

## ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ОЖИРЕНИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНЫМ НАЗНАЧЕНИЕМ БОТУЛОТОКСИНА

Садыков Р.Р., Рахмонов Н.Ч.

## ОҒИР СЕМИЗЛИКНИ МЕЪДАГА БОТУЛОТОКСИН ЮБОРИШ ОРҚАЛИ ДАВОЛАШ

Садыков Р.Р., Рахмонов Н.Ч.

## TREATMENT OF SEVERE OBESITY BY INTRAGASTRIC ADMINISTRATION OF BOTULINUM TOXIN

Sadykov R.R., Rakhmonov N.Ch.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** меъда перистальтикасига таъсир этувчи ботулотоксин юбориб, натижасида семизликни даволашга эришиш. **Материал ва усуллар:** 1-сонли шаҳар шифохонаси, жарроҳлик бўлимига тана оғирлиги ( $116.1 \pm 4.89$ ), тана вазни  $43.6 \pm 1.09$  кг/м<sup>2</sup> гача бўлган 24 та бемор муружасат қилди. Меъдага ботулотоксин (200 IU ВТХ) киритилиш учун Олимпус фирмаси аппаратидан фойдаланилди. Идентик назорат гуруҳлари учун плацебодан фойдаланилди. **Натижа:** даволаш таҳлили натижасида шу нарса аниқландики, 8 ҳафта давомида асосий гуруҳга назорат гуруҳига, нисбатан тана вазнининг камайиши ( $11 \pm 1.09$  и  $5.7 \pm 1.1$  кг), ИМТ ( $4 \pm 0.36$  га  $2 \pm 0.58$  кг/м<sup>2</sup>) назорат гуруҳига қараганда кўпроқ эди. ва тўқлик хисси визуал масштабда ( $7.63 \pm 0.38$  га  $4.72 \pm 0.44$ ,  $P < 0.001$ ) юқори эканлиги кузатилди. Препарат қабул қилиш билан боғлиқ ножўя таъсир кузатилмади. **Хулоса:** меъдага ВТХ киритиш семизлик билан бўлган беморларга самарали таъсир кўрсатди.

**Калит сўзлар:** ботулотоксин А, меъда секрецияси, тана вазнини йўқотиш, парҳез.

**Objective:** To evaluate the effect of intragastric administration of botulinum toxin on gastric motility. **Materials and Methods:** 24 patients with obesity (body weight  $116.1 \pm 4.89$  kg), body mass index  $43.6 \pm 1.09$  kg/m<sup>2</sup> entered the department of surgery on the basis of the 1st city hospital. For the introduction of botulinum toxin (200 IU ВТХ), Olympus apparatus was used. The control group consisted of patients without treatment (placebo). **Results:** It was found that during 8 weeks of examination in the patients of main group, weight loss ( $11 \pm 1.09$  and  $5.7 \pm 1.1$  kg, respectively), a decrease in BMI ( $4 \pm 0.36$  and  $2 \pm 0.58$  kg/m<sup>2</sup>) were larger than in the control group. No side effects were observed at the time and after the administration of the drug. **Conclusions:** Intragastric administration of botulinum toxin was effective in reducing dietary intake, which led to decrease in body weight in obese patients.

**Key words:** botulinum toxin A, gastric secretion, diet, weight loss.

Сростом сферы услуг в современном обществе лечение ожирения приобретает особую актуальность. В США ожирением страдают более 30% населения, в Италии ожирение встречается более чем у 10% жителей [1,2]. Анализ социальных, психологических поведенческих факторов выявил прямую корреляционную связь ожирения с гиподинамией ожирение [3]. Парадоксальным является и тот факт, что, несмотря на углубленные исследования в сфере фармакологического лечения ожирения [4,9,15], количество препаратов для его лечения за прошедшие 10 лет уменьшилось, поскольку распространенность ожирения увеличилось [5,11].

Целевой орган фармакологического лечения – центральная нервная система. Однако только в последние годы исследования сосредоточились на желудочно-кишечном тракте с развитием ингибиторов 6 липазы. Так, бариатрическая хирургия направлена на желудочно-кишечный тракт с рестриктивными или механизмами мальабсорбции, действующими через сокращение желудочного резервуара или питательного транспорта через кишечный тракт [6-8]. Ботулотоксин (ВТХ) длительное время использовался в косметологии и неврологии для функциональной денервации мышц [10,13]. Мы постулировали, что назначение ВТХ страдающим ожирением пациентам могло бы уменьшить желудочную секрецию и облегчить следование диетическим назначениям.

