Эндоскопическая хирургия
2021, т. 27, №5, с. 48-55
https://doi.org/10.17116/endoskop20212705148

Endoscopic Surgery =
Endoskopicheskaya khirurgiya 2021, vol. 27, no 5, pp. 48-55
https://doi.org/10.17116/endoskop20212705148

Интрагастральное применение ботулинического токсина в лечении больных с морбидным ожирением: реалии и перспективы

© С.А. АЛИЕВ, С.Е. МАМЕДОВА, Э.С. АЛИЕВ

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Резюме

Представлен аналитический обзор зарубежной литературы по неоперативному методу лечения больных с морбидным ожирением. Проанализированы результаты экспериментальных и клинических исследований по эндоскопическому (интрагастральному) применению ботулинического токсина с оценкой его бариатрической эффективности. Оценка клинической эффективности интрагастрального применения ботулинического токсина с учетом таких критериев, как потеря избыточной массы тела, анорексигенный и гастропаретический эффекты свидетельствует о противоречивости полученных результатов и нерешенности целого ряда ключевых аспектов проблемы. В то же время отсутствуют четкие показания и противопоказания к применению ботулинического токсина в зависимости от степени патологического ожирения. Неполностью раскрыты механизмы бариатрического эффекта ботулинотерапии. Это позволяет считать, что для определения места методики интрагастрального применения ботулинического токсина в комплексном лечении больных с морбидным ожирением необходимы дальнейшее накопление опыта на большом клиническом материале и взвешенный научный анализ полученных результатов.

Ключевые слова: *морбидное ожирение, метаболический синдром, бариатрическая хирургия, ботулинический токсин, интрагастральная иньекция.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Алиев С.А. — https://orcid.org/0000-0002-3974-0781
Мамедова С.Е. — https://orcid.org/0000-0002-6082-6301
Алиев Э.С. — https://orcid.org/0000-0002-2848-7370
Автор, ответственный за переписку: Алиев С.А. — e-mail: sadayaliyev1948@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Алиев С.А., Мамедова С.Е., Алиев Э.С. Интрагастральное применение ботулинического токсина в лечении больных с морбидным ожирением: реалии и перспективы. *Эндоскопическая хирургия*. 2021;27(5):48–55.
https://doi.org/10.17116/endoskop20212705148

The use of intragastral botulinum toxin in the treatment of patients with morbid obesity: realities and perspectives

© S.A. ALIEV, S.E. MAMEDOVA, E.S. ALIEV

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract

In this article was given the analytical overview of literature for non-operative treatment of patients with morbid obesity.The results of clinical and experimental investigations of endoscopic using of botulinum toxin with assessment it's bariatric effectiveness were analyzed. This assessment evidenced for key problems in this pathology. On the other side there are no precise indications and contraindications for the using of botulinum toxin. There are no information about the mechanism of it's bariatric effect. This way you can see, that to make a decision about the using of botulinum toxin in the treatment of patients with morbid obesity we need more clinical experience and scientific analysis of the results.

Keywords: *morbid obesity, methabolic syndrome, bariatric surgery, botulinum toxin, intragastric injection.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Aliev S.A. — https://orcid.org/0000-0002-3974-0781
Mamedova S.E. — https://orcid.org/0000-0002-6082-6301
Aliev E.S. — https://orcid.org/0000-0002-2848-7370
Corresponding author: Aliev S.A. — e-mail: sadayaliyev1948@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Aliev SA, Mamedova SE, Aliev ES. The use of intragastral botulinum toxin in the treatment of patients with morbid obesity: realities and perspectives. *Endoscopic Surgery = Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2021;27(5):48–55. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/endoskop20212705148

Современный научно-технический прогресс и стремительный темп мировой урбанизации и экономики, значительно изменяющие облик человеческого общества, породили серьезную медико-социальную и государственную проблему, к которой относится ожирение. В настоящее время ожирение охарактеризовано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как неинфекционная эпидемия XXI века и глобальная междисциплинарная проблема общественного здравоохранения [1—3].

Цель исследования — изучение эффективности применения интрагастральной инъекции ботулинического токсина у пациентов с морбидным ожирением (МО), по данным современной литературы.

Материалом, лежащим в основе данного обзора, послужили данные современной литературы, посвященной лечению МО, включающей пилотные, рандомизированные исследования, а также результаты исследований, включенных в метаанализ.

