

# Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы

Д.Н. Андреев<sup>✉1</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>АО «Ильинская больница», Красногорск, Россия

## Аннотация

В настоящее время глобальная распространенность ожирения среди взрослого населения мира составляет около 650 млн человек, что позволяет рассматривать данное хроническое заболевание обмена веществ как неинфекционную пандемию XXI в. Доказано, что ожирение ассоциировано с целым рядом заболеваний гастроэнтерологического профиля, при этом механизмы этих связей крайне гетерогенны и мультифакториальны. Гипертрофия и гиперплазия адипоцитов при ожирении приводят к изменению профиля продукции адипокинов (снижение адипонектина, повышение лептина), повышению продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, 6, 8, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ), С-реактивного белка, свободных жирных кислот, а также активных форм кислорода (супероксидные радикалы,  $H_2O_2$ ). Все перечисленное индуцирует развитие хронического медленно прогрессирующего воспаления, оксидативного стресса, а также инсулинорезистентности. Помимо этого, пептиды, секретируемые адипоцитами (адипонектин, лептин, несфатин-1 и апелин), способны модулировать моторику желудочно-кишечного тракта, действуя как центрально, так и периферически. Наблюдаемые у пациентов с ожирением качественные и количественные изменения микробиоты кишечника (повышение *Firmicutes* и снижение *Bacteroidetes*) приводят к сокращению продукции короткоцепочечных жирных кислот и росту проницаемости кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов, что ведет к повышенной транслокации бактерий и эндотоксинов в системный кровоток. Многочисленными исследованиями продемонстрирована ассоциация ожирения с заболеваниями пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода, нарушения моторики пищевода), желудка (функциональная диспепсия, рак желудка), желчного пузыря (желчнокаменная болезнь, рак желчного пузыря), поджелудочной железы (острый панкреатит, рак поджелудочной железы), печени (неалкогольная жировая болезнь печени, гепатоцеллюлярная карцинома), кишечника (дивертикулярная болезнь, синдром раздраженного кишечника, колоректальный рак).

**Ключевые слова:** ожирение, избыточная масса тела, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода, желчнокаменная болезнь, острый панкреатит, неалкогольная жировая болезнь печени, гепатоцеллюлярная карцинома, дивертикулярная болезнь, колоректальный рак

**Для цитирования:** Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 954–962. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200983

REVIEW

## Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system

Dmitry N. Andreev<sup>✉1</sup>, Yury A. Kucheryavyy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk, Russia

## Abstract

Currently, the global prevalence of obesity among the world's adult population is about 650 million people, which makes it possible to consider this chronic metabolic disease as a non-infectious pandemic of the 21st century. It has been proven that obesity is associated with several gastroenterological diseases, while the mechanisms of these associations are extremely heterogeneous and multifactorial. Hypertrophy and hyperplasia of adipocytes in obesity lead to a change in the profile of adipokine production (a decrease in adiponectin, an increase in leptin), an increase in the production of pro-inflammatory cytokines (interleukin-1, 6, 8, tumor necrosis factor  $\alpha$ ), C-reactive protein, free fatty acids, as well as active forms of oxygen (superoxide radicals,  $H_2O_2$ ). All the above induces the development of chronic slowly progressive inflammation, oxidative stress, and insulin resistance. In addition, peptides secreted by adipocytes (adiponectin, leptin, nesfatin-1 and apelin) can modulate gastrointestinal motility, acting both centrally and peripherally. The qualitative and quantitative changes in the intestinal microbiota observed in obese patients (increased *Firmicutes* and decreased *Bacteroidetes*) lead to a decrease in the production of short-chain fatty acids and an increase in the intestinal permeability due to disruption of intercellular tight junctions, which leads to increased translocation of bacteria and endotoxins into the systemic circulation. Numerous studies have demonstrated the association of obesity with diseases of the esophagus (gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, esophageal motility disorders), stomach (functional dyspepsia, stomach cancer), gallbladder (cholelithiasis, gallbladder cancer), pancreas (acute pancreatitis, pancreatic cancer), liver (non-alcoholic fatty liver disease, hepatocellular carcinoma), intestine (diverticular disease, irritable bowel syndrome, colorectal cancer).

**Keywords:** obesity, overweight, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, gallstone disease, acute pancreatitis, non-alcoholic fatty liver disease, hepatocellular carcinoma, diverticular disease, colorectal cancer

**For citation:** Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (8): 954–962. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200983

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(495)609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц., зав. гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница». ORCID: 0000-0001-7760-2091

✉ Dmitry N. Andreev. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Yury A. Kucheryavyy. ORCID: 0000-0001-7760-2091

## Введение

Согласно современным представлениям ожирение – это хроническое заболевание обмена веществ, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений, повышающее риск развития различных заболеваний и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания курса лечения [1–3].

Без преувеличения можно сказать, что в настоящее время ожирение приобретает характер неинфекционной пандемии [3, 4]. С 1975 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое [5]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в 2016 г. около 13% лиц в возрасте от 18 лет страдали ожирением (11% мужчин и 15% женщин), что составляет более 650 млн человек. На эпидемиологическом уровне частота ожирения выше в развитых странах Европы, Северной Америки и Океании, тогда как наиболее низкие показатели отмечаются в странах Южной Азии и Африки к югу от Сахары (рис. 1). В Российской Федерации ожирение регистрируется у 23,1% населения, что составляет более 33 млн человек [6]. Важно отметить, что начавшаяся в конце 2019 г. пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 может являться катализатором роста доли лиц с избыточной массой тела и ожирением, что обусловлено повсеместным введением карантинных мер, локдауна, самоизоляции и ассоциированным с этими факторами снижением физической активности населения [7–9].

Повышение индекса массы тела (ИМТ) коррелирует со смертностью в популяции [2, 4, 5]. Согласно крупнейшему метаанализу, обобщившему результаты 97 исследований, ожирение является неблагоприятным прогностическим признаком смертельных исходов (отношение шансов – ОШ 1,18, 95% доверительный интервал – ДИ 1,12–1,25) [10]. В 2017 г. около 8% смертей во всем мире ассоциированы с ожирением. Глобальный средний уровень преждевременной смертности от ожирения составляет 60 случаев на 100 тыс. населения [11].

