

Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска

Кузнецова Т. Ю.¹, Дружиллов М. А.¹, Чумакова Г. А.^{2,3}, Веселовская Н. Г.^{2,3,4}

Назрела необходимость активного изучения ожирения с позиции коррекции ассоциированного с ним сердечно-сосудистого риска. В будущих исследованиях предстоит более детальное изучение патофизиологии жировой ткани в контексте данной взаимосвязи, в том числе, на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях, для разработки наиболее эффективных стратегий лечебно-профилактических мероприятий. Вместе с тем, с учетом базовых представлений о роли в этиопатогенезе сердечно-сосудистых заболеваний уровня кардиореспираторного фитнеса, соотношения безжировой и жировой массы, белой и бурой жировой ткани, подкожно-жировой клетчатки и висцеральной жировой ткани, ремоделирования последней с развитием дисфункции и дислипидемии, становятся очевидными их основные направления. В данной статье обсуждаются стратегии коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, анализируются возможности имеющихся сегодня и перспективных методов их достижения, предлагается алгоритм составления индивидуальной программы профилактических мероприятий для пациента с ожирением.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):61–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-61-67>

Ключевые слова: висцеральное ожирение, адипозопатия, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые заболевания.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск;

²ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава

России, Барнаул; ³ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ⁴КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Дружиллов М. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Чумакова Г. А. — профессор кафедры терапии и общей врачебной практики; д.м.н., профессор, в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Веселовская Н. Г. — д.м.н., доцент кафедры терапии и общей врачебной практики; зав. кардиологическим отделением № 4; с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-8654-7020.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
drmark1982@mail.ru

АД — артериальное давление, ВЖД — висцеральные жировые депо, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, КРФ — кардиореспираторный фитнес, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск

Рукопись получена 05.03.2019

Рецензия получена 25.03.2019

Принята к публикации 09.04.2019



Strategies and methods for the correction of obesity and associated cardiovascular risk

Kuznetsova T. Yu.¹, Druzhilov M. A.¹, Chumakova G. A.^{2,3}, Veselovskaya N. D.^{2,3,4}

Today, there is a need to study obesity from the perspective of associated with it cardiovascular risk correcting. Future researches will have to study the pathophysiology of adipose tissue in greater detail, including tissue, cellular and molecular levels, in order to develop the most effective strategies for therapeutic and preventive measures. At the same time, taking into account the basic ideas about the role of cardiorespiratory fitness in the etiopathogenesis of cardiovascular diseases, the ratio of fat free and fat mass, white and brown adipose tissue, subcutaneous fat and visceral adipose tissue, main directions of these measures becomes obvious. This article discusses strategies for correcting obesity and associated cardiovascular risk as part of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases and suggests an algorithm for developing an individual program of preventive measures for an obese patient.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):61–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-61-67>

Key words: visceral obesity, adipopathy, cardiovascular risk, cardiovascular diseases.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ²Altai State Medical University, Barnaul; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁴Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul, Russia.

Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Druzhilov M. A. ORCID: 0000-0002-3147-9056, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Veselovskaya N. D. ORCID: 0000-0001-8654-7020.

Received: 05.03.2019 Revision Received: 25.03.2019 Accepted: 09.04.2019

Ожирение, рассматриваемое как хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным накоплением жировой ткани, ассоциировано с различными метаболическими нарушениями, развитием и прогрессированием широкого спектра состояний и заболеваний, в первую очередь, кардиоваскулярной патологии [1], что в сочетании с проблемой роста распространенности

определяет его как одну из главных проблем общественного здравоохранения [2].

Результаты многочисленных эпидемиологических проспективных исследований и мета-анализов, продемонстрировавшие независимый от других факторов вклад ожирения в увеличение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти, привели к более детальному пониманию патофизиоло-

гических процессов, лежащих в основе данной ассоциации [3].

Гетерогенность фенотипов ожирения с позиции глобального или кардиоренометаболического риска, основу которой составляют, в первую очередь, различия структурно-функциональных свойств самой жировой ткани, стала вектором формирования новой риск-стратификационной парадигмы и эволюции классификационных критериев ожирения с точки зрения влияния на прогноз [4, 5].

