

# Пациент с ожирением: фокус на когнитивное здоровье

Профессор Е.В. Екушева<sup>1,2</sup>, к.м.н. Ф.Х. Дзгоева<sup>3</sup>, К.П. Тужиков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Ожирение — это хроническое многофакторное заболевание, которое оказывает негативное влияние на работу практически всех органов и систем организма и способствует возникновению сопутствующих заболеваний и патологических состояний, существенно ухудшающих качество жизни этих пациентов. У большинства пациентов с ожирением и избыточной массой тела отмечаются когнитивные нарушения (КН) разной степени выраженности, вплоть до деменции. Это обуславливает необходимость своевременной диагностики КН еще до развития клинической деменции, поскольку позволяет применять таргетную, патогенетически обоснованную терапию и таким образом замедлять текущий патологический процесс, а в ряде случаев существенно влиять на дальнейшее когнитивное функционирование пациентов. Приведены данные многоцентрового рандомизированного клинического исследования препарата БРЕЙНМАКС® с участием пациентов молодого и среднего возраста. Его применение приводило к существенному улучшению показателей когнитивной деятельности (концентрация и поддержание внимания, рабочая память, объем и скорость переключения внимания, скорость обработки информации и исполнительные функции), снижению выраженности астенических проявлений и повышению качества жизни, при этом существенно лучший эффект отмечался после двух курсов исследуемого препарата. Полученные данные позволяют рекомендовать применение препарата БРЕЙНМАКС® для лечения КН у пациентов с ожирением и избыточной массой тела, что позволит снизить выраженность имеющихся у них КН и улучшить качество жизни.

**Ключевые слова:** ожирение, избыточная масса тела, когнитивные нарушения, недементные нарушения, терапия когнитивных нарушений.

**Для цитирования:** Екушева Е.В., Дзгоева Ф.Х., Тужиков К.П. Пациент с ожирением: фокус на когнитивное здоровье. РМЖ. 2023;3:21–24.

## ABSTRACT

**Obese patient: focus on cognitive health**

E.V. Ekusheva<sup>1,2</sup>, F.Kh. Dzgoeva<sup>3</sup>, K.P. Tuzhikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Academy of Postgraduate Education under Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow

<sup>2</sup>Belgorod State University, Belgorod

<sup>3</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow

Obesity is a chronic multifactorial disease that has a negative impact on almost all organs and systems in the body and contributes to the occurrence of concomitant diseases and pathological conditions that significantly worsen the life quality of these patients. The majority of obese and overweight patients have cognitive impairments (CI) of varying severity up to dementia, which necessitates their timely diagnosis even before the development of clinical dementia. That is because it allows the use of targeted, pathogenetically based therapy which slows down the current pathological process, and in some cases significantly affects the further cognitive functioning of patients. The article presents the data of a multicenter randomized clinical trial on BRAINMAX® with the inclusion of young and middle-aged patients, the use of which led to a significant improvement in cognitive performance (concentration and vigilance, working memory, volume and speed of attention switch, information processing speed and executive functions), a decrease in the severity of asthenic manifestations and an improvement in the life quality, while a better effect was observed after 2 courses of the studied preparation. The data obtained allowed to recommend the use of BRAINMAX® for the treatment of CI in obese and overweight patients to reduce the severity of existing CIs and improve their life quality.

**Keywords:** obesity, overweight, cognitive impairment, non-dementia disorders, therapy of cognitive impairment.

**For citation:** Ekusheva E.V., Dzgoeva F.Kh., Tuzhikov K.P. Obese patient: focus on cognitive health. RMJ. 2023;3:21–24.