Ожирение как неотъемлемый компонент метаболического синдрома является актуальной проблемой современной медицины, так как несет в себе мультитаргетные риски различной патологии, что подтверждается многочисленными исследованиями [12–14]. На сегодняшний день доказано, что ожирение ассоциировано с целым рядом заболеваний гастроэнтерологического профиля, при этом механизмы этих связей крайне гетерогенны и мультифакториальны [15–18]. Гипертрофия и гиперплазия адипоцитов при ожирении приводят к изменению профиля продукции адипокинов (снижение адипонектина, повышение лептина), повышению продукции провоспалительных цитокинов [интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , С-реактивного белка, свободных жирных кислот – СЖК, а также активных форм кислорода (супероксидные радикалы,  $H_2O_2$ )] [19–21]. Все перечисленное индуцирует развитие хронического медленно прогрессирующего воспаления, оксидативного стресса, а также инсулинорезистентности (ИР) [20–22]. Помимо этого, пептиды, секретируемые адипоцитами (адипонектин, лептин, несфатин-1 и апелин), способны модулировать моторику желудочно-кишечного тракта, действуя как центрально, так и периферически [23]. Наблюдаемые у пациентов с ожирением качественные и количественные изменения микробиоты кишечника (повышение *Firmicutes* и снижение *Bacteroidetes*) приводят к сокращению продукции коротко-

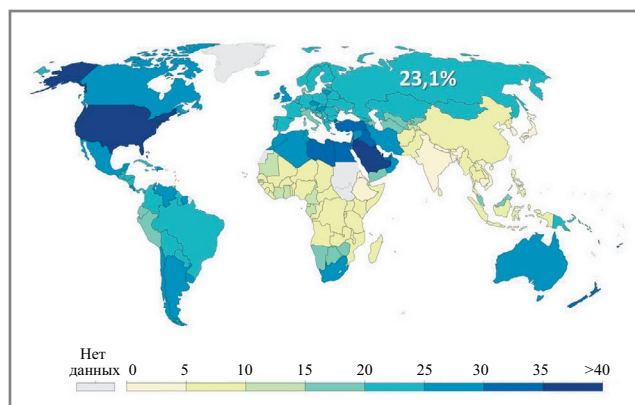


Рис. 1. Распространенность ожирения в мире (%) [6].

Fig. 1. Global prevalence of obesity (%) [6].

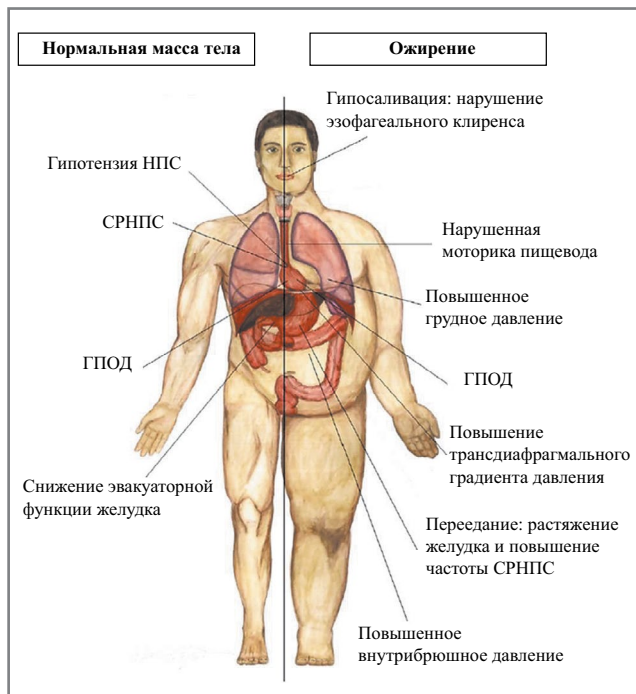
цепочечных жирных кислот и росту проницаемости кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов, что ведет к повышенной транслокации бактерий и эндотоксинов в системный кровоток [17, 24, 25].

## Заболевания пищевода

Избыточная масса тела и ожирение являются доказанными факторами риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ее осложнений, таких как пищевод Баррета (ПБ) и аденокарцинома пищевода (АКП) [3, 15, 17, 26]. Этот тренд неоднократно демонстрировался популяционными данными в разных регионах мира [26–28]. В метаанализе, включившем в себя 9 исследований, продемонстрировано, что достоверными предикторами развития ГЭРБ являлись избыточная масса тела (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,16–1,77) и ожирение (ОШ 1,94, 95% ДИ 1,46–2,57) [29]. В другом метаанализе выявлено существенное повышение риска развития эрозивной формы ГЭРБ у больных с ожирением (ОШ 1,87, 95% ДИ 1,51–2,31) [30]. Последний метаанализ наглядно показал, что самая низкая распространенность ГЭРБ выявлена у лиц с ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup> (6,64%, 95% ДИ 3,40–110,82%), тогда как самая высокая распространенность регистрировалась у лиц с ИМТ ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup> (22,63%, 95% ДИ 17,33–128,41%) [28]. Абдоминальное ожирение, вне зависимости от ИМТ, ассоциировано с повышенным риском ПБ (суммарное ОШ 1,98, 95% ДИ 1,52–2,57) и АКП (суммарное ОШ 2,51, 95% ДИ 1,54–4,06) [30].

Избыточная масса тела и ожирение являются ведущими независимыми факторами риска развития ГЭРБ, повышая внутрибрюшное давление и способствуя развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [3, 26]. Исследования с применением рН-импедансометрии демонстрируют, что частота возникновения кислых и некислых рефлюксов прямо коррелирует с показателем ИМТ [31, 32]. Существует целый спектр патофизиологических изменений, ассоциированных с повышенным риском ГЭРБ у лиц с ожирением, включая гипосаливацию, нарушение моторики пищевода, повышение трансдиафрагмального градиента давления, учащение спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера (рис. 2) [33].

Важно отметить, что абдоминальное ожирение часто ассоциировано с ИР и гиперинсулинемией, которые являются общеизвестными факторами риска различных неоплазий человека [2, 3, 18, 34]. Помимо этого, абдоминальное ожирение тесно связано с изменениями уровня циркулирующих цитокинов и пептидов, ассоциированных с риском развития ПБ и формированием АКП [3, 26, 34–36].



**Рис. 2. Патофизиологические механизмы ГЭРБ у пациентов с ожирением [33].**

*Примечание.* НПС – нижний пищеводный сфинктер, СРНПС – спонтанные расслабления нижнего пищеводного сфинктера, ГПОД – грыжа пищеводного отдела диафрагмы.