В настоящее время все более привлекательными становятся концепции “адипозопатии” и синдрома висцерального ожирения, которых отличают характер распределения жировой ткани с более выраженным количеством висцеральной жировой ткани (ВЖТ), в том числе в составе эктопических висцеральных жировых депо (ВЖД), ее патологическая функциональная активность и нарушенный паттерн секреции адипокинов, дисбаланс нейрогуморальных систем организма, селективная инсулино-, лептино- и адипонектинрезистентность, а также низкие уровни физической активности и кардиореспираторного фитнеса (КРФ), наличие субклинического кардиоваскулярного ремоделирования и клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4-6].

Сегодня назрела необходимость активного изучения ожирения с позиции коррекции ассоциированного с ним сердечно-сосудистого риска (ССР). Будущим исследованиям предстоит более детальное изучение патофизиологии жировой ткани в контексте данной ассоциации, в том числе на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях, для разработки эффективных стратегий лечебно-профилактических мероприятий. Вместе с тем, с учетом базовых представлений о роли в этиопатогенезе ССЗ уровня КРФ, соотношения безжировой и жировой массы, белой и бурой жировой ткани, подкожно-жировой клетчатки и ВЖТ, ремоделирования последней с развитием дисфункции и дисадипокинемии [4, 5], становятся очевидными их основные направления.

Все они в той или иной степени должны оказывать комплексное воздействие на различные патогенетические механизмы формирования “адипозопатии” или синдрома висцерального ожирения, при этом непосредственное снижение индекса массы тела (ИМТ), учитывая многочисленные примеры его “парадокса”, не будет являться самоцелью, особенно у лиц с уже имеющимися ССЗ [7].

В данной статье обсуждаются стратегии коррекции ожирения и ассоциированного ССР в рамках первичной и вторичной профилактики ССЗ, анализируются возможности имеющихся сегодня и перспективных методов их достижения, предлагается алгоритм составления индивидуальной программы профилактических мероприятий для пациента с ожирением.

Стратегии коррекции ожирения и ассоциированного ССР

Стратегия снижения ИМТ длительное время являлась ключевой, во многом благодаря классифицирующему характеру данного показателя, высокие значения которого отождествлялись с наличием ожирения как заболевания [8].

Наиболее безопасной и эффективной считается методика постепенного снижения веса, на 0,5-1,0 кг в нед. в течение 4-6 мес., при котором теряется 5-15% от исходной массы тела, что сопровождается различными потенциально благоприятными эффектами, в том числе положительным влиянием на метаболические параметры и уровни артериального давления (АД), обратным развитием процессов структурно-функционального кардиоваскулярного ремоделирования [9, 10]. В случае именно целенаправленного снижения веса в результате проведения комплекса мероприятий, как показывают результаты мета-анализа Pack Q, et al., у лиц с уже имеющимися ССЗ на 33% снижается риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [11].

Вместе с тем, целесообразность редукции ИМТ при проведении профилактических вмешательств в рамках вторичной профилактики остается предметом различных дебатов [7]. Результаты того же мета-анализа Pack Q, et al. демонстрируют увеличение риска осложнений на 62% в случае непреднамеренного снижения веса [11], что согласуется с данными многочисленных проспективных исследований, посвященных “парадоксу ожирения” [5].

Потому основными при коррекции ожирения и ассоциированного ССР должны стать стратегии, направленные на редукцию ключевых составляющих патологического ожирения или “адипозопатии”.

Одним из таких направлений будет нормализация соотношения жировой и безжировой (мышечной) массы тела и увеличение уровня КРФ [12].

Уменьшение мышечной массы, определяемое термином “саркопения”, а также саркопеническое ожирение ассоциируются с высоким риском ССО и смерти у лиц с ССЗ [12, 13]. Так, результаты мета-анализа S. Tian, et al. показали увеличение риска смерти от всех причин на 24% у пациентов с саркопеническим ожирением по сравнению с лицами с высоким ИМТ и нормальным или повышенным процентным содержанием безжировой массы [14]. Ретроспективный анализ пациентов с хронической сердечной недостаточностью выявил значительный протективный эффект мышечной массы на показатели общей и сердечно-сосудистой смертности вне зависимости от величины ИМТ и процентного содержания жировой ткани [15].