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — это хроническое многофакторное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, на развитие которого оказывают влияние различные генетические, физиологические, психологические, социальные, культуральные факторы [1–6]. Данное патологическое состояние в последние годы приняло масштаб глобальной эпидемии, размеры которой не-

уклонно увеличиваются, затрагивая в настоящее время более 2 млрд человек во всем мире [6]. Ожирение оказывает негативное влияние на работу практически всех органов и систем организма, способствуя возникновению дополнительных сопутствующих заболеваний и патологических процессов, существенно ухудшающих качество жизни этих пациентов. Ожирение является основным фактором риска развития большого числа хронических болезней и па-

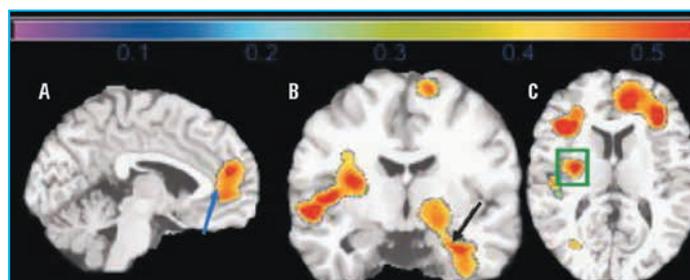
тологических состояний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), неалкогольную жировую болезнь печени, злокачественные новообразования и многие другие [6]. В частности, показано, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м<sup>2</sup> выше 25 кг/м<sup>2</sup> повышает показатели общей смертности на 29%, смертности от ССЗ — на 41%, смертности в связи с СД2 — на 216% [7].

## ОЖИРЕНИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Известно, что ожирение является значимым коморбидным фактором развития цереброваскулярной патологии и поражения нейрональных систем головного мозга, характеризующихся в первую очередь когнитивными нарушениями (КН) разной степени выраженности, вплоть до деменции [8–12]. Когнитивные функции являются одними из наиболее сложных функций головного мозга, с помощью которых осуществляется взаимосвязь человека с окружающим миром (восприятие, мышление, внимание, речь, память и двигательные навыки). У 95% пациентов с ожирением и избыточной массой тела отмечается снижение концентрации внимания, скорости обработки информации, уменьшение объема оперативной и кратковременной памяти, нарушение процессов устойчивости и быстрого переключения внимания, а также исполнительного контроля [8, 9, 13]. Наблюдается достоверная положительная корреляция между большим показателем индекса соотношения объема талии/бедер и выраженностью КН, нежели показателем ИМТ, причем при снижении массы тела обследуемых отмечается улучшение когнитивного функционирования [13].

Согласно данным метаанализа 16 исследований [12], из которых 15 были проспективными (с периодом наблюдения от 3,2 года до 36 лет), с участием 71 529 пациентов с разными видами деменции (болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая и другие варианты деменции) была продемонстрирована положительная взаимосвязь между показателем ИМТ в среднем и пожилom возрасте и последующим развитием выраженных КН. У людей среднего возраста с избыточной массой тела объединенный относительный риск (ОР) развития БА, сосудистой и любой другой деменции по сравнению с людьми с нормальным ИМТ составил 1,35 (95% доверительный интервал (ДИ) от 1,19 до 1,54), 1,33 (95% ДИ от 1,02 до 1,75) и 1,26 (95% ДИ от 1,10 до 1,44) соответственно, а у исследуемых среднего возраста с ожирением совокупный ОР развития БА и любой деменции по сравнению с лицами с нормальным ИМТ составил 2,04 (95% ДИ от 1,59 до 2,62) и 1,64 (95% ДИ от 1,34 до 2,00) соответственно [12]. Аналогичные данные были получены в метаанализе [11] 21 исследования, где было продемонстрировано, что при наличии ожирения до 65 лет наблюдается положительная корреляция с возникновением БА и других вариантов деменции в старшем возрасте с ОР 1,41 (95% ДИ от 1,20 до 1,66).