**Fig. 2. Pathophysiological mechanisms of gastroesophageal reflux disease in obese patients [33].**

Последний метаанализ S. Xie и соавт. (2020 г.) продемонстрировал, что факторами риска ПБ становятся высокие циркулирующие уровни лептина (ОШ 1,68, 95% ДИ 0,95–2,97) и инсулина (ОШ 1,47, 95% ДИ 1,06–2,00), тогда как факторами риска АКП – высокие уровни С-реактивного белка (ОШ 2,06, 95% ДИ 1,28–3,31), а также ИЛ-6 (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,03–2,19) [36].

Ожирение является фактором риска моторных нарушений пищевода [16, 23]. Время эзофагеального транзита у пациентов с ожирением значительно выше, чем у лиц с нормальной массой тела [16, 26]. В недавнем популяционном исследовании симптомы дисфагии чаще встречались у пациентов с ожирением по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,04–1,43) [37]. В двух других исследованиях аномальные манометрические данные при изучении моторики пищевода регистрировались у 41–50% пациентов с ожирением [38, 39]. Недавний метаанализ G. Wahba и M. Bouin (2020 г.) продемонстрировал, что гиперсократимость пищевода (так называемый пищевод Jaskhammer) значительно чаще выявляется у пациентов с морбидным ожирением (в сравнении с общей популяцией) с частотой 5,18% (95% ДИ 1,76–14,3%) [40].

### Болезни желудка

При ожирении изменяются нейрогуморальная регуляция и моторика желудка, однако остается до конца неясным, являются эти нарушения причиной или следствием ожирения [16]. Сцинтиграфические исследования и однофотонная эмиссионная компьютерная томография демонстрируют, что у пациентов с избыточной массой тела и ожирением достоверно чаще регистрируются увеличение

объема желудка натощак и ускорение эвакуаторной функции органа [41]. В ретроспективном исследовании J. Jung и соавт. (2016 г.) при проведении многофакторного анализа показано, что висцеральное ожирение – независимый фактор риска функциональной диспепсии [42]. В недавнем когортном исследовании R. Tambucci и соавт. (2019 г.), проведенном на педиатрической популяции, продемонстрировано, что избыточная масса тела/ожирение достоверно чаще регистрировались при функциональной диспепсии (23,33% против 6,95%;  $p=0,001$ ) [43]. В единичных исследованиях показана связь ожирения с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка. Так, в исследовании H. Kim и соавт. (2007 г.) независимыми факторами риска эрозивного гастрита и язвенной болезни желудка являлись избыточная масса тела (ОШ 1,31, 95% ДИ 1,22–1,40) и ожирение (ОШ 1,40, 95% ДИ 1,14–1,72) [44].

Ранний метаанализ продемонстрировал, что избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с повышенным риском рака желудка (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,06–1,41) [45]. Эти данные подтверждены в метаанализе, обобщившем результаты 16 исследований, продемонстрировавшем, что ожирение связано с повышенным риском рака желудка (ОШ 1,13, 95% ДИ 1,03–1,24) [46]. Другая метааналитическая работа выявила связь кардиального рака желудка с избыточной массой тела (стандартизованное отношение заболеваемости – СОЗ 1,21) и ожирением (СОЗ 1,82) [47].

### Заболевания желчного пузыря

Желчнокаменная болезнь является ведущей патологией билиарной системы, ассоциированной с избыточной массой тела и ожирением [1, 3, 16, 17, 48]. В развитых странах это заболевание относится к числу наиболее распространенных патологий пищеварительной системы (желчные камни выявляются у 10–15% населения) [2]. Согласно данным метаанализа у лиц, страдающих ожирением, риск развития желчнокаменной болезни составляет 1,43 (95% ДИ 1,04–1,96) у мужчин и 2,32 (95% ДИ 1,17–4,57) у женщин [49]. Частично связь холелитиаза с ожирением объясняется изменением метаболизма холестерина. Продукция холестерина линейно связана с уровнем жира в теле (например, на 1 кг массы жира в день синтезируется примерно 20 мг дополнительного холестерина). Повышение уровня холестерина, экстрагируемого с желчью, увеличивает риск образования холестеринных камней в желчном пузыре [3]. Во время снижения массы тела риск камнеобразования также увеличивается, поскольку выход холестерина из жировой ткани увеличивает его циркуляцию в билиарной системе [16].

Метаанализ W. Tan и соавт. (2015 г.), обобщивший результаты 12 когортных и 8 исследований типа случай–контроль, показал, что риск рака желчного пузыря значительно выше у пациентов с избыточной массой тела (ОШ 1,14, 95% ДИ 1,04–1,25) и ожирением (ОШ 1,56, 95% ДИ 1,41–1,73) в сравнении с лицами, у которых диапазон ИМТ находится в пределах нормы. При этом риск рака желчного пузыря у женщин с ожирением выше, чем у мужчин с этим патологическим состоянием (СОЗ 1,67 против 1,42) [50].

### Заболевания поджелудочной железы

Ожирение – общепризнанный фактор риска острого панкреатита (ОП) и потенциатор его осложнений [2, 3, 16, 17]. В метаанализе продемонстрировано, что у лиц с ожирением отмечается высокий риск развития тяжелого ОП (относительный риск – ОР 2,20, 95% ДИ 1,82–2,66), локальных осложнений (ОР 2,68, 95% ДИ 2,09–3,43), системных осложнений (ОР 2,14, 95% ДИ 1,42–3,21), а также высокий риск госпитальной смер-

ти (ОР 2,59, 95% ДИ 1,66–4,03) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [51]. Последний метаанализ D. Aune и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 10 проспективных исследований, показал, что увеличение ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> ассоциировано с ростом относительного риска ОП на 18% (95% ДИ 1,03–1,35), а увеличение окружности талии на 10 см повышает риск на 36% (95% ДИ 1,29–1,43) [52].

У больных с ожирением преимущественный этиологический фактор развития панкреатита – билиарнозависимый. Однако билиарнозависимый механизм, по всей видимости, не единственный, поскольку у больных с ожирением часто имеются тяжелые нарушения углеводного (сахарный диабет) и жирового обмена (гиперлипидемия) [1, 3, 17]. При этих состояниях включаются самостоятельные патогенетические механизмы поражения поджелудочной железы [3, 53]. Считается, что увеличение жировых отложений в перипанкреатической зоне и забрюшинном пространстве может увеличивать риск некроза перипанкреатической клетчатки, нагноительных осложнений заболевания и летальных исходов [3, 15].

