

Основные принципы регуляции энергетического баланса

Т.И.Романцова
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Масса тела определяется балансом между потреблением энергии и ее расходом. Несмотря на ежедневную вариабельность состава пищи и физических нагрузок, у взрослого здорового человека масса тела остается стабильной на протяжении многих лет. При ожирении поступление энергии превышает ее затраты.

В регуляции энергетического обмена участвуют центральные и периферические механизмы. **Центральный контроль** реализуется с участием эффекторных систем головного мозга (нейропептиды, моноамины, эндоканнабиноиды и др.). **Периферическая регуляция** обеспечивается сигналами, исходящими от гормонов, характеризующих объем жировых депо (лептин, инсулин), ряда других гормонов желудочно-кишечного тракта (глюкагоноподобный пептид-1, грелин и т.д.), нутриентов (глюкоза, свободные жирные кислоты и др.).

Центральная нервная система получает информацию о состоянии энергетического статуса организма от периферических органов с помощью метаболических, эндокринных и нейрональных сигналов. На основании анализа поступившей информации формируются адекватные реакции, направленные на обеспечение долгосрочного (поддержание массы тела) и краткосрочного (инициация либо прекращение приема пищи) контроля гомеостаза. В реализации гомеостатических механизмов участвуют прежде всего гипоталамус и ствол, эти регионы мозга тесно взаимодействуют с кортико-лимбическими структурами, обеспечивающими когнитивный, мотивационный и эмоциональный контроль пищевого поведения [1, 2]; рис. 1.

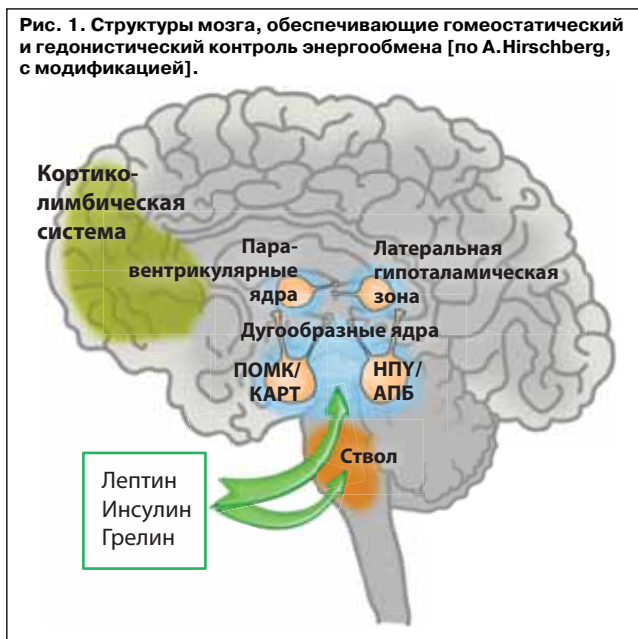
Дугообразные ядра гипоталамуса играют приоритетную роль в интеграции сигналов, регулирующих энергетический гомеостаз. Привилегированность дугообразных ядер в гомеостатическом контроле энергообмена определяется их соседством со срединным возвышением – одним из циркумвентрикулярных органов головного мозга, капилляры которых имеют фенестры (окошки). Наличие фенестр создает идеальные условия для преодоления гематоэнцефалического барьера множеству периферических гормональных сигналов. Дугообразные ядра содержат два дискретных пула нейронов. Один из них продуцирует нейропептид Y (НПУ) и агутиноподобный белок (АПБ), другой пул клеток – проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетаминрегулируемый транскрипт (КАРТ). Учитывая, что именно эти группы клеток в первую очередь получают и преобразовывают поступающую с периферии информацию о состоянии энергетического баланса, их относят к нейронам первого порядка.