Количество мышечной массы и ее структурно-функциональные характеристики тесно связаны с величиной КРФ, оцениваемого по максималь-

ному уровню потребления кислорода и/или числу метаболических единиц в ходе кардиопульмонального нагрузочного тестирования [16]. Уровень КРФ в свою очередь является одним из наиболее значимых предикторов состояния здоровья вне зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, ИМТ и других факторов риска [10]. Мета-анализ 10 проспективных исследований, посвященных оценке влияния ожирения и уровня КРФ на общую смертность, показал аналогичный риск смерти у тренированных лиц как с нормальным весом, так и с ожирением, которое в случае низкого уровня КРФ ассоциировалось с 2,5-кратным увеличением риска смерти [17].

Другой стратегией коррекции ожирения и ассоциированного ССР должны стать мероприятия, направленные на редукцию ВЖТ в абдоминальном и эктопических ВЖД.

Учитывая роль висцерального ожирения и эктопического висцерального ожирения в этиопатогенезе различных ССЗ [4, 18], становится очевидным подтвержденный результатами многочисленных исследований факт существенного улучшения метаболических процессов и параметров кардиоваскулярного ремоделирования при уменьшении выраженности висцерального жира вне зависимости от изменения ИМТ [2, 19, 20].

Достижение оптимального соотношения белой и бурой жировой ткани, увеличение образования последней и ее функциональной активности могут стать еще одним направлением при ведении пациентов с ожирением [20, 21].

Влияние на адипоциты бурой и процессы “коричневения” адипоцитов белой жировой ткани будет сопровождаться сдвигом в сторону увеличения термогенеза и отрицательного энергобаланса, улучшением или нормализацией метаболических процессов, в том числе посредством активации экспрессии специфических адипокинов [21]. И хотя большинство результатов исследований пока еще представлено экспериментальными данными, полученными на лабораторных животных, детальное изучение специфических физиологических функций бурых и бежевых адипоцитов обеспечит разработку и внедрение в клиническую практику безопасных и эффективных методов воздействия [20, 21].

Наконец, наиболее глобальная стратегия коррекции ССР при ожирении должна быть направлена на обратное развитие процессов ремоделирования и дисфункции жировой ткани, восстановление физиологического характера протеомного и секретомного профилей адипоцитов и типа экспансии жировой ткани, редукцию эндогенного иммунного ответа жировой ткани, местных паракринных взаимодействий и системного воспалительного статуса [19-22].

Методы коррекции ожирения и ассоциированного ССР

Увеличение физической активности, аэробные и силовые физические тренировки. Данные мероприятия позволяют достигать практически всех вышеперечисленных целей, заложенных в стратегиях коррекции риска при ожирении: от собственно снижения веса (ИМТ) до увеличения доли мышечной массы и уровня КРФ [2, 10, 12], снижения выраженности абдоминальной и эктопической (эпикардальной) ВЖТ [23], улучшения индексов чувствительности к инсулину, показателей гликемического и липидного профилей [10, 16, 24, 25], увеличения количества и функциональной активности бурой жировой ткани [21].

Ряд исследований демонстрируют эффект физических тренировок в отношении снижения уровней маркеров системного воспалительного ответа (С-реактивного белка, интерлейкина-6), АД и параметров артериальной жесткости, увеличения секреции адипонектина вне зависимости от снижения веса [26, 27].

Различными экспертами рекомендуется 225-300 мин в нед. физической активности умеренной интенсивности или 150-250 мин в нед. физической активности высокой интенсивности [28]. Некоторые авторы показывают преимущества коротких по продолжительности, часто повторяющихся эпизодов физической нагрузки высокой интенсивности, подчеркивая высокую приверженность пациентов к их выполнению [29]. В отношении типа физических нагрузок наиболее предпочтительной является комбинация аэробных и силовых, последние в большей степени будут способствовать увеличению мышечной массы [30].

Изменение диеты. Мероприятия по коррекции калорийности (ограничение в среднем на 500-600 килокалорий) и качественного состава (снижение доли насыщенных жиров и быстро усваиваемых углеводов) суточного рациона, а также режима питания в большинстве экспертных документов считаются основой всех лечебно-профилактических вмешательств у пациентов с избыточным весом и ожирением [31], что сопровождается, при условии комплаентности, снижением ИМТ, процентного содержания жировой ткани, редукцией висцерального ожирения. В то же время рекомендациям по уменьшению суточной калорийности должно предшествовать изучение исходных параметров рациона питания в сопоставлении с энергозатратами пациента во избежание в отдельных случаях еще большего снижения скорости основного обмена.