Ряд исследований и метаанализов выявили связь между повышенным ИМТ или абдоминальным ожирением с риском возникновения рака поджелудочной железы [54, 55]. Согласно одному из релевантных метаанализов повышение ИМТ на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> увеличивает риск на 10% (95% ДИ 1,07–1,14), тогда как увеличение окружности талии на каждые 10 см повышает риск на 11% (95% ДИ 1,05–1,18) [55].

### Заболевания печени

В настоящее время ожирение рассматривается как ведущий фактор риска неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [56, 57]. Недавний метаанализ J. Liu и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 116 исследований ( $n=2\ 667\ 052$ ), показал, что глобальная распространенность НАЖБП у взрослых лиц с избыточной массой тела и ожирением составляет 50,7% (95% ДИ 46,9–54,4) [58]. Согласно метаанализу L. Li и соавт. (2016 г.), обобщившему результаты 21 когортного исследования ( $n=381\ 655$ ), ожирение является независимым фактором риска НАЖБП (ОШ 3,53, 95% ДИ 2,48–5,03) [59]. При этом в другой метааналитической работе F. Lu и соавт. (2018 г.) отмечено, что ожирение – фактор риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с НАЖБП (ОШ 3,22, 95% ДИ 2,13–4,87) [60].

Избыточное накопление СЖК в условиях ИР остается основным механизмом формирования стеатоза у пациентов, страдающих НАЖБП [56]. СЖК, являясь высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов, активируют этот процесс и инициируют развитие окислительного стресса. Перекисное окисление липидов приводит к нарушению целостности мембран гепатоцитов и их последующей гибели. СЖК также могут оказывать прямое липотоксическое действие на гепатоциты в условиях недостаточности протективных механизмов, активируя большое количество сигнальных каскадов, приводя к апоптозу гепатоцитов и активации звездчатых клеток Ито, играющих ключевую роль в процессах фиброгенеза [57]. Данные процессы опосредуют формирование стеатогепатита и последующий прогрессирующий паттерн заболевания (рис. 3) [56, 57]. Важную роль в патогенезе НАЖБП на фоне ожирения отводят повышенной проницаемости кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов, что может служить механизмом для транслокации бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию, играющую роль в промоции воспаления [57, 61].

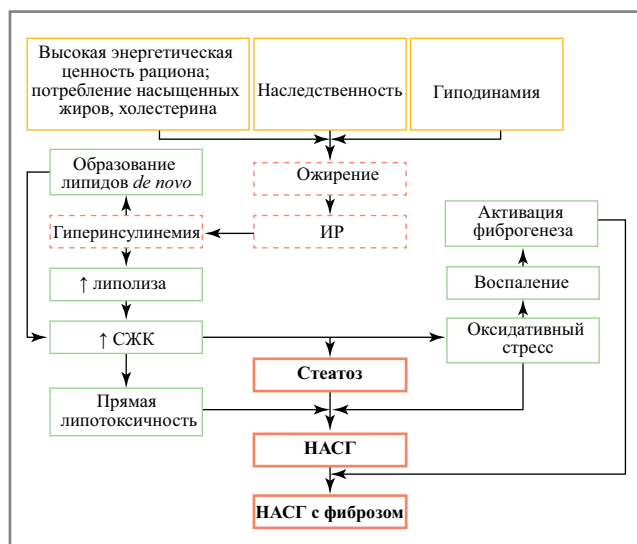


Рис. 3. Концепция патогенеза НАЖБП у лиц с ожирением [56].

Примечание. НАСГ – неалкогольный стеатогепатит.

Fig. 3. The concept of non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis in obese individuals [56].

Ожирение мультиплицирует риск развития терминальных стадий заболеваний печени, включая гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [3, 17, 18]. Ранний метаанализ, обобщивший результаты 11 когортных исследований, показал, что риск ГЦК значительно выше у лиц с избыточной массой тела (ОШ 1,17, 95% ДИ 1,02–1,34) и ожирением (ОШ 1,89, 95% ДИ 1,51–2,36) [62]. В последней метааналитической работе W. Sohn и соавт. (2021 г.), объединившей результаты 28 когортных исследований ( $n=8\ 135\ 906$ ), также выявлена прямая корреляция между ИМТ и риском развития ГЦК: у лиц с ИМТ>25 кг/м<sup>2</sup> (ОШ 1,36, 95% ДИ 1,02–1,81), ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup> (ОШ 1,77, 95% ДИ 1,56–2,01), ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup> (ОШ 3,08, 95% ДИ 1,21–7,86) [63].

### Заболевания кишечника

На эпидемиологическом уровне показано, что ожирение ассоциировано с рядом заболеваний кишечника [3, 16, 17]. Метаанализ D. Aune и соавт. (2017 г.), обобщивший результаты 6 когортных исследований, показал, что повышение ИМТ на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> увеличивает риск развития дивертикулярной болезни на 28% (95% ДИ 1,18–1,40), а также мультиплицирует риск осложненного течения этого заболевания (ОР 1,20, 95% ДИ 1,04–1,40) и дивертикулита (ОР 1,31, 95% ДИ 1,09–1,56) [64]. Недавний метаанализ J. Rahmani и соавт. (2019 г.) продемонстрировал, что ожирение – значимый фактор риска болезни Крона (ОР 1,42, 95% ДИ 1,18–1,71), тогда как для язвенного колита такая ассоциация не выявлена (ОР 0,96, 95% ДИ 0,80–1,14) [65].

Помимо органических заболеваний кишечника у пациентов с ожирением повышен риск формирования функциональных заболеваний этого органа, включая синдром раздраженного кишечника (СРК) [66]. В крупном популяционном исследовании, проведенном в Швеции, симптоматика, характерная для СРК, достоверно чаще регистрировалась у лиц с ожирением (ОШ 1,58, 95% ДИ 1,05, 2,38) [67]. Аналогичные результаты получены в крупном популяционном исследовании, выполненном в Австралии [68]. Исследование R. Sadik и соавт. (2010 г.) продемонстрировало, что тяжесть симптоматики СРК прямо коррелировала с

ИМТ пациентов [69]. В недавнем когортном исследовании R. Tambussi и соавт. (2019 г.), проведенном на педиатрической популяции, показано, что избыточная масса тела/ожирение достоверно чаще выявлялись при СРК (10,67% против 2,60%;  $p=0,024$ ) [43]. Несколько факторов риска являются общими как для ожирения, так и для СРК, включая особенности диеты (большое количество рафинированных углеводов, низкое содержание пищевых волокон), изменение микробиоты кишечника, повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и нарушение моторной активности, что может объяснять данную связь [66, 70, 71].