Нейроны, содержащие НПУ и АПБ, стимулируют прием пищи, т.е. оказывают анаболическое воздействие, в то время как другой пул клеток, содержащий ПОМК и КАРТ, подавляет процессы потребления пищи, т.е. обладает катаболическим эффектом. Обе группы нейронов связаны с паравентрикулярными ядрами, вентромедиальными ядрами, дорсомедиальной, латеральной и перифорникальной областью гипоталамуса, где содержатся нейроны второго порядка, также участвующие в регуляции питания и расхода энергии. ПОМК- и АПБ-содержащие нейроны дугообразных

ядер прямо или косвенно взаимодействуют с множеством гормонов, нейромедиаторов и нутриентов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса, в том числе с лептином, инсулином, глюкозой, грелином, пептидом YY, НПУ, β-эндорфином, эндогенными каннабиноидами, γ-аминомасляной кислотой, орексинами, дофамином, серотонином и т.д. Инсулин и лептин ингибируют активность НПУ/АПБ-содержащих нейронов и стимулируют ПОМК/КАРТ-продуцирующие нейроны, что приводит к подавлению аппетита и снижению массы тела. Грелин повышает аппетит путем блокады ПОМК/КАРТ-нейронов и активации НПУ/АПБ-нейронов [3].

Помимо гипоталамуса, важнейшую роль в гомеостатической регуляции энергообмена играет ствол мозга. Основной структурой ствола, принимающей участие в энергообмене (интерпретации периферических сигналов и дальнейшей их трансляции в гипоталамус), является дорсальный вагусный комплекс. Он включает дорсальные ядра блуждающего нерва, ядра одиночного тракта и заднюю крайнюю область (area postrema). Задняя крайняя область (участок ромбовидной ямки, расположенный кзади и латерально от треугольника блуждающего нерва), как и срединное возвышение, относится к числу циркумвентрикулярных органов. Благодаря неполному гематоэнцефалическому барьеру в этой зоне периферические сигналы насыщения имеют возможность непосредственно поступать в ствол мозга. Кроме того, обширные нейрональные связи между стволом и гипоталамическими ядрами обеспечивают альтернативный путь коммуникации циркулирующих сигналов голода и насыщения с гипоталамусом. Нейроанатомическую связь между желудочно-кишечным трактом и мозгом обеспечивает блуждающий нерв, его афферентные волокна передают информацию о состоянии наполнения желудка, уровне гастроинтестинальных гормонов и свободных жирных кислот [4].

Как у животных, так и у человека нейрональные структуры, обеспечивающие гомеостатический контроль энергообмена, взаимодействуют с гораздо более объемными и сложно организованными отделами мозга, вовлеченными в когнитивный и эмоциональный контроль аппетита. В целом данный комплекс не только регулирует внутренний обмен, но и обеспечивает адаптацию метаболических потребностей организма к условиям окружающей среды. Например, именно поэтому голодная мышь-полевка в течение длительного времени не покидает нору, вблизи которой охотится лиса. Вкусная пища как один из видов удовольствия является мощным орексигенным стимулом даже при отсутствии истинного дефицита энергии в организме. Чувство удовольствия обеспечивается рядом структур и медиаторных систем головного мозга, формирующих систему награды (reward system) [5]. У человека церебральная система награды включает несколько отделов неокортекса (орбитофронтальная кора, островковая доля коры, поясная извилина), старую лимбическую кору (гиппокамп, миндалина), полосатое тело (прилежащие ядра, бледный шар), гипоталамус (латеральная и перифорникальная зоны), вентральную тегментальную область. Указанные структуры вовлечены в процессы получения удовольствия от фи-



зиологических стимулов, направленных на выживание вида (прием пищи и жидкости, половое поведение), а также являются нейрональным субстратом патологической склонности к азартным играм и наркотической зависимости.

Как полагают исследователи, у большинства больных ожирение в первую очередь связано с употреблением чрезмерного количества вкусной, т.е. сладкой и/или богатой жирами пищи. В основе подобного поведенческого стереотипа лежит дисбаланс между гомеостатическими (направленными на поддержание постоянства внутренней среды) и гедонистическими (направленными на получение удовольствия, наслаждения) сигналами, регулирующими аппетит [6]. Это объясняет необходимость включения медикаментозной терапии в комплексную схему лечения ожирения.