С учетом результатов эпидемиологических и проспективных исследований, показавших эффективность отдельных диетических паттернов (средиземноморская диета, норвежская диета и другие) в отношении улучшения метаболических процессов,

снижения АД, риска ССО вне зависимости от влияния на ИМТ, следование их принципам будет наиболее целесообразным для пациентов с избыточным весом и ожирением [32]. Отдельные компоненты данных диет, в частности витамин А и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, могут оказывать влияние на функциональную активность бурой жировой ткани, процессы “коричневения” белых адипоцитов [33].

Лекарственные препараты для лечения ожирения. Данные средства на фоне мероприятий по изменению образа жизни позволяют достигать дополнительного снижения веса от 2 до 10 кг в течение 6-12 мес. терапии [34]. Обязательными условиями их назначения лицам с ожирением и ССЗ должны являться отсутствие увеличения риска ССО, минимальное количество побочных эффектов и хорошая переносимость, что в ряде случаев осуществляется путем низкодозовых комбинаций разнонаправленных по механизму действия веществ.

В Российской Федерации сегодня зарегистрированы 3 препарата для лечения ожирения: орлистат, сибутрамин и лираглутид, при этом в отношении последнего имеется наибольшее количество данных о дополнительных эффектах кроме снижения ИМТ.

Так, терапия орлистатом приводит к снижению объема ВЖТ на 24%, улучшению параметров липидного и углеводного обменов, уменьшению плазменных концентраций лептина, С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и резистина, повышению уровней адипонектина [35]. На фоне терапии сибутрамином снижаются показатель окружности талии, уровни триглицеридов и С-реактивного белка, лептина и резистина, повышаются уровни холестерина ЛПВП, адипонектина и чувствительности к инсулину [36].

В исследовании the SCALE Obesity and Prediabetes лираглутид, назначаемый в дозе 3 мг/сут. в дополнение к диете и физическим нагрузкам на протяжении 56 нед. ($n=3731$, пациенты без сахарного диабета 2-го типа с ИМТ ≥ 27 -30 кг/м²), приводил к снижению веса ($-8,0 \pm 6,7\%$ или $-8,4 \pm 7,3$ кг), улучшению метаболического профиля, нормализации АД [37]. Различными авторами на фоне терапии лираглутидом продемонстрированы редукция абдоминальной и эктопической (эпикардиальной) ВЖТ [38], стимуляция гиперплазии адипоцитов и “коричневения” белых адипоцитов ВЖТ, усиление термогенеза [39], увеличение уровня адипонектина и снижение экспрессии фактора некроза опухоли- α [40]. Таким образом, инкретиновая стимуляция посредством агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа может редуцировать “обеситогенный” фенотип белой жировой ткани в различных висцеральных жировых депо, способствуя кардиоваскулярной протекции [34].

Бариатрические вмешательства. У пациентов со значительно выраженным ожирением данные вмешательства оказываются наиболее эффективными, снижение веса составляет около 20-30% в течение последующих 5 лет, преимущественно за счет снижения количества абдоминальной и эктопической ВЖТ, что сопровождается улучшением параметров липидного и углеводного обменов, нормализацией АД, снижением уровня маркеров системного воспалительного ответа и выраженности дисадипокинемии [10]. Кроме того, отмечается увеличение активности бурой жировой ткани [41].

Безопасность бариатрических процедур, а также улучшение прогноза после их проведения были продемонстрированы и у пациентов с ССЗ, в том числе у лиц с хронической сердечной недостаточностью вне зависимости от фракции выброса левого желудочка [42].

Сахароснижающие, гиполипидемические и гипотензивные препараты. Различные лекарственные препараты, назначаемые с целью нормализации параметров углеводного обмена, достижения целевых уровней липидного спектра и АД, характеризуются многочисленными эффектами воздействия на жировую ткань и функциональную активность адипоцитов.

Так, наиболее часто применяемый при сахарном диабете 2-го типа и предиабетических нарушениях метформин способствует уменьшению выраженности ВЖТ и активации бурой жировой ткани [43]. Аналогично агонистам глюкагоноподобного пептида 1-го типа ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа характеризуются способностью к редукции абдоминальной и эпикардиальной ВЖТ, увеличению функциональной активности бурых и бежевых адипоцитов, а также противовоспалительными эффектами [44].