Несколько систематических обзоров и метаанализов, проведенных к настоящему времени, продемонстрировали значимую связь между ожирением и колоректальным раком (КРР) [3, 17, 18]. Каждое повышение ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> увеличивает риск развития КРР примерно на 18% [72]. Данная ассоциация более выражена у мужчин (ОР, 1,24, 95% ДИ 1,20–1,28), чем у женщин (ОР, 1,09, 95% ДИ 1,04–1,12) [72]. Последний метаанализ D. O'Sullivan и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 20 исследований, показал, что ожирение является независимым предиктором раннего дебюта (до 50 лет) КРР (ОР 1,54, 95% ДИ 1,01–2,35) [73]. Провоспалительные цитокины, по-видимому, играют ключевую роль в канцерогенезе толстой кишки у лиц с ожирением, особенно ИЛ-6, 13 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  [17, 18].

### Принципы лечения ожирения и снижения риска коморбидных патологий пищеварительной системы

Главной целью лечения пациентов с ожирением являются снижение риска развития коморбидной патологии, улучшение качества жизни, а также увеличение ее продолжительности [1, 3, 74]. Для достижения поставленной цели требуется комплексный подход лечебных мероприятий, включающий в себя коррекцию питания, физические нагрузки, а также применение политаргетных препаратов, влияющих на множественные факторы риска ожирения [3].

Первым этапом лечения ожирения является немедикаментозная терапия. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) и Общества бариатрических хирургов (ОБХ) по ведению пациентов с ожирением (2020 г.) изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок – основа лечения ожирения, рекомендуется как первый обязательный и постоянный этап лечения ожирения [74]. Для снижения массы тела рекомендуется гипокалорийная диета (дефицит 500–700 ккал от физиологической потребности с учетом массы тела, возраста и пола), сбалансированная по пищевым ингредиентам [75]. Физическая активность рекомендуется как неотъемлемая часть лечения ожирения и поддержания достигнутой в процессе лечения массы тела [75, 76]. Всем лицам с избыточной массой тела и ожирением показаны регулярные аэробные физические упражнения продолжительностью не менее 150 мин/нед [74].

Если снижение массы тела в 5–10% не достигнуто в течение 3 мес, следующим этапом является та же самая базовая тактика в сочетании с медикаментозной терапией (рис. 4) [74]. Согласно клиническим рекомендациям РАЭ/ОБХ (2020 г.) назначение лекарственных средств для терапии ожирения рекомендовано при ИМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup> или ИМТ $\geq$ 27 кг/м<sup>2</sup> при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний [74]. Оценку эффективности лекарственной терапии ожирения рекомендуется проводить спустя 3 мес после начала лечения. Неэффективным может считаться снижение массы тела менее чем на 5% от ис-



Рис. 4. Алгоритм ведения пациента с экзогенно-конституциональным ожирением (клинические рекомендации РАЭ/ОБХ, 2020) [74].

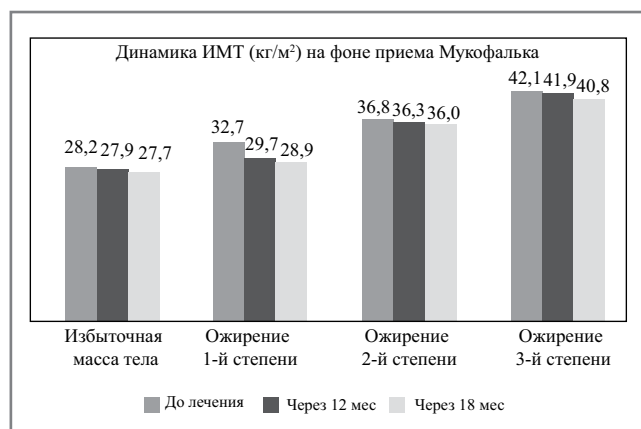
Fig. 4. Algorithm for managing a patient with exogenous constitutional obesity (2020 Russian Association of Endocrinologists/Society for Bariatric Surgeons clinical guidelines) [74].

ходной в течение 3 мес. В настоящее время на территории РФ зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения: орлистат, сибутрамин, лираглутид [74–76]. Хирургическое лечение рекомендуется пациентам с морбидным ожирением в возрасте 18–60 лет при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий при ИМТ $>$ 40 кг/м<sup>2</sup> (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и ИМТ $>$ 35 кг/м<sup>2</sup> и наличии тяжелых заболеваний, на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела [74].

В настоящее время в современной диетологии в рамках терапии избыточной массы тела происходит смещение фокуса от роли соотношения нутриентов пищи и функциональных ингредиентов в сторону цельной диеты и пищевого поведения [3, 77]. В первую очередь акцент делается на удовлетворяющих пациента порциях пищи с меньшим содержанием калорий, но при этом богатой нутриентами. Практически все современные диеты, включая коммерческие, рекомендуют прием большого количества пищевых волокон (20–30 г/сут). Однако важно отметить, что продукты, имеющие высокое содержание пищевых волокон, все равно содержат дополнительные калории за счет других компонентов, что требует углубленного учета калорийности рациона при составлении плана диетотерапии. В этой связи целесообразно применение псиллиума (Мукофальк) как оптимального волокно-пищевое модификатора в программах

**Таблица 1.** Влияние препарата Мукофальк на снижение массы тела у больных с ожирением [78]**Table 1.** The effect of Mucofalk on weight loss in obese patients [78]

	Среднее изменение ИМТ, %	Пациенты с хорошим результатом (↓ ИМТ>10%), %
Пациенты, принимающие Мукофальк (+ базисное лечение)	-9	47
Пациенты, не принимающие Мукофальк (базисное лечение)	-7	13

**Рис. 5.** Снижение массы тела на фоне терапии Мукофальком [79].**Fig. 5.** Weight loss under therapy with Mucofalk [79].