По данным мировой статистики [1], в последние два десятилетия проблема патологического ожирения приобретает всю большую актуальность в связи с неуклонным ростом в общей популяции числа лиц с избыточной массой тела. Согласно эпидемиологическим оценкам ВОЗ число людей, страдающих избыточной массой тела среди взрослого населения мира, насчитывает около 2,3 млрд человек, и ежегодно 2,8 млн человек умирают вследствие избыточной массы тела. Вызывает серьезную тревогу у мирового медицинского сообщества то, что за последние десятилетия распространенность избыточной массы тела среди взрослого населения стран Европы и США выросла на 30—40%, среди детского — на 50%. При этом у 6—8% популяции фактическая масса тела превышает идеальную на 40 кг и более. Такая степень избыточной массы тела в настоящее время признана как самостоятельная нозологическая единица под термином «морбидное ожирение» [4]. Среди мирового медицинского сообщества медико-социальная значимость МО обусловлена тем, что у 80—90% пациентов МО ассоциируется с метаболическим синдромом (МС), в структуре которого лидирующую позицию занимают сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, что свидетельствует о междисциплинарной значимости проблемы [5—11]. Медико-социальная значимость проблемы МО подтверждается тем, что, по данным литературы [12—16], риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, колоректальным раком и раком матки у пациентов с избыточной массой тела увеличивается в 2—5 раза.

Установлено, что при МО частота развития гипертонической болезни составляет 75%, ишемической болезни сердца — 20—25%, сахарного диабета 2-го типа — 55—60%, дислипидемии — 30%, рака матки и колоректального рака — 7—41%. При этом непосредственную угрозу для жизни больных представляет не столько само ожирение, сколько ассоциированные с ним заболевания. Риск преждевременной смерти у пациентов молодого и зрелого возраста в 6 раз превышает таковой у лиц аналогичного возраста без МО [17—19]. Представленные данные позволяют считать, что в настоящее время в условиях повсеместного роста «эпидемии» МО разработка и внедрение в клиническую практику общепризнанной концепции по стратегии и тактике лечения МО имеют исключительно важное значение. Современная концепция лечения МО и ассоциированного с ним МС базируется на положениях международных и национальных клинических рекомендаций, разработанных на основе принципов доказательной медицины. В контексте данного вопроса составленные российскими специалистами национальные клинические рекомендации по лечению МО у взрослых представляются весьма своевременными и перспективными [20]. Признанный в качестве регламентирующего документ, данные клинические рекомендации явились одними из путей реализации разработанного ВОЗ «Глобального плана действия по профилактике неинфекционных заболеваний (НИЗ) и борьбе с ними на 2013—2020 гг.», предусматривающего сокращение преждевременной смертности от НИЗ и стабилизацию уровня заболеваемости МО к 2025 г. Неблагоприятен тот факт, что мировой клинический опыт демонстрирует невысокую эффективность традиционной немедикаментозной и фармакологической терапии МО, поскольку долгосрочного положительного результата лечения удается достичь лишь у 5—10% пациентов. Удержать сниженной массу тела в течение 5-летнего наблюдения могут только 60% пациентов, что объясняется невозможностью достижения у них комплаентности. В то же время традиционные методы лечения МО ухудшают такой важный медико-социальный критерий, как качество жизни. Бурное развитие и прогресс бариатрической хирургии за последние два десятилетия открыли приоритетное направление в лечении МО [21—26]. В связи с широким внедрением в клиническую практику минимально-инвазивной эндовидеохирургической технологии лапароскопические бариатрические операции в настоящее время приобретают всю большее распространение [27—39]. Однако, несмотря на общепризнанность и широкую распространенность, бариатрическую хирургию вряд ли можно считать панацеей в лечении МО и ассоциированного с ним МС, поскольку у определенного числа пациентов, перенесших бариатрические вмешательства, в различные сроки после операции наблюдается прибавление в массе тела, а также возникает необходимость в медикаментозной коррекции СД 2-го типа. Это диктует необходимость поиска новых и наиболее рациональных методов лечения МО и ассоциированного с ним СД 2-типа.

В последние годы в публикациях зарубежных авторов появились сообщения о неоперативном мето-

де лечения МО. Начиная с 2004 г., сериями экспериментальных исследований многими авторами [40—47] доказана эффективность интрагастрального применения ботулинического токсина в снижении массы тела крыс. По данным авторов, испытуемые стали употреблять меньшее количество