На фоне результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, показавших снижение риска развития ССО и смерти у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, появляются данные о способности препаратов уменьшать выраженность абдоминального и эктопического (эпикардиального) висцерального ожирения [45, 46]. Более того, Diaz-Rodriguez E, et al. было продемонстрировано влияние дапаглифлозина на функциональную активность адипоцитов эпикардиальной жировой ткани, в частности, отмечалась редукция секреции провоспалительных хемокинов, увеличивалась экспрессия транспортера глюкозы 4-го типа и скорость захвата глюкозы [47].

Среди компонентов плейотропного эффекта статинов есть данные о влиянии на скорость липолиза триглицеридов в адипоцитах, процессы экспансии жировой ткани и уровень воспалительных реакций (снижается количество гипертрофированных адипоцитов, уменьшается степень инфильтрации M₁-макрофагами

Таблица 1

**Алгоритм составления индивидуальной программы коррекции ожирения
и ассоциированного сердечно-сосудистого риска**

Основной критерий диагностики и оценки риска	Диагноз, величина ССР	Методы коррекции
ИМТ	Нормальный вес (18,5-24,9 кг/м ²), избыточный вес (25,0-29,9 кг/м ²), ожирение I-III степени (30,0-34,5 кг/м ² , 35,0-39,9 кг/м ² , 40,0 и более кг/м ²); ССР в зависимости от величины SCORE	Изменение образа жизни (увеличение физической активности, коррекция диеты и режима питания) при ИМТ ≥25,0 кг/м ² (в случае наличия избыточного количества жировой ткани); препараты для лечения ожирения
ОТ, ОТ/ОБ	Вероятное висцеральное (центральное) ожирение, подкожно-жировое (периферическое) ожирение; ССР в зависимости от величины SCORE	(при ИМТ ≥27,0-30,0 кг/м ²); бариатрические вмешательства (при ИМТ ≥40,0 кг/м ²)
Сонографические толщина АВЖТ, АВЖТ/ПЖК; томографические площадь и объем АВЖТ, АВЖТ/ПЖК	Абдоминальное висцеральное ожирение; высокий ССР, в том числе для лиц со SCORE <5%	Изменение образа жизни (увеличение физической активности, коррекция диеты и режима питания) при любом ИМТ;
ТЭЖ или объем ЭЖТ	Эпикардиальное висцеральное ожирение; высокий ССР, в том числе для лиц со SCORE <5%	препараты для лечения ожирения (при ИМТ ≥25,0-27,0 кг/м ²); бариатрические вмешательства (при ИМТ ≥35,0 кг/м ²)
Параметры углеводного, жирового обмена, маркеры инсулинорезистентности, маркеры нейрогуморальной активности ВЖТ, маркеры воспалительного статуса, уровни систолического и диастолического АД	Синдром висцерального ожирения, I стадия; высокий ССР, в том числе для лиц со SCORE <5%	дополнительно: коррекция уровней гликемии и инсулинорезистентности (при диабете и предиабетических нарушениях); гиполипидемическая терапия (целевой уровень холестерина ЛПНП менее 2,5 ммоль/л для лиц высокого ССР, менее 1,5 ммоль/л для лиц очень высокого ССР); гипотензивная терапия (целевые уровни менее 130/80 мм рт.ст. для лиц 18-65 лет)
Параметры субклинических органических поражений	Синдром висцерального ожирения, II стадия; высокий/очень высокий ССР, в том числе для лиц со SCORE <5%	гипотензивная терапия (целевые уровни менее 130/80 мм рт.ст. для лиц 18-65 лет)
Заболевания, ассоциированные с ожирением (ССЗ, ХБП IV-V стадии)	Синдром висцерального ожирения, III стадия; очень высокий ССР	дополнительно: терапия соответствующих заболеваний

Сокращения: АВЖТ — абдоминальная висцеральная жировая ткань, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ПЖК — подкожно-жировая клетчатка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

и секреция хемокинов), разнонаправленном действии на экспрессию провоспалительных (снижение) и противовоспалительных (увеличение) адипокинов, увеличении функциональной активности бурых и бежевых адипоцитов и редукции эктопической (эпикардиальной) жировой ткани [48, 49].