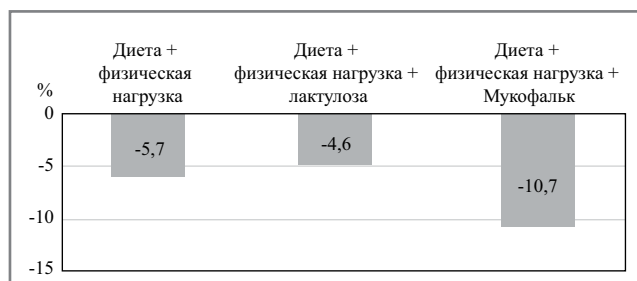
снижения массы тела, так как этот препарат обладает минимальной калорийностью (0,1 ккал/100 г) и на 100% состоит из мягких пищевых волокон. Важно отметить, что псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду. Так, 1 г псиллиума связывает 40 мл воды, а 1 пакетик Мукофалька – 150–200 мл воды [77].

Мукофальк является источником пищевых волокон, уникальным по своему составу, – пищевые волокна Мукофалька состоят из 3 фракций, каждая из которых обеспечивает собственный терапевтический эффект [3, 77]:

- фракция А (30%) – фракция, не ферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем);
- гелеформирующая фракция В (55%) – частично ферментируемая фракция, обеспечивающая образование слизи;
- фракция С (15%) – быстроферментируемая кишечными бактериями фракция, при распаде образуются короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся энергетическим субстратом для нормальной микрофлоры и клеток эпителия кишечника.

При приеме псиллиума перед основными приемами пищи он увеличивает время ее пребывания в желудке, объем пищи и тем самым снижает калорийность питания, необходимого для поддержания пищевого комфорта. Другой механизм действия псиллиума при ожирении – адсорбция части жиров и холестерина из пищи.

По данным ООО «НИИ диетологии и диетотерапии» (Самара), включение в терапию пациентов с ожирением препарата Мукофальк потенцирует эффект снижения избыточной массы тела (табл. 1) [78]. Эти данные подтверждены в работе И.А. Комиссаренко и соавт. (2014 г.), показавшей тенденцию к регрессии ИМТ у пациентов с ожирением, принимающих псиллиум в течение 18 мес. Наиболее значимым, в среднем на 11,6% (с 32,7±1,9 до 28,9±0,087 кг/м²), и статистически достоверным уменьшение ИМТ зафикси-

**Рис. 6.** Относительное снижение массы тела через 6 мес терапии у пациентов с ожирением и функциональными запорами (%) [80].**Fig. 6.** Relative weight loss after 6 months of therapy in obese patients with functional constipation (%) [80].

ровано в группе больных, у которых он изначально составлял 30–34,9 кг/м² (рис. 5) [79].

В нашем собственном исследовании включение псиллиума в дополнение к диете и физическим нагрузкам у больных с ожирением и функциональными запорами приводило к более выраженному снижению массы тела у таких пациентов, тогда как включение в схему терапии препаратов лактулозы не давало подобного дополнительного эффекта (рис. 6) [80].

Важно отметить, что для диетотерапии с включением Мукофалька свойственен эффект снижения уровня холестерина и его атерогенной фракции липопротеинов низкой плотности, если они исходно повышены [3, 77]. Механизм снижения холестерина в сыворотке крови и нормализации липидного и углеводного обмена связан с адсорбцией в кишечнике жиров, желчных кислот и холестерина [80, 81]. При приеме Мукофалька в тонкой кишке гелеформирующая фракция псиллиума связывает желчные кислоты. В результате снижается их реабсорбция и увеличивается их экскреция с калом, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня холестерина в крови [77, 80]. Метаанализ R. Gibb и соавт. (2015 г.) показал, что длительный прием псиллиума оказывает существенное положительное влияние на показатели уровня глюкозы натощак в среднем на 2,06 ммоль/л (-37,0 мг/дл;  $p<0,001$ ) и гликированного гемоглобина почти на 1% [-0,97% (-10,6 ммоль/моль);  $p=0,048$ ] у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Аналогичная тенденция выявлена и у лиц с предиабетом, хотя абсолютное снижение в этом случае было менее выраженным [81]. Последний метаанализ В. Ху и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 77 исследований (n=4535), продемонстрировал, что повышенное потребление неперевариваемых ферментируемых углеводов (пищевых волокон) у лиц с избыточной массой тела и ожирением способствует значительному снижению ИМТ на 0,280 кг/м², массы тела – на 0,501 кг, окружности бедер – на 0,554 см, окружности талии – на 0,649 см, холестерина – на 0,36 ммоль/л и липопротеинов низкой плотности – на 0,385 ммоль/л [82].

Таким образом, препарат Мукофальк оказывает политаргетное действие у пациентов с ожирением и метаболическим

синдромом, приводя к регрессии массы тела, а также реализуя гипополипидемические и гипогликемические свойства. Включение данного препарата в алгоритмы комплексного лечения данной сложной группы больных позволяет снизить риски развития коморбидной патологии и добиться улучшения долгосрочного прогноза. Важно отметить, что Мукофальк сегодня является единственным лекарственным препаратом нерасстворимых пищевых волокон с доказанными плейотропными эффектами среди прочего разнообразия пищевых добавок, не имеющих статуса лекарственного средства в первую оче-

редь из-за отсутствия доказательной базы эффективности и безопасности длительного применения. Данный факт – важнейший инструмент в работе практикующего врача для налаживания конструктивного диалога с пациентом, желающим использовать научно обоснованные стратегии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

#### Список сокращений

АКП – аденокарцинома пищевода  
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДИ – доверительный интервал  
ИЛ – интерлейкин  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
КРР – колоректальный рак  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ОБХ – Общество бариатрических хирургов  
ОП – острый панкреатит  
ОР – относительный риск  
ОШ – отношение шансов  
ПБ – пищевод Баррета  
РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов  
СЖК – свободные жирные кислоты  
СОЗ – стандартизованное отношение заболеваемости  
СРК – синдром раздраженного кишечника