Коррекция ожирения

Фармакотерапия существенно повышает эффективность немедикаментозных методов лечения: способствует более значимому снижению массы тела, профилактике рецидивов, улучшению метаболических показателей, что в конечном итоге предопределяет увеличение приверженности больных лечению. Патогенетическими средствами для лечения ожирения являются препараты центрального действия, которые воздействуют на основные пути регуляции пищевого поведения и не только обеспечивают эффективное снижение массы тела, но и способствуют выработке правильного пищевого поведения.

Центральное действие оказывают препараты, содержащие сибутрамин. **Сибутрамин** – селективный ингибитор обратного захвата нейромедиаторов – серотонина и норадреналина. Первоначально сибутрамин проходил клинические исследования как антидепрессант. В ходе этих исследований было обнаружено его выраженное анорексигенное действие. Благодаря

центральному действию как на гомеостатический, так и гедонистический контроль аппетита сибутрамин способствует нормализации пищевого поведения и выработке правильных пищевых стереотипов [7]. За счет активации β_2 - и β_3 -адренорецепторов сибутрамин усиливает процессы термогенеза и увеличивает расход энергии в организме [8–10]; рис. 2.

Принципиальным свойством сибутрамина является то, что он способствует более раннему наступлению чувства сытости. Человек избавляется от патологической привычки переедать, результатом чего является постепенное и устойчивое снижение массы тела. Как показали исследования, 87% пациентов в дальнейшем придерживаются пищевого поведения, выработанного в процессе терапии сибутрамином.

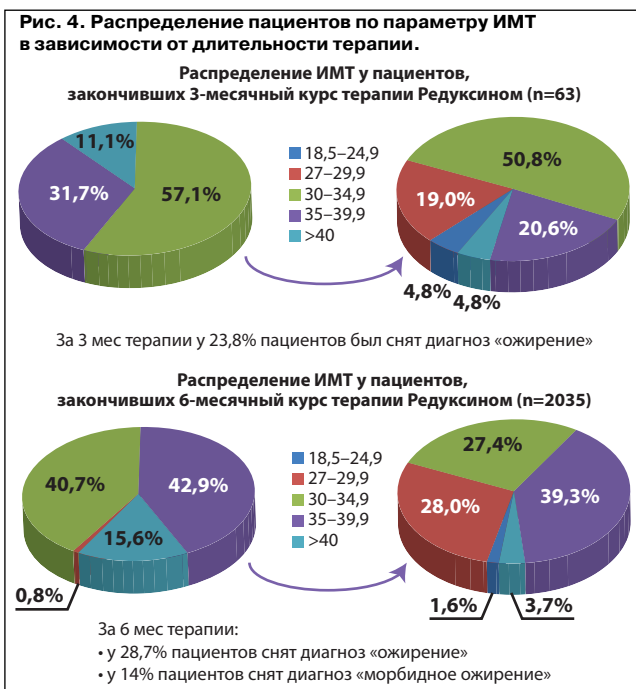
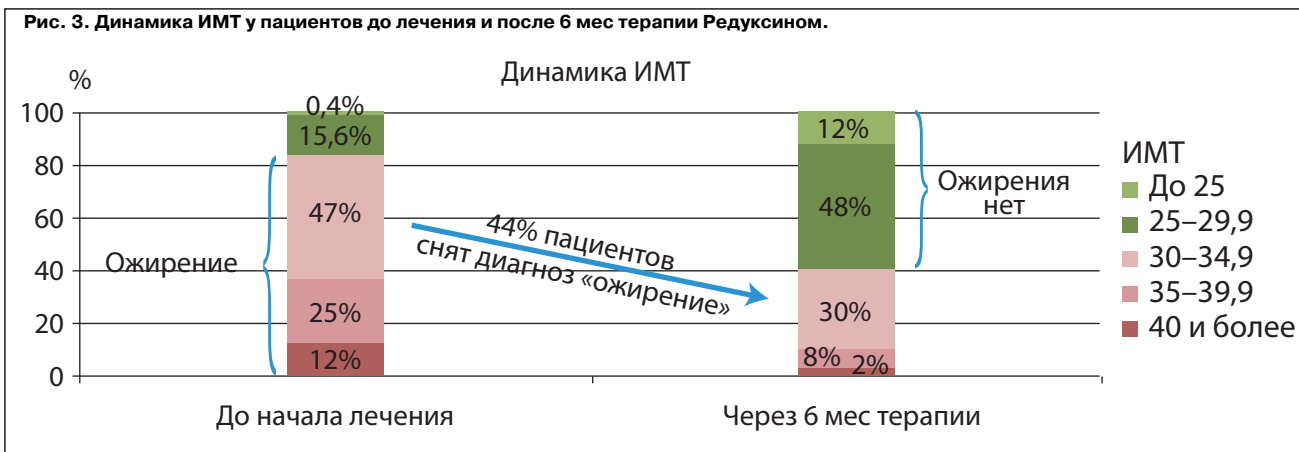
Комбинированный препарат Редуксин® (сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза) обладает самой широкой собственной доказательной базой по эффективности и безопасности среди всех сибутраминсодержащих препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации.