Фибраты также ускоряют процессы липолиза, способствуют редукции ВЖТ, увеличению термогенеза посредством регуляции экспрессии генов “разобщающих” факторов и процессов “коричневения” белых адипоцитов, экспрессии адипонектина, сиртуина-1 и васпина, снижению уровней провоспалительных адипокинов, улучшению чувствительности адипоцитов к инсулину [22, 50].

Терапия эзетимибом сопровождается улучшением функциональной активности адипоцитов, редукцией ВЖТ и стеатоза печени, снижением уровней маркеров системного воспаления, увеличением чувствительности к инсулину и уровня адипонектина вне зависимости от гиполипидемического действия препарата [49, 51].

Среди других активаторов ядерных PPAR-γ рецепторов следует отметить телмисартан, отличающийся способностью уменьшать инсулинорезистентность и выраженность ВЖТ, антиоксидантным, антипролиферативным и противовоспалительным действием [52].

Перспективные методы коррекции риска. В качестве возможных направлений коррекции ожирения и ассоциированного ССР изучаются методы, направленные на модификацию транскриптома эктопической (эпикардиальной) ВЖТ, применение различных микро-РНК, иризина (миокина, высвобождаемого при физических нагрузках), агонистов рецепторов к адипонектину, адипокинов бурой жировой ткани, аналогов фактора роста фибробластов 21-го типа, костного морфогенного протеина 7-го типа [20-22, 53].

Алгоритм составления индивидуальной программы коррекции ССР при ожирении. Ранее нами была предложена пошаговая стратегия диагностики ожирения и стратификации ассоциированного ССР, в соответ-

ствии с которой ключевое значение отводится прямым методам визуализации абдоминальной и экстраабдоминальной ВЖТ, ассоциированным метаболическим нарушениям, субклиническим органным поражениям и клинически значимым ССЗ [4].

В таблице 1 мы предлагаем алгоритм выбора комплекса лечебно-профилактических мероприятий в соответствии с результатами проведенного у каждого конкретного пациента клинического и лабораторно-инструментального обследования. Несомненно, их основой должно являться изменение образа жизни, с акцентом, в первую очередь, для лиц с ССЗ, на увеличении физической активности и изменении качественного состава рациона питания нежелезистой калорийности [2]. Вместе с тем, и в рамках первичной профилактики ССЗ сегодня появляется все больше сторонников так называемой “стратегии здорового снижения веса тела”, базовой составляющей которой является улучшение КРФ посредством оптимизации физической активности [19].

Назначение лекарственных препаратов для лечения ожирения, среди которых особое значение имеют средства, влияющие на инкретиновую ось, и/или решение вопроса о показании к выполнению бариатрического вмешательства, является дополнительным шагом как в случае недостаточной эффективности базовых мероприятий, так и при соответствующих значениях ИМТ и показателей прямой оценки ВЖТ в сочетании с наличием метаболических нарушений, артериальной гипертензии и процессов кардиоваскулярного ремоделирования.

С целью коррекции различных составляющих синдрома висцерального ожирения должны применяться соответствующие лекарственные препараты с акцентом на достижение целевых значений парамет-

ров липидного и углеводного обменов, уровней АД и обратное развитие субклинических органных поражений.

Заключение

В заключение следует отметить, что за сменой риск-стратификационной парадигмы при ведении пациентов с ожирением должно последовать изменение парадигмы управления риском, в которой стратегия снижения ИМТ путем ограничения калорийности рациона более не будет являться ключевой.

В настоящее время существуют уникальные возможности для разработки целенаправленных вмешательств, способных привести к редукции висцерального ожирения и смещению вектора распределения жировой ткани, увеличению доли и активности бурой жировой ткани в составе ВЖД, обратному ремоделированию жировой ткани в сторону функционального профиля и физиологического паттерна секреции адипокинов без необходимости достижения “нормальных” значений ИМТ или существенного снижения веса, что позволит достичь максимальных успехов в профилактике ССЗ [2, 19].