### Цель исследования

Оценка эффективности внутривнутрижелудочного введения ботулотоксина, который влияет на перистальтику желудка, что может быть полезным для лечения ожирения.

### Материал и методы

Клинические исследования проведены на базе 1-й городской больницы, на кафедре хирургии 6-7 курса в 2016-

2017 гг. Все пациенты с ожирением прошли стандартное обследование: ОАК, коагулограмма, ЭКГ, консультация эндокринолога. За основу взят международный протокол обследования больных с ожирением. Клиническую группу составили 20 пациентов с ожирением в возрасте от 18 и 65 лет с индексом массы тела (ВМТ)  $>35$  кг/м<sup>2</sup>. Критериями исключения из исследования служили онкологические заболевания в анамнезе, операции на ЖКТ, беременность (в том числе и планируемая). Противопоказанием считалось также лечение против ожирения, проведенное менее чем за 3 месяца до настоящего исследования. Контрольную группу составили 20 пациентов, не получавших лечение.

Всех пациентов предварительно консультировал врач-диетолог с целью оценки пищевого рациона и исключения тяжелой пищи. В течение 1-й недели пациенты заканчивали диетическую подготовку для количественной оценки пропорций жиров, белков и углеводов. Всем пациентам проводилась неврологическая оценка для исключения неврологических и нервно-мышечных заболеваний. Психологический анамнез проводился по международному протоколу для исключения психических заболеваний (включая психотические нарушения, текущее настроение и тревожные расстройства, булимию, алкоголь или токсикоманию или зависимость) или тяжелое расстройство пищевого поведения, как условий, уменьшающих способность соблюдать предписанную диету.

Для введения ВТХ в солевом растворе (0,5 мл) использовали иглу Endoflex толщиной 2,3 мм, длиной 230 см. Суммарная доза – 200 IU. Время, затрачиваемое на процедуру, составляло 10 минут. Во время процедуры побочных эффектов не было. Все пациенты оставались под наблюдением в течение 1-го часа после окончания процедуры. После проведения эндоскопии рекомендовалась жидкая

диета максимально 1200 килокалорий (белки 15%, липиды 33%, углеводы 52%), которая начиналась немедленно после эндоскопической процедуры. Диета была основана на личном выборе между несколькими компонентами рынка, с еженедельным балансом между ежедневной едой. Пациенты были проинструктированы о необходимости соблюдения диеты в течение 8 недель.

Оценка насыщения: пациентов попросили описать их насыщение после стандартного обеда, предписанного в течение дня перед посещением, с помощью графической рейтинговой шкалы, которая объединила словесное описание в 0-100-миллиметровом масштабе: 0 – голод; 20 – никакое насыщение; 40 – умеренное насыщение; 60 – умеренное насыщение; 80 – высокое насыщение; 100 – полное насыщение.

Статистический анализ проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки желудочной секреции и временного анализа использовали критерий Вилкоксона. Достоверными считали различия, удовлетворяющие  $p < 0,05$ .

**Результаты исследований**

Больные двух групп были сопоставимы по возрасту (ВТХ: 40,6±3,5 года; плацебо: 45,2±3,7 годы), полу (ВТХ: М/Ф=0,2; плацебо: М/Ф=0,3) и антропометрическим показателям (табл.).

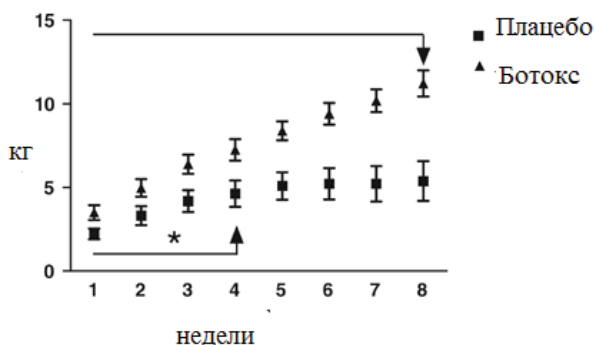
**Таблица**

**Антропометрические показатели у больных с ожирением до (числитель) и после (знаменатель) лечения**

Показатель	ВТХ	Плацебо
Масса тела, кг	115,983±4,7 104,9±4,3*	116,25±5,2 110,77±4,88*
ВМІ, кг/м²	42,5±1,4 38,5±1,4*	44,1±1,52 42,1±1,33*
Окружность талии, см	130,37±3,53 122,5±3,84*	129,75±4,17 125,2±3,38*
Окружность бедра, см	125,67±2,65 121,92±2,57*	129,6±2,69 128,3±1,16
Снижение массы тела, кг	- 11±1,09	129,6±2,69 128,3±1,16
ВМІ снижение	4±0,36	2±0,58*
Уменьшение окружности талии, см	7,87±1,35	4,55±1,31
Уменьшение окружности бедер, см	3,75±0,75	1,1±1,4