Гормонально активная жировая ткань продуцирует целый ряд провоспалительных факторов, что приводит к развитию многоуровневых патофизиологических изменений, в том числе системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и других процессов [14], и к возникновению патологических реорганизаций в разных церебральных областях — процессам дезадаптивной нейропластичности. Циркулирующие цитокины, свободные жирные кислоты



**Рис. 1.** Уменьшение объема серого и белого вещества в лобных отделах, передней поясной извилине (А — синяя стрелка), гиппокампе (В — черная стрелка) и базальных ганглиях (С — зеленая рамка) у пациентов с ожирением по данным ДТ МРТ [15]

и иммунные клетки способствуют пролиферации микроглии и другим патологическим реакциям в области гипоталамуса и миндалин, что приводит к КН. С помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ МРТ) у пациентов с ожирением продемонстрировано уменьшение объема серого и белого вещества в лобных отделах, передней поясной извилине, гиппокампе и базальных ганглиях (рис. 1), наличие глиоза, наиболее выраженного в области гиппокампа [15]. Поражение гипоталамуса, верифицированное с помощью ДТ МРТ головного мозга, ассоциировалось с повышением уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка и фибриногена) и ухудшением когнитивной деятельности [15]. Следует обратить внимание на то, что даже при избыточной массе тела наблюдаются атрофические процессы в лобных, височных и подкорковых областях [15].

Системное воспаление (микроглиальная инфильтрация и пролиферация; активация транскрипционного фактора NF-κB; повышенная экспрессия провоспалительных медиаторов и цитокинов и другие патологические процессы) приводит к долгосрочным изменениям в синаптической передаче, ремоделированию синапсов, нарушению нейрогенеза и апоптозу [16, 17], в том числе в многоуровневых церебральных системах, реализующих когнитивные функции (рис. 2), в частности в дорсомедиальном и дорсолатеральном отделах префронтальной коры, ответственных за различные аспекты интеллектуальной деятельности — когнитивный контроль, принятие решений, исполнительный контроль и социальное взаимодействие [18]. Нарушение регуляции процессов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с избыточным образованием глюкокортикоидов может приводить к повышенной продукции глутамата, Са и активных форм кислорода, способствуя возникновению глутаматергической эксайтотоксичности, оксидативному стрессу и в итоге к снижению плотности и апоптозу нейронов гиппокампа [16, 17].

В развитии КН у больных с ожирением также играют роль такие факторы, как гиперлептинемия, гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, нарушение толерантности к углеводам, генетический полиморфизм и нарушение функциональной активности эндоканнабиноидной системы [8, 9, 16].

## ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ КН ПРИ ОЖИРЕНИИ

Когнитивные нарушения разной степени выраженности часто наблюдаются у пациентов с ожирением. Этим обусловлена необходимость своевременной диагностики