Лечение Редуксином инициируют с начальной дозы 10 мг, принимаемой однократно утром, независимо от приема пищи. В дальнейшем оценивается эффективность проводимой терапии; если не достигнуто снижение массы тела на 2 кг и более в течение первых 4 нед применения, доза Редуксина увеличивается до 15 мг/сут. Рекомендуется в начале 1-го месяца лечения контролировать частоту сердечных сокращений, артериальное давление каждые 2 нед, в дальнейшем 1 раз в 1–3 мес. Анализ существующих данных свидетельствует, что регулярный прием Редуксина в дозе 10–15 мг позволяет легко и эффективно соблюдать рекомендации врача по низкокалорийному питанию.

Редуксин® в наблюдательных исследованиях

В мае 2013 г. были подведены итоги самой крупномасштабной в мировой практике Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы мониторинга безопасности применения препарата Редуксин® для снижения массы тела и сохранения достигнутого уменьшения веса при 6-месячном курсе медикаментозной терапии больных с алиментарным ожирением в рутинной клинической практике «Весна» (национальный координатор программы – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии РМАПО А.С.Аметов) [11, 12]. Программа «Весна» проводилась на всей территории РФ и стала самым крупномасштабным в мире наблюдательным исследованием у пациентов с ожирением и избыточной массой тела. Общее число пациентов, включенных в программу, составило 34 719, в программе приняли участие 1520 врачей разных специальностей: эндокринологи, терапевты, гастроэнтерологи, гинекологи, неврологи и кардиологи. В рамках программы проводился мониторинг (контроль) безопасности 6-месячного применения Редуксина, а также оценивалось влияние 6-месячной терапии Редуксином на состояние здоровья и качество жизни пациентов. Основные результаты: применение препарата Редуксин® позволило у 48% пациентов добиться целевого снижения массы тела на 10–14%, 44% пациентов избавились от диагноза «ожирение», а 11,6% пациентов достигли своей идеальной массы тела (рис. 3).

Показано, что снижение массы тела с помощью Редуксина приводит к улучшению показателей жирового и углеводного обмена (7–15%). Пациенты научились контролировать пищевое поведение, что служит гарантией закрепления полученных результатов и обеспечения стабильности снижения массы тела. *Шестимесячный контроль потребления пищи при приеме Редуксина позволил пациентам выработать правильные привычки питания и снизить калорийность суточного рациона.*



может влиять на возрастание сердечно-сосудистых рисков.

Анализируя динамику антропометрических показателей в группах первых завершивших терапию 2098 пациентов, различавшихся по длительности терапии, необходимо отметить, что пролечившиеся только в течение 3 мес имели изначально более низкую массу тела, меньшие индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии по сравнению с теми, кто прошел полугодовую терапию. В группе 3-месячного лечебного курса преобладали пациенты с ИМТ 30–34,9 (51,7%), тогда как в группе 6-месячного лечебного курса – пациенты с ИМТ 35–39,9 (42,9%). В первой группе динамика снижения ИМТ составила $2,81 \pm 1,0$, т.е. в среднем $7,5 \pm 2,82$ кг, в то время как во второй группе удалось добиться снижения ИМТ на $5,17 \pm 12,22$ ($14,2 \pm 5,81$ кг). При этом у 28,7% пациентов с 6-месячным курсом лечения удалось снять диагноз «ожирение», а 14% пациентов перевести из разряда «морбидное ожирение» в «ожирение 2-й степени» (рис. 4).