*Примечание. p < 0,05.*

В ходе клинических исследований у пациентов, получавших ВТХ, масса тела снизилась на 11±1,09 (в контроле на 5,7±1,1 кг,  $p < 0,0006$ ), ВМІ уменьшился на 4±0,36 (в контроле на 2±0,58 кг/м²,  $p < 0,001$ ). В то же время существенных различий в объеме талии и бедер не наблюдалось (рис. 1).

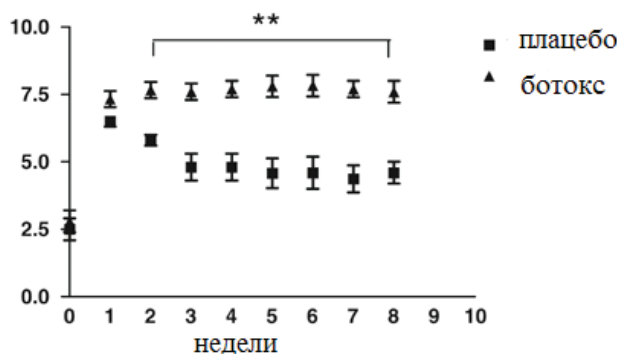


**Рис. 1. Динамика сокращения массы тела в процессе лечения.**

У пациентов опытной группы потеря массы тела после ВТХ наблюдалась в течение недели с положительной динамикой при следующем приеме. Пациенты с плацебо имели потерю массы тела только в первые 2 недели после лечения.

Лечение ВТХ вызывает большее насыщение по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Значительная

разница между группами наблюдалась после 2-х недель ( $p < 0,01$ ) и сохранялась в течение исследования.



**Рис. 2. Динамика уровня насыщения. \*\* p < 0,01.**

Пациенты с ВТХ показали длительный эффект насыщения, Максимальная желудочная способность желудка равнялась 545±48 килокалорий у пациентов с ВТХ и 475,8±28 килокалорий в группе плацебо. После 8 недель этот показатель снизился соответственно до 275,2±28,8 и до 332,64±34 килокалорий ( $p < 0,004$  и  $p < 0,002$ ). Сокращение жидкого количества пищи свидетельствовало в пользу ВТХ (266±48 против 139±31 килокалория,  $p < 0,001$ ) [10].

**Обсуждение**

Желудочно-кишечный тракт играет важную роль в регулировании жизнедеятельности человека и поддержании энергетического баланса, а также является эндокринным органом, который воздействует на центральную нервную систему и жировую ткань через сеть гормонов, которые в состоянии вызвать аппетит или насыщение, стимулируя или ингибируя моторную активность желудочно-кишечного тракта. Уровни холецистокинина, грелина, PYY пептида связаны с циклом питания и моторной функцией желудочно-кишечного тракта [12,14]. Липиды при дуоденальном вливании вызывают раннее насыщение, что приводит к желудочному расслаблению и сокращению желудочной секреции, по крайней мере, секреции холецистокинина. Воздействие ВТХ на проведение синаптических импульсов уменьшает сокращение поперечно-полосатых мышц. Применение препарата на желудке крыс позволило уменьшить рацион питания и ингибировать рост массы тела. Coskun и соавт. считают, что этот эффект на массу тела был связан со значительным сокращением желудочной секреции [5]. В 2003 году Rollnik и соавт. наблюдали пациента после желудочного введения инъекцией ВТХА (100 IU). Спустя 4 месяца у него наблюдалось сокращение на 32,5% ежедневного потребления калорий и 9% потеря массы тела [10].