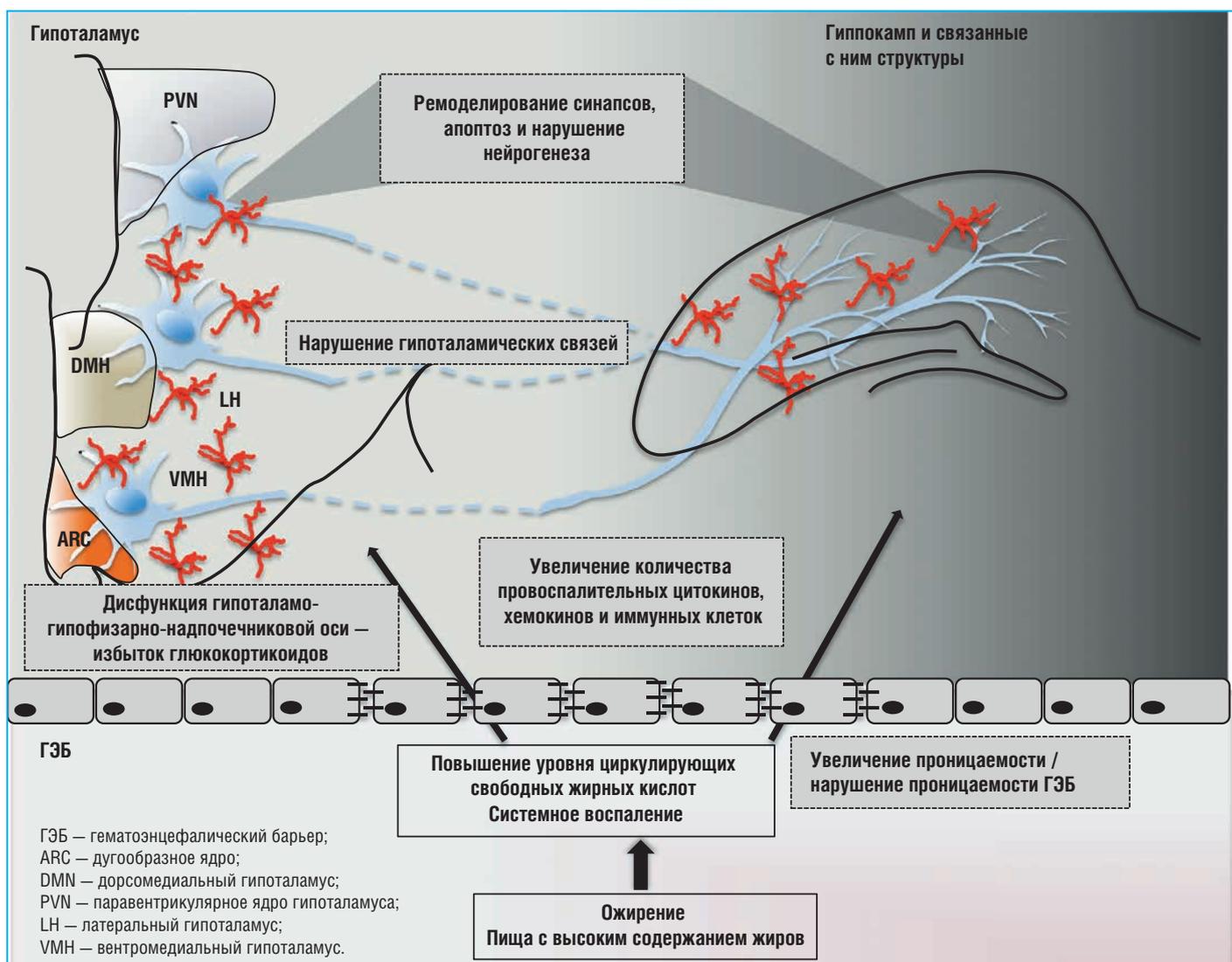


Рис. 2. Предполагаемые механизмы развития КН у пациентов с ожирением [16]

КН — еще до развития клинической деменции, что позволяет применять таргетную, патогенетически обоснованную терапию и таким образом замедлять текущий патологический процесс, а в ряде случаев существенно влиять на дальнейшее когнитивное функционирование пациентов [19]. При адекватной, патогенетически обоснованной терапии, последовательном лечении основного заболевания, коррекции имеющихся сосудистых факторов риска наблюдается стабильное состояние когнитивного статуса, а также регресс имеющегося дефицита. С этой целью рекомендуются регулярные физические нагрузки, поддержание умственной и социальной активности, сон оптимальной продолжительности и осуществляется контроль имеющихся факторов риска развития ССЗ и цереброваскулярной патологии, применяются лекарственные средства с широким спектром фармакологического воздействия, обладающие полимодальным влиянием на многие патологические процессы в нейрональных системах головного мозга [19, 20].

Среди комплексных сбалансированных препаратов с полимодальным действием можно выделить новое лекарственное средство из группы нейропротекторов и антиоксидантов — БРЕЙНМАКС® (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), представляющее собой оригинальное сочетание янтарнокислого комплекса с триметилгидразином

[20]. Они связаны между собой водородными связями и электростатическим межмолекулярным взаимодействием, что обеспечивает лучшее связывание с рецепторами клеток-мишеней и более выраженное фармакокинетическое и фармакодинамическое действие. Данные, полученные в исследованиях [20–22], убедительно продемонстрировали, что БРЕЙНМАКС® обеспечивает выраженный клинический эффект, реализуемый на сосудистом, метаболическом и нейрональном уровнях. В частности, наблюдается стабилизация уровня эндогенных антиоксидантов, нормализация митохондриальной функции и энергообмена в клетке, активация рецепторов ацетилхолина, улучшение синаптической передачи и активации процессов адаптивной нейропластичности [20, 21].

