переносимости и безопасности [8, 9]. Японскими исследователями были проведены работы по изучению острого и пролонгированного влияния гидролизованной формы ГК на характеристики пищевого поведения у здорового контингента. Результаты обследования 42 здоровых добровольцев продемонстрировали возможность достоверного снижения ($p<0,05$) усвоения высококалорийной пищи на фоне приема гидролизованной формы ГК 3 р/день. Результаты работы подтвердили, что гидролизованная форма ГК может достоверно уменьшать количество поступающих с едой калорий как в остром тесте, так и при пролонгированном наблюдении и может являться оптимальной натуральной добавкой для быстрого и отдаленного контроля пищевого поведения [10]. Подтверждением этому служат результаты последнего пересмотра Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), проведенного в апреле 2018 г. и посвященного вопросу применения ГК. Сделан вывод о том,

что данное средство считается безопасным при использовании в соответствии с надлежащей производственной или пищевой практикой [11].

Ожирение представляет собой глобальную медицинскую проблему, имеющую характер пандемии и ассоциированную со значительно возрастающим риском развития СД 2 типа и смерти. Возможность использования ПВ в комплексной терапии СД и ассоциированных с ним кардиометаболических осложнений продолжает сохранять свою актуальность. Доказательная база, основанная на результатах как отечественных, так и зарубежных исследований, четко демонстрирует способность ГК оптимизировать не только мероприятия по модификации образа жизни и характеристики пищевого поведения, направленные на снижение массы тела, но и целенаправленно оказывать благоприятное патогенетическое влияние на углеводный обмен. Интерес представляют работы по изучению применения ГК у пациентов с СД 2 типа. Было показано, что добавление к стандартной терапии ГК в суточной дозе 21 г по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа сопровождается снижением как тощаковой, так и постпрандиальной гипергликемии и улучшением показателей экскреции глюкозы с мочой. У пациентов с СД 2 типа, дополнительно принимавших ГК на протяжении 3 мес, сохранялся лучший контроль гликемии, нормализовалось пищевое поведение. Эти результаты можно объяснить способностью ГК изменять вязкость пищевых масс и, следовательно, оптимизировать моторику желудочно-кишечного тракта, что приводит к задержке абсорбции глюкозы и таким образом может формировать гипогликемическую активность ГК [12].

Целью другого исследования стало изучение эффективности ГК в дозе 10 г 2 р/день на протяжении 13 нед у здорового контингента и пациентов с СД 2 типа. Установлено, что назначение ГК сопровождалось снижением уровня постпрандиальной гликемии, оптимизацией контроля СД 2 типа и снижением уровня общего ХС на 14%. Была отмечена прямая зависимость между выраженностью гипогликемического эффекта ГК и тяжестью нарушения углеводного обмена [13]. Помимо выраженного гипогликемического эффекта и стабильного контроля уровня гликемии у пациентов с СД 2 типа и вторичной потребностью в инсулине, в рандомизированном двойном слепом исследовании финскими учеными продемонстрирована способность гуаровой смолы на фоне стандартной терапии дополнительно уменьшать уровень ХС ЛПНП на 20% [14].

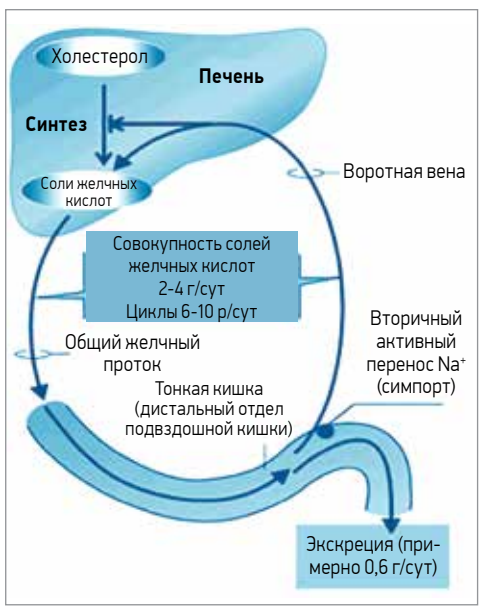

Рис. 2. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

Оценка влияния ГК на состояние липидного и углеводного обмена пациентов с нарушениями углеводного обмена проводилась и в работах отечественных ученых. Так, пациентам в возрасте от 29 до 64 лет с СД 2 типа, которые не достигли удовлетворительного контроля углеводного обмена под воздействием предыдущего лечения, в составе сахароснижающей терапии дополнительно назначалась ГК в дозе по 5 г 3 р/день внутрь во время еды. Через 3 мес уровень постпрандиальной гликемии достоверно снизился на 2,1 ммоль/л, HbA_{1c} – на 0,8%, показатель индекса инсулинорезистентности HOMA-IR – на 21,2%. У 73,1% больных достигнуты целевые уровни гликемии; уровень ХС ЛПНП достоверно уменьшился на 0,8 ммоль/л (-25,8%); уровень триглицеридов (ТГ) – на 0,9 ммоль/л; наблюдалась тенденция к снижению общего ХС (на 10,5%; p>0,05), а также отмечалось уменьшение ИМТ на 0,6 кг/м^2 [15].