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

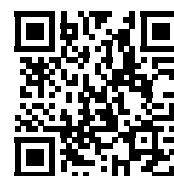
1. Аметов А.С. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Ametov AS. Obesity. A modern view of pathogenesis and therapy. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
2. Kumar RB, Aronne LJ. Obesity. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Ed. by M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 11th ed. USA, Philadelphia, Saunders, 2020.
3. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М., 2016 [Maev IV, Kucheryaviy YuA, Andreev DN. Obesity and Comorbidity: A Guide for Physicians. Moscow, 2016 (in Russian)].
4. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-98. DOI:10.1038/s41574-019-0176-8
5. Haththotuwa RN, Wijeyaratne CN, Senarath Upul. Worldwide epidemic of obesity. *Elsevier.* 2020. DOI:10.1016/B978-0-12-817921-5.00001-1
6. WHO. Obesity and overweight (2021). Available at: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 20.05.2021.
7. Jia P, Zhang L, Yu W, et al. Impact of COVID-19 lockdown on activity patterns and weight status among youths in China: the COVID-19 Impact on Lifestyle Change Survey (COINLICS). *Int J Obes (Lond).* 2021;45(3):695-9. DOI:10.1038/s41366-020-00710-4
8. Katsoulis M, Pasea L, Lai AG, et al. Obesity during the COVID-19 pandemic: both cause of high risk and potential effect of lockdown? A population-based electronic health record study. *Public Health.* 2021;191:41-7. DOI:10.1016/j.puhe.2020.12.003
9. Senthilingam M. COVID-19 has made the obesity epidemic worse, but failed to ignite enough action. *BMJ.* 2021;372:n411. DOI:10.1136/bmj.n411
10. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018.
11. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309(1):71-82. DOI:10.1001/jama.2012.113905
12. Van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health.* 2011;11:101. DOI:10.1186/1471-2458-11-101
13. Klatt J, Spherhake J, Gehl A, Püschel K. Obesity – comorbidities and causes of death. *Arch Kriminol.* 2015;236(1-2):31-42. PMID: 26399120
14. Schienkiewitz A, Mensink GB, Scheidt-Nave C. Comorbidity of overweight and obesity in a nationally representative sample of German adults aged 18-79 years. *BMC Public Health.* 2012;12:658. DOI:10.1186/1471-2458-12-658
15. Acosta A, Camilleri M. Gastrointestinal morbidity in obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1311:42-56. DOI:10.1111/nyas.12385
16. Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology.* 2017;152(7):1656-70. DOI:10.1053/j.gastro.2016.12.052
17. Emerenziani S, Guarino MPL, Asensio TLM, et al. Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease. *Nutrients.* 2019;12(1):111. DOI:10.3390/nu12010111
18. Karczewski J, Begier-Kraśnińska B, Staszewski R, et al. Obesity and the Risk of Gastrointestinal Cancers. *Dig Dis Sci.* 2019;64(10):2740-9. DOI:10.1007/s10620-019-05603-9
19. Kern L, Mittenbühler MJ, Vesting AJ, et al. Obesity-Induced TNF $\alpha$  and IL-6 Signaling. *Missing Link Cancers (Basel).* 2018;11(1):24. DOI:10.3390/cancers11010024
20. Moghbeli M, Khedmatgozar H, Yadegari M, et al. Cytokines and the immune response in obesity-related disorders. *Adv Clin Chem.* 2021;101:135-68. DOI:10.1016/bs.acc.2020.06.004
21. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм.* 2020;17(1):48-55 [Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and Metabolism.* 2020;17(1):48-55 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet9759
22. Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2013;61(2):119-25. DOI:10.1007/s00005-012-0210-1
23. Miron I, Dumitrascu DL. Gastrointestinal motility disorders in obesity. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019;15(4):497-504. DOI:10.4183/aeb.2019.497
24. Tseng CH, Wu CY. The gut microbiome in obesity. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(Suppl. 1):S3-S9. DOI:10.1016/j.jfma.2018.07.009
25. Petraroli M, Castellone E, Patianna V, Esposito S. Gut Microbiota and Obesity in Adults and Children: The State of the Art. *Front Pediatr.* 2021;9:657020. DOI:10.3389/fped.2021.657020
26. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. Diseases of the esophagus. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
27. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труханов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал*

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
28. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. DOI:10.1038/s41598-020-62795-1
29. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199-211. DOI:10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006
30. Singh S, Sharma AN, Murad MH, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11:1399-1412.e7. DOI:10.1016/j.cgh.2013.05.009
31. Hajar N, Castell DO, Ghomrawi H, et al. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI. *Dig Dis Sci*. 2012;57(7):1875-9. DOI:10.1007/s10620-012-2131-6
32. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., и др. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76-83 [Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, et al. the possibilities of pH-impedance and high-resolution manometry in the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2017;89(2):76-83 (in Russian)].
33. Nadaletto BF, Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery*. 2016;159(2):475-86. DOI:10.1016/j.surg.2015.04.034
34. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Щегланова М.П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):4-12 [Mayev IV, Andreyev DN, Kucheryavy YuA, Scheglanova MP. Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):4-12 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-2-4-12
35. Garcia JM, Splenser AE, Kramer J, et al. Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with increased risk of Barrett's esophagus: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):229-238.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2013.07.038
36. Xie SH, Rabbani S, Ness-Jensen E, Lagergren J. Circulating Levels of Inflammatory and Metabolic Biomarkers and Risk of Esophageal Adenocarcinoma and Barrett Esophagus: Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(11):2109-18. DOI:10.1158/1055-9965
37. Eslick GD, Talley NJ. Prevalence and relationship between gastrointestinal symptoms among individuals of different body mass index: A population-based study. *Obes Res Clin Pract*. 2016;10(2):143-50. DOI:10.1016/j.orcp.2015.05.018
38. Koppman JS, Poggi L, Szomstein S, et al. Esophageal motility disorders in the morbidly obese population. *Surg Endosc*. 2007;21(5):761-4. DOI:10.1007/s00464-006-9102-y
39. Côté-Daigneault J, Leclerc P, Joubert J, Bouin M. High prevalence of esophageal dysmotility in asymptomatic obese patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(6):311-4. DOI:10.1155/2014/960520
40. Wahba G, Bouin M. Jackhammer esophagus: A meta-analysis of patient demographics, disease presentation, high-resolution manometry data, and treatment outcomes. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(11):e13870. DOI:10.1111/nmo.13870
41. Acosta A, Camilleri M, Shin A, et al. Quantitative gastrointestinal and psychological traits associated with obesity and response to weight-loss therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(3):537-546.e4. DOI:10.1053/j.gastro.2014.11.020
42. Jung JG, Yang JN, Lee CG, et al. Visceral adiposity is associated with an increased risk of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(3):567-74.
43. Tambucci R, Quitadamo P, Ambrosi M, et al. Association Between Obesity/Overweight and Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(4):517-20. DOI:10.1097/MPG.0000000000002208
44. Kim HJ, Yoo TW, Park DI, et al. Influence of overweight and obesity on upper endoscopic findings. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(4):477-81. DOI:10.1111/j.1440-1746.2006.04494.x
45. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2009;45(16):2867-73. DOI:10.1016/j.ejca.2009.04.019
46. Lin XJ, Wang CP, Liu XD, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(9):783-91. DOI:10.1093/jjco/hyu082
47. Chen Y, Liu L, Wang X, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(8):1395-408. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-13-0042
48. Ditttrick GW, Thompson JS, Campos D, et al. Gallbladder pathology in morbid obesity. *Obes Surg*. 2005;15(2):238-42. DOI:10.1381/0960892053268273
49. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88. DOI:10.1186/1471-2458-9-88
50. Tan W, Gao M, Liu N, et al. Body Mass Index and Risk of Gallbladder Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2015;7(10):8321-34. DOI:10.3390/nu7105387
51. Chen SM, Xiong GS, Wu SM. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *J Dig Dis*. 2012;13(5):244-51. DOI:10.1111/j.1751-2980.2012.00587.x
52. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. High body mass index and central adiposity is associated with increased risk of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(4):1249-1267. DOI:10.1007/s10620-020-06275-6
53. Sharma A, Muddana V, Lamb J, et al. Low serum adiponectin levels are associated with systemic organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2009;38:907-12. DOI:10.1097/MPA.0b013e3181b65bbe
54. de Gonzalez BA, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2003;89(3):519-23. DOI:10.1038/sj.bjc.6601140
55. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23(4):843-52. DOI:10.1093/annonc/mdr398
56. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. М., 2017 [Maev IV, Andreyev DN, Dicheva DT, Kuznetsova EI. Non-alcoholic fatty liver disease. Moscow, 2017 (in Russian)].
57. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012;2:36-9 [Maev IV, Andreyev DN. Non-alcoholic fatty liver disease: mechanisms of development, clinical forms and medication naya correction. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2012;2:36-9 (in Russian)].
58. Liu J, Ayada I, Zhang X, et al. Estimating global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight or obese adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;S1542-3565(21)00208-1. DOI:10.1016/j.cgh.2021.02.030
59. Li L, Liu DW, Yan HY, et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev*. 2016;17(6):510-9. DOI:10.1111/obr.12407
60. Lu FB, Hu ED, Xu LM, et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(5):491-502. DOI:10.1080/17474124.2018.1460202
61. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020;72(3):558-77. DOI:10.1016/j.jhep.2019.10.003
62. Larsson S, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer*. 2007;97(7):1005-8. DOI:10.1038/sj.bjc.6603932
63. Sohn W, Lee HW, Lee S, et al. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(1):157-74. DOI:10.3350/cmh.2020.0176