В многоцентровом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании [20] с участием 60 пациентов молодого и среднего возраста с недементными КН было убедительно показано, что применение препарата БРЕЙНМАКС® приводило к существенному улучшению показателей когнитивного функционирования. Исследование продолжалось 40 дней, на протяжении которых оценивалось состояние пациентов и наличие нежелательных явлений (в 1-й день (визит 1), через 15 дней (визит 2) и через 40 дней (визит 3) в сравнении с фоновыми показателями об-

щепринятых и широко используемых шкал и тестов (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), тест Шульте, тест замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST)). Также через 1 и 2 мес. после завершения исследования проводился телефонный опрос всех участников на предмет удовлетворенности терапией и сохранения эффекта препарата.

После соответствия критериям включения все участники были рандомизированы на 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу. Пациенты 1-й группы принимали препарат БРЕЙНМАКС® по 1 капсуле 2 р/сут в течение 2 нед. и после 10-дневного перерыва повторяли курс на протяжении 2 нед. Пациенты 2-й группы принимали исследуемый препарат только 2 нед. в дозе 2 капсулы в сутки. Большая часть исследуемых с КН относилась к возрастной группе 30–39 лет, более половины имели сопутствующую патологию, при этом ожирение и избыточная масса тела наблюдались в 35% случаев, и все перенесли COVID-19, в связи с чем пятая часть пациентов была госпитализирована.

Отдельный субанализ пациентов с ожирением и избыточной массой тела в зависимости от длительности приема препарата БРЕЙНМАКС® обнаружил лучшие показатели при более длительной терапии. В частности, согласно результатам теста Шульте к 40-му дню (визит 3) у исследуемых 1-й группы в отличие от 2-й группы наблюдалось статистически значимое улучшение и нормализация показателей концентрации и скорости переключения внимания ( $30,01 \pm 1,8$  и  $41,0 \pm 2,3$  соответственно,  $p < 0,0001$ ). Аналогичные данные были получены при выполнении теста DDST: после 2-го курса терапии препаратом БРЕЙНМАКС® у пациентов 1-й группы в отличие от пациентов 2-й группы отмечалось статистически значимое улучшение показателей концентрации внимания, рабочей памяти и скорости обработки информации ( $64,8 \pm 3,7$  и  $47,9 \pm 4,2$  балла соответственно,  $p < 0,0001$ ), что по сравнению с исходными данными составляет трехкратное статистически значимое увеличение продуктивности при выполнении теста DDST. Следует отметить, что после 1-го курса терапии в обеих группах наблюдалось сопоставимое улучшение показателей при выполнении тестов Шульте и DDST.

Схожие достоверно лучшие результаты после окончания терапии (визит 3) были получены у пациентов 1-й группы по шкалам MFI-20 и SF-36 в виде статистически значимого улучшения физического и психического функционирования и качества жизни. Важно заметить, что через 1 мес. после завершения терапии подавляющее большинство 1-й группы оценило удовлетворенность терапией и хороший и отличный эффект препарата БРЕЙНМАКС® (80% по сравнению с 54,5% во 2-й группе). Кроме того, спустя 1 и 2 мес. после окончания терапии подавляющее большинство пациентов (90 и 80% в 1-й группе и 72,7 и 63,6% во 2-й группе соответственно) отмечали отсутствие или редкое возникновение ранее отмечаемых КН, однако несомненно лучший результат продемонстрировали представители 1-й группы, получавшие более длительную терапию препаратом БРЕЙНМАКС®.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования позволяют рекомендовать широкое применение препарата БРЕЙНМАКС® в клинической практике для лечения КН

у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, поскольку его использование показало существенную клиническую эффективность, хорошую переносимость и безопасность в коррекции имеющихся когнитивных расстройств, а также приводило к улучшению общего самочувствия. Это отражает накопительный эффект действующих веществ данного лекарственного средства и делает более длительное применение препарата БРЕЙНМАКС® патогенетически оправданным и целесообразным у этой категории пациентов. ▲