Среди пациентов, получавших длительную (более 3 мес) терапию препаратом Редуксин® в дозе 10 мг, у 412 человек из 2035 наблюдался эффект «плато», т.е. остановка в процессе похудения. При этом важно отметить, что у пациентов, не ответивших на терапию Редуксином в течение 3 мес, но продолживших лечение, эффект «плато» проявлялся в 1,7 раза чаще, чем у пациентов, соответствующих критерию ответа на терапию, однако носил временный характер.

Еще одним параметром контроля рисков терапии, который важно оценивать в рамках длительного (4–6 мес) применения Редуксина, является обратный набор массы тела, т.е. ее увеличение на 3 кг от ранее достигнутой сниженной массы тела. Среди пациентов этой группы, ответивших на терапию (по оценке на 3-й месяц лечения), обратный набор массы тела зарегистрирован лишь в 0,34% случаев. Возможной причиной было отсутствие приверженности пациентов терапии и рекомендациям врача.

Таким образом, можно с уверенностью говорить о целесообразности как минимум 6-месячного курса терапии Редуксином для достижения целевого снижения массы тела на 10–14% от исходного и закрепления полученного результата.

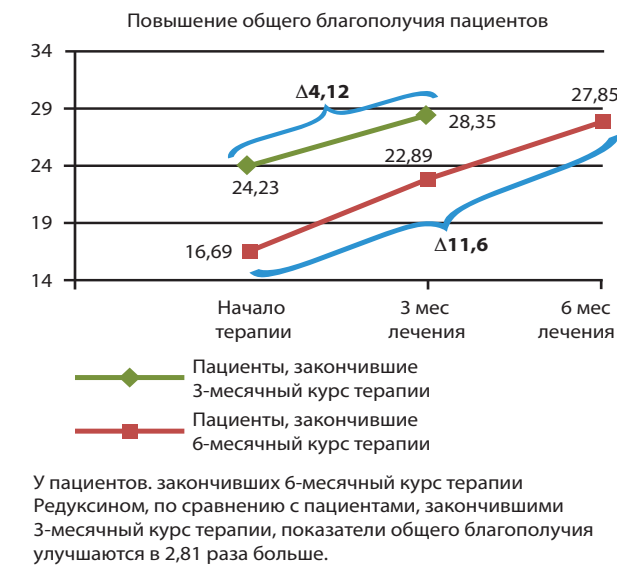
Уменьшение окружности талии после 3 и 6 мес терапии составило $5,85 \pm 3,31$ и $10,35 \pm 6,94$ см соответственно, что может также говорить о пользе более длительной терапии Редуксином для снижения количества висцерального жира и уменьшения факторов риска развития и осложнения сахарного диабета типа 2.

На сегодняшний день очень актуальной остается оценка влияния терапии на качество жизни. В частности, для пациентов с ожирением и сахарным диабетом существует удобный для врача и пациента «Опросник по оценке общего самочувствия и эмоционального благополучия пациентов» (русскоязычная валидиро-

Было отмечено, что систематический контроль состояния пациентов с сердечно-сосудистой патологией позволяет избежать возникновения осложнений и добиться положительной динамики показателей (снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений). В ходе программы «Весна» частота нежелательных лекарственных явлений составила всего 2,8%, что говорит о благоприятном профиле безопасности препарата Редуксин®. Программа «Весна» стала первым серьезным шагом к управлению и профилактике рисков применения лекарственных препаратов для лечения ожирения и избыточной массы тела [11].

В настоящее время под руководством Эндокринологического научного центра проводится еще более масштабная наблюдательная программа «ПримаВера» (национальный координатор программы – президент Российской академии медицинских наук, академик РАН и РАМН, президент Российской ассоциации эндокринологов И.И.Дедов). Данная программа направлена на внедрение в клиническую практику врачей разных специальностей алгоритма мониторинга эффективности и безопасности терапии ожирения. Реализация данного алгоритма позволяет врачу любой специальности правильно отбирать пациентов, которым показано применение препарата, корректировать дозу в зависимости от результатов лечения и его влияния на сердечно-сосудистую систему, позволяет на ранних сроках отслеживать не ответивших на терапию пациентов, у которых дальнейшее применение Редуксина

Рис. 5. Изменение оценки общего самочувствия и эмоционального благополучия за время терапии Редуксином.