64. Aune D, Sen A, Leitzmann MF, et al. Body mass index and physical activity and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr*. 2017;56(8):2423-38. DOI:10.1007/s00394-017-1443-x
65. Rahmani J, Kord-Varkaneh H, Hekmatdoost A, et al. Body mass index and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *Obes Rev*. 2019;20(9):1312-20. DOI:10.1111/obr.12875
66. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):4-11 [Andreev DN, Zaborovsky AV, Trukhmanov AS, et al. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):4-11 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11
67. Aro P, Ronkainen J, Talley NJ, et al. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study. *Gut*. 2005;54(10):1377-83. DOI:10.1136/gut.2004.057497
68. Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(4):413-9. DOI:10.1111/j.1365-2982.2004.00530.x
69. Sadik R, Björnsson E, Simrén M. The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool frequency in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(1):102-8. DOI:10.1097/MEG.0b013e32832fd9b
70. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29-34 [Andreev DN. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.8.190539
71. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины. М.: Прима Принт, 2019 [Maev IV, Cheremushkin SV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Irritable bowel syndrome from the standpoint of modern fundamental and clinical medicine. Moscow: Prima Print, 2019 (in Russian)].
72. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*. 2010;11(1):19-30. DOI:10.1111/j.1467-789X.2009.00613.x
73. O'Sullivan DE, Sutherland RL, Town S, et al. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021:S1542-3565(21)00087-2. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.037
74. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Общественная организация «Общество бариатрических хирургов». Ожирение: клинические рекомендации. М., 2020 [Public organization "Russian Association of Endocrinologists", Public organization "Society of Bariatric Surgeons". Obesity: clinical guidelines. Moscow, 2020 (in Russian)].
75. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018;1:53-70 [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults) (in Russian)]. DOI:10.14341/OMET2018153-70
76. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и коморбидные состояния. Современные принципы управления и ожидаемые перспективы. М., 2018 [Demidova TYu, Gritskovich EYu. Obesity and comorbid conditions. Modern management principles and expected prospects. Moscow, 2018 (in Russian)].
77. Андреев Д., Маевская Е., Дичева Д., Кузнецова Е. Диетотерапия как приоритетная тактика лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Врач*. 2017;7:2-6 [Andreev D, Maevskaya E, Dicheva D, Kuznetsova E. Dietotherapy as a priority treatment policy for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Vrach (The Doctor)*. 2017;7:2-6 (in Russian)].
78. Гинзбург М.М. Отчет «Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом». НИИ Диетологии и Диетотерапии. Самара, 2010 [Ginzburg MM. Report "Experience of using the drug Mucofalk in complex therapy in patients with obesity and metabolic syndrome". Research Institute of Dietetics and Nutritional Therapy. Samara, 2010 (in Russian)].
79. Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Гудкова Р.Б., Сильвестрова С.Ю. Эффекты длительного применения псиллиума при лечении больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;3:29-36 [Komissarenko IA, Levchenko SV, Gudkova RB, Sil'vestrova Slu. Effekty dlitel'nogo primeneniia psilliuma pri lechenii bol'nykh s divertikuljarnoi boleznuu tolstoj kishki. *Klinicheskie perspektivy v gastroenterologii, gepatologii*. 2014;3:29-36 (in Russian)].
80. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., и др. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. *Лечащий врач*. 2016;4:117-23 [Maevskaya EA, Maev IV, Kucheryavyy YuA, et al. Evaluation of influence of lactulose or dietary fibers on dynamics of lipid profile indices in patients with functional constipation and non-alcoholic steatohepatitis. *Lechashchii vrach*. 2016;4:117-23 (in Russian)].
81. Gibb RD, McRorie JW Jr, Russell DA, et al. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1604-14. DOI:10.3945/ajcn.115.106989
82. Xu B, Cao J, Fu J, et al. The effects of nondigestible fermentable carbohydrates on adults with overweight or obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2021:nuab018. DOI:10.1093/nutrit/nuab018

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2021



OMNIDOCTOR.RU