В свою очередь, определение косвенных и прямых показателей выраженности висцерального ожирения в динамике, в первую очередь, с помощью ультразвуковых методов верификации абдоминальной и эпикардиальной ВЖТ, должно стать одним из основных инструментов оценки эффективности проводимых мероприятий по коррекции ожирения и ассоциированного ССР.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377:13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
2. Neeland I, Poirier P, Després J. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018;137:1391-406. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
3. Zarzour A, Kim H, Weintraub N. Understanding Obesity-Related Cardiovascular Disease. It's All About Balance. *Circulation*. 2018;138:64-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034454.
4. Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2018;5:7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;5:7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
5. Druzhilov MA, Kuznetsova TY, Druzhilova OY. "Obesity paradoxes": main causes of an "inverse" cardiovascular epidemiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):92-8. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилова О.Ю. "Парадоксы ожирения": основные причины формирования "обратной" кардиоваскулярной эпидемиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(5):92-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-92-98.
6. Bays H. Adiposopathy: is "sick fat" a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2461-73. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.038.
7. Kim S, Despres J, Koh K. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J*. 2016;37(48):3560-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv509.
8. Kushner R. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:465-72. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.005.
9. Warkentin L, Das D, Majumdar S, et al. The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev*. 2014;15:169-82. doi:10.1111/obr.12113.
10. Lavie C, Arena R, Alpert M, et al. Management of cardio-vascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):45-56. doi:10.1038/nrcardio.2017.108.
11. Pack Q, Rodriguez-Escudero J, Thomas R et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1368-77. doi:10.1016/j.mayocp.2014.04.033.
12. Lavie C, Arena R, Swift D, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res*. 2015;117(2):207-19. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.305205.
13. Prado C, Wells J, Smith S, et al. Sarcopenic obesity: a critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr*. 2012;31(5):583-601. doi:10.1016/j.clnu.2012.06.010.
14. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(2):155-66. doi:10.1111/ggi.12579.
15. De Schutter A, Lavie C, Kachur S, et al. Body composition and mortality in a large cohort with preserved ejection fraction: untangling the obesity paradox. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(8):1072-9. doi:10.1016/j.mayocp.2014.04.025.
16. Carbone S, Lavie C, Arena R. Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):266-79. doi:10.1016/j.mayocp.2016.11.001.
17. Barry V, Baruth M, Beets M, et al. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:382-90. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.002.
18. Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue in etiopathogenesis. *Russ J Cardiol*. 2017;7:178-84. (In Russ.) Дружилов М.А.,