ванная версия The Well-Being Questionnaire, 12 – Item – W-BQ12). Опросник W-BQ12 был изначально задуман К.Брэдди в 1982 г. как метод оценки степени депрессивного состояния, беспокойства, а также разных аспектов эмоционального благополучия и предназначался для исследования Всемирной организацией здравоохранения новых схем лечения диабета. Прежде всего он был разработан и использован К.Брэдди как психометрический тест в исследовании, изучающем пациентов с сахарным диабетом типа 2. Впоследствии он был валидирован и для пациентов с ожирением.

В рассматриваемых группах уменьшение массы тела и окружности талии было связано со снижением частоты негативных переживаний (согласно шкале негативного благополучия), с повышением активности пациента, уровня эмоционального благополучия, т.е. в конечном итоге качества жизни в целом. При этом у пациентов, закончивших 6-месячный курс терапии Редуксином, наблюдается более выраженное улучшение показателей благополучия и активности по сравнению с пациентами, закончившими 3-месячный курс терапии (рис. 5).

Все пациенты из группы 6-месячного наблюдения продемонстрировали более низкие стартовые показатели по всем параметрам опросника W-BQ12 по сравнению с пациентами из группы 3-месячного наблюдения. Однако различия в стартовых показателях, а также в наблюдаемой динамике изменений говорят о

необходимости расширения изучаемой популяции, а также более продолжительного периода наблюдения.

Таким образом, на основе данных **Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера»** показано, что **шестимесячный курс терапии Редуксином приводит к достижению целевого снижения веса, закреплению правильных привычек питания и улучшает общее самочувствие и эмоциональное благополучие пациентов.**

Участие в наблюдательной программе «ПримаВера» и постоянный мониторинг терапии позволяют большему числу врачей обрести опыт успешного применения препаратов центрального действия, а также большему числу пациентов действительно эффективно и безопасно снизить массу тела. В Наблюдательную программу «ПримаВера» вовлечены уже более 3 тыс. врачей и 70 тыс. пациентов, как из лечебных учреждений мегаполисов, так и поселковых больниц на территории всей РФ, что позволяет не только собрать уникальные эпидемиологические данные, но и реализовать принципы активного мониторинга эффективности и безопасности применения Редуксина в существующей клинической практике, что необходимо для создания эффективных стратегий лечения ожирения.

Литература

- Begg DP, Woods SC. The endocrinology of food intake. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9 (10): 584–97. doi: 10.1038/nrendo.
- Hirschberg LA. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas* 2012; 71: 248–56.
- Berthoud H-R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: Who's the boss? *Curr Opin Neurobiol* 2011; 21 (6): 888–96.
- Hussain SS, Bloom SR. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. *Int J Obes (Lond)* 2012. doi: 10.1038/ijo.2012.
- Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implication for obesity. *Trends Cogn Sci* 2011; 15 (1): 37–46.
- Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron* 2011; 69 (4): 664–79.
- Бутрова С.А., Берковская М.А., Комишлова К.А. Опыт применения препарата Редуксин® (Сибутрамин) у больных с метаболическим синдромом. *Ожирение и метаболизм*. 2007; 4: 34–9.
- Bray GA. Contemporary diagnosis and management of obesity. *MD* 1998; 657.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия. *Проблемы женского здоровья*. 2008; 3 (4): 23–33.
- Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома. *Cons. Med.* 2006; 8 (5): 54–8.
- Аметов А.С. Отчет о программе ВЕСНА. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией Diabetes mellipidus – Эффективная фармакотерапия. *Эндокринология. Спецвыпуск*. 2013; 7–12.
- Журавлева М.В. Наблюдательные программы в отечественной клинической практике – объективный метод надежного обеспечения безопасности терапии ожирения. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск*. 2013; 12–6.