**Выводы**

1. Воздействие ВТХ на проведение синаптических импульсов выражается в уменьшении сокращения поперечно-полосатых мышц.
2. После введения препарата перистальтика желудка изменялась с ранней адаптацией к снижению объема потребляемой пищи. Насыщение (измеренное в визуальном аналоговом масштабе) после стандартной еды отмечалось только спустя 1 неделю после инъекции, сохраняясь в течение всего срока времени наблюдения. Сильное различие в насыщении между ВТХ и плацебо у пациентов вызвало значительное сокращение массы тела в среднем более 1 кг в неделю. Эффект на ВМІ был также значительным и был выше у пациентов с ВТХ.
3. Изменения в антропометрических показателях у пациентов с ВТХ были связаны с существенным изменением в их способности чувствовать насыщение. Максимальная способность желудка для жидких продуктов была уменьшена у пациентов с ВТХ. Дальнейшие исследования необ-

Клиническая медицина

ходимы, чтобы установить действие ВТХ на мышечный тонус желудочной стенки. Другие методы лечения приводят к значительной задержке желудочной секреции, вызывая более низкий порог насыщения.

Эффект одноразового введения ВТХ ограничивается восемью неделями.

#### Литература

1. Бессен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение. – М., 2004. – 240 с.
2. Свиридова С.Т. Лишний вес: в новый год налегке // Фармацевт. вестн. – 2012. – Т. 38. – П. 16-17.
3. Badman M.K., Flier J.S. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars // Science. – 2015. – Vol. 307. – P. 1909-1914.
4. Bays H.E. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets // Obes. Res. – 2004. – Vol. 12. – P. 1197-1211.
5. Cummings D.E. Role for ghrelin in the regulation of appetite and body weight // Arch. Surg. – 2003. – Vol. 138. – P. 389-395.
6. Cummings D.E., Weigle D.S., Frayo S. et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery // New Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 1623-1630.
7. Desmedt J.E., Borenstein S. Diagnosis of myasthenia gravis by nerve stimulation // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2016. – Vol. 274. – P. 174-188.
8. Flegal K.M., Carroll M.D., Odgen C.L., Johnson C.L. Prevalence and trends in obesity among US adults 1999-2000 // J.A.M.A. – 2002. – Vol. 288. – P. 1723-1772.
9. Foschi D., Corsi F., Pisoni L. et al. Plasma cholecystokinin levels after vertical banded gastroplasty, Effects of an acidified meal // Obes. Surg. – 2014. – Vol. 14. – P. 644-647.
10. Friedman J.H. A war on obesity, not the obese // Science. – 2013. – Vol. 299. – P. 856-858.
11. Korner J., Bessler M., Cirilo L.J. et al. Effects of Roux-en-y gastric by-pass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY and insulin // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 90. – P. 359-365.

12. Mahant N., Clouston P.D., Lorentz I.T. The current use of botulinum toxin // J. Clin. Neurosci. – 2014. – №7. – P. 389-394.

13. Naslund E., Gryback P., Hellstrom P.M. et al. Gastrointestinal hormones and gastric emptying 20 years after jejunoileal by-pass for massive obesity // Int. J. Obes. – 2015. – Vol. 21. – P. 387-392.

14. Van Gaal L., Martens I., Bellaux D., Verdake H.J. Modern, new pharmacotherapy for obesity. A gastrointestinal approach // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 18. – P. 1049-1072.

15. Zhao X., Pasricha P.J. Botulinum toxin for spastic GI disorders: a systematic review // Gastrointest. Endosc. – 2013. – Vol. 57. – P. 219-235.

#### ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ОЖИРЕНИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНЫМ НАЗНАЧЕНИЕМ БОТУЛОТОКСИНА

Садыков Р.Р., Рахмонов Н.Ч.

**Цель:** оценка влияния внутривнутрижелудочного введения ботулотоксина на перистальтику желудка. **Материал и методы:** в отделение хирургии на базе 1-й городской больницы поступили 24 пациента с ожирением (масса тела  $116,1 \pm 4,89$  кг), индекс массы тела  $43,6 \pm 1,09$  кг/м<sup>2</sup>. Для введения ботулотоксина (200 IU ВТХ) использован аппарат фирмы Олимпус. Контрольную группу составили пациенты без лечения (плацебо). **Результаты:** было установлено, что в течение 8 недель осмотра у пациентов основной группы потеря массы тела (соответственно  $11 \pm 1,09$  и  $5,7 \pm 1,1$  кг), сокращение ВМТ ( $4 \pm 0,36$  и  $2 \pm 0,58$  кг/м<sup>2</sup>) были больше, чем в контрольной группе. Побочных эффектов в момент и после введения препарата не наблюдалось. **Выводы:** внутривнутрижелудочное введение ботулотоксина оказалось эффективным для ослабления рациона питания, что привело к снижению массы тела у пациентов с ожирением.

**Ключевые слова:** ботулотоксин А, желудочная секреция, диета, потеря массы тела.