## Литература

- Terruzzi I., Senesi P., Fermo I. et al. Are genetic variants of the methyl group metabolism enzymes risk factors predisposing to obesity? *J Endocrinol Invest.* 2007;30(9):747–753. DOI: 10.1007/BF03350812.
- Brehm B., Gates D., Singler M. et al. Prevalence of obesity and cardiovascular risk factors among manufacturing company employees in Kentucky. *AAOHN J.* 2007;55(10):397–406. DOI: 10.1177/216507990705501002.
- Lopez R.P. Neighborhood risk factors for obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(8):2111–2119. DOI: 10.1038/oby.2007.251.
- Davis C., Curtis C., Tweed S., Patte K. Psychological factors associated with ratings of portion size: relevance to the risk profile for obesity. *Eat Behav.* 2007;8(2):170–176. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2006.04.002.
- Haines J., Neumark-Sztainer D. Prevention of obesity and eating disorders: a consideration of shared risk factors. *Health Educ Res.* 2006;21(6):770–782. DOI: 10.1093/her/cyl094.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5–99. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A. et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism.* 2021;18(1):5–99 (in Russ.). DOI: 10.14341/omel12714.
- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G., Lewington S. et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083–1096. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- Leigh S.J., Morris M.J. Diet, inflammation and the gut microbiome: Mechanisms for obesity-associated cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(6):165767. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165767.
- Dye L., Boyle N.B., Champ C., Lawton C. The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc Nutr Soc.* 2017;76(4):443–454. DOI: 10.1017/S0029665117002014.
- Yaffe K., Weston A.L., Blackwell T., Krueger K.A. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Arch Neurol.* 2009;66(3):324–328. DOI: 10.1001/archneurol.2008.566.
- Pedditzi E., Peters R., Beckett N. et al. The risk of overweight/ obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing.* 2016;45(1):14–21. DOI: 10.1093/ageing/afv151.
- Anstey K.J., Cherbuin N., Budge M. et al. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews.* 2011;12(5):426–437. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x.
- Hartanto A., Yong J.C., Toh W.X. et al. Bidirectional Associations between Obesity and Cognitive Function in Midlife Adults: A Longitudinal Study. *Nutrients.* 2019;11(10):2343. DOI: 10.3390/nu11102343.
- Kunz H.E., Hart C.R., Gries K.J. et al. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;321(1):E105–E121. DOI: 10.1152/ajpendo.00070.2021.
- Raji C.A., Ho A.J., Parikshak N.N. et al. Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp.* 2010;31(3):353–364. DOI: 10.1002/hbm.20870.
- Miller A.A., Spencer S.J. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav Immun.* 2014;42:10–21. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.04.001.
- Екушева Е.В. Сенсомоторная интеграция при поражении центральной нервной системы: клинические и патогенетические аспекты: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016. [Yekusheva Ye.V. Sensorimotor integration in lesions of the central nervous system: clinical and pathogenetic aspects: thesis. M., 2016 (in Russ.).]
- Lowe C.J., Reichelt A.C., Hall P.A. The Prefrontal Cortex and Obesity: A Health Neuroscience Perspective. *Trends Cogn Sci.* 2019;23(4):349–361. DOI: 10.1016/j.tics.2019.01.005.
- Екушева Е.В. Когнитивные нарушения — актуальная междисциплинарная проблема. РМЖ. 2018;12(1):32–37. [Yekusheva E.V. Cognitive impairment — relevant interdisciplinary problem. *RMJ.* 2018;12(1):32–37 (in Russ.).]
- Екушева Е.В., Войтенков В.Б. Оценка клинической эффективности и безопасности препарата Брейнмакс в терапии пациентов с недементными когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(2):83–89. [Yekusheva E.V., Voitenkov V.B. Assessment of the safety and clinical efficacy of the Brainmax in therapy of non-demented patients with a mild cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(2):83–89 (in Russ.). DOI: 10.17116/inevro202312302183.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>