Представляет интерес еще одна работа, где изучалось влияние гуаровой смолы на клиническое течение заболевания, показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с СД 2 типа, первичным гипотиреозом, неалкогольной жировой дистрофией печени (НЖДП) и ожирением. На фоне приема гуаровой смолы наблюдались достоверное снижение массы тела, уменьшение окружности талии и выраженности абдоминального ожирения. Содержание в крови эндогенного инсулина у пациентов, которые получали на фоне стандартной терапии дополнительно гуаровую смолу, достоверно снизилось на 34%, что указывает на преодоление гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в целом у данного контингента. Существенным дополнительным эффектом гуаровой смолы является ее влияние на коррекцию содержания ТГ в крови, составляющих патогенетическую основу НЖДП при СД 2 типа [16].

Одним из важнейших эффектов ГК является ее гиполипидемическая активность благодоря наличию свойств, характерных для секвестрантов желчных кислот (СЖК). В клинических исследованиях СЖК внесли огромный вклад в доказательство эффективности снижения уровня ХС ЛПНП для уменьшения риска развития ССЗ у пациентов с гиперхолестеринемией, причем степень выраженности положительного эффекта была пропорциональна степени снижения уровня ХС ЛПНП. СЖК не всасываются в системный кровоток и не являются субстратом для пищеварительных ферментов, поэтому их положительные клинические эффекты являются непрямыми. Присоединяясь к желчным кислотам, СЖК препятствуют их всасыванию в системный кровоток, тем самым удаляя большое количество желчных кислот из цикла энтерогепатической рециркуляции (рис. 2).

Печень, в которой истощаются запасы желчных кислот, начинает их активно синтезировать из ХС. Снижение количества желчных кислот, вернувшихся в печень из кишечника, по механизму обратной регуляции активирует ключевые ферменты, участвующие в синтезе кислот из ХС, в частности фермент CYP7A1. Увеличение катаболизма ХС и его превращения в желчные кислоты ведет к компенсаторному увеличению активности рецепторов ЛПНП, связыванию ЛПНП из системного кровотока и снижению их уровня в крови. В практической деятельности необходимо помнить, что СЖК могут нарушать всасывание других лекарственных препаратов, поэтому их следует принимать за 4 ч до или через 1 ч после приема какого-либо лекарственного средства [17]. Гиполипидемическая эффективность ГК была продемонстрирована в достаточном количестве зарубежных и отечественных исследований и чаще всего у пациентов с ожирением, МС, СД 2 типа [18-20]. Результаты метаанализа, включившего 17 исследований с использованием гуаровой смолы, продемонстрировали ее способность снижать уровень ХС на 4-17% [21].

В связи с этим повышенный интерес представляют работы, посвященные изучению эффективности использования ГК у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска на фоне других часто встречающихся патологий. Среди женского контингента к таким, безусловно, относятся пациентки с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). В работе отечественных исследователей было показано, что у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ добавление к основной терапии гуаровой смолы в дозе 15 мг/сут ассоциируется с дополнительным уменьшением уровней общего ХС на 13,4%, ХС ЛПНП на 15,0%, глюкозы на 10,4% и сопровождается снижением сердечно-сосудистого риска [22].

Обобщая имеющиеся на сегодня данные, можно сделать вывод, что применение ГК приводит к клинически значимому уменьшению массы тела, изменению пищевых привычек, характеризуется благоприятным соотношением польза/риск и является эффективной составляющей в комплексной терапии больных с ожирением и связанными с ним кардиометаболическими осложнениями. В 2016 г. опубликована позиция Международных липидных экспертных групп, в которую входят ведущие европейские специалисты по лечению дислипидемий. В документе акцентировано внимание на необходимости наряду с предоставлением диетических рекомендаций дополнительного назначения ПВ, описаны их конкретные гиполипидемические механизмы и подчеркнуто, что эффективный диапазон снижения ХС для ГК варьирует в пределах от 4 до 17% [23].

На отечественном рынке ГК представлена диетической добавкой Ингуар производства ЧАО «Технолог», в одном пакетике которой содержится 5 г гуаровой камеди в виде гранул.

Таким образом, пандемия ожирения является неизбежным следствием того, что в настоящее время большая часть населения оказалась в условиях, благоприятствующих малоподвижному образу жизни и избыточному поступлению калорий с пищей. С распространением ожирения увеличиваются ассоциированные с ним тяжелые соматические заболевания: СД 2 типа, АГ, ИБС, атеросклероз, онкопатология и др. Терапия ожирения является одним из основных элементов комплексной программы по снижению сердечно-сосудистого риска, включающей соблюдение диетических рекомендаций, физическую активность, модификацию образа жизни, в связи с чем использование безопасных и эффективных средств для лечения пациентов с избыточной массой тела является приоритетной задачей.

Список литературы находится в редакции.