- Кузнецова Т.Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардиальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии. Российский кардиологический журнал. 2017;7:178-84. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-178-184.
19. Despres J. Obesity and cardiovascular disease: weight loss is not the only target. *Can J Cardiol*. 2015;31:216-22. doi:10.1016/j.cjca.2014.12.009.
20. González N, Moreno-Villegas Z, González-Bris A, et al. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):44. doi:10.1186/s12933-017-0528-4.
21. Kim S, Plutzky J. Brown Fat and Browning for the Treatment of Obesity and Related Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J*. 2016;40:12-21. doi:10.4093/dmj.2016.40.1.12.
22. Dias S, Paredes S, Ribeiro L. Drugs Involved in Dyslipidemia and Obesity Treatment: Focus on Adipose Tissue. *International Journal of Endocrinology*. 2018;Article ID 2637418. doi:10.1155/2018/2637418.
23. Kim M, Tomita T, Kim M, et al. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol*. 2009;106:5-11. doi:10.1152/jappphysiol.90756.2008.
24. Borel A, Nazare J, Baillet A, et al. Cardiometabolic risk improvement in response to a 3-yr lifestyle modification program in men: contribution of improved cardiorespiratory fitness vs. weight loss. *Am J Physiol Endocrinol*. 2017;312:273-81. doi:10.1152/ajpendo.00278.2016.
25. Verheggen R, Maessen M, Green D, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *Obes Rev*. 2016;17:664-90. doi:10.1111/obr.12406.
26. Hayashino Y, Jackson J, Hirata T, et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metab Clin Exp*. 2014;63(3):431-40. doi:10.1016/j.metabol.2013.08.018.
27. Jennersjö P, Ludvigsson J, Länne T, et al. Pedometer-determined physical activity is linked to low systemic inflammation and low arterial stiffness in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(9):1119-25. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03621.x.
28. Stegenga H, Haines A, Jones K, et al. Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g6608. doi:10.1136/bmj.g6608.
29. Gremaux V, Drigny J, Nigam A, et al. Long-term lifestyle intervention with optimized high-intensity interval training improves body composition, cardiometabolic risk, and exercise parameters in patients with abdominal obesity. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(11):941-50. doi:10.1097/PHM.0b013e3182643ce0.
30. Artero E, Lee D, Lavie C, et al. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(6):351-8. doi:10.1097/HCR.0b013e3182642688.
31. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2016). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
32. Anderson C. Dietary Patterns to Reduce Weight and Optimize Cardiovascular Health: Persuasive Evidence for Promoting Multiple, Healthful Approaches. *Circulation*. 2018;137:1114-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031429.
33. Sakamoto T, Takahashi N, Goto T, et al. Dietary factors evoke thermogenesis in adipose tissues. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(6):533-9. doi:10.1016/j.orcp.2013.12.002.
34. Apovian C, Aronne L, Bessesen D, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:342-62. doi:10.1210/nc.2014-3415.
35. Smith S, Stenlof K, Greenway F, et al. Orlistat 60 mg reduces visceral adipose tissue: a 24-week randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(9):1796-803. doi:10.1038/oby.2011.143.
36. Dedov II, Melnichenko GA, Romantsova TI. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program "Primavera". *Obesity and Metabolism*. 2016;13(1):36-44. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И.
- Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы "Примавера". *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(1):36-44. doi:10.14341/OMET2016136-44.
37. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373:11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.
38. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco S, et al. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity*. 2017; 25:311-6. doi:10.1002/oby.21718.
39. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*. 2014;63:3346-58. doi:10.2337/db14-0302.
40. El Bekay R, Coín-Aragüez L, Fernández-García D et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on the differentiation and metabolism of human adipocytes. *Br J Pharmacol*. 2016;173(11):1820-34. doi:10.1111/bph.13481.
41. Vijgen G, Bouvy N, Teule G, et al. Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1229-33. doi:10.1210/jc.2012-1289.
42. Rodríguez-Flores M, Aguilar-Salinas C, Piché M, et al. Effect of bariatric surgery on heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15:567-79. doi:10.1080/14779072.2017.1352471.
43. Quintero-Castillo D, Luz-Araujo H, Guerra-Velázquez M, et al. Lipid profile in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:262-7. doi:10.1016/j.endonu.2010.04.001.
44. Lima-Martínez M, Paoli M, Rodney M, et al. Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study. *Endocrine*. 2016;51(3):448-55. doi:10.1007/s12020-015-0710-y.
45. Neeland I, McGuire D, Chilton R, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2016;13(2):119-26. doi:10.1177/1479164115616901.
46. Fukuda T, Bouchi R, Terashima M, et al. Ipragliflozin Reduces Epicardial Fat Accumulation in Non-Obese Type 2 Diabetic Patients with Visceral Obesity: A Pilot Study. *Diabetes Ther*. 2017;8:851-61. doi:10.1007/s13300-017-0279-y.
47. Diaz-Rodriguez E, Agra R, Fernandez A, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovascular Research*. 2018;114:336-46. doi:10.1093/cvr/cvx186.
48. Alexopoulos N, Melek B, Arepalli C, et al. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: a substudy of the BELLES trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1956-61. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.051.
49. Krysiak R, Zmuda W, Okopien B. The effect of simvastatin-ezetimibe combination therapy on adipose tissue hormones and systemic inflammation in patients with isolated hypercholesterolemia. *Cardiovascular Therapeutics*. 2014;32(2):40-6. doi:10.1111/1755-5922.12057.
50. Ferreira A, Menezes-Garcia Z, Mario E, et al. Increased expression of oxidative enzymes in adipose tissue following PPARα-activation. *Metabolism*. 2014;63(4):456-60. doi:10.1016/j.metabol.2013.12.009.
51. Takase H, Dohi Y, Okado T, et al. Effects of ezetimibe on visceral fat in the metabolic syndrome: a randomised controlled study. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(12):1287-94. doi:10.1111/eci.12000.
52. Wang Y, Qiao S, Han D, et al. Telmisartan improves insulin resistance: a meta-analysis. *Am J Ther*. 2018;25(6):642-51. doi:10.1097/MJT.0000000000000733.
53. Barja-Fernandez S, Leis R, Casanueva F, et al. Drug development strategies for the treatment of obesity: how to ensure efficacy, safety, and sustainable weight loss. *Drug Design, Development and Therapy*. 2014;8:2391-400. doi:10.2147/DDDT.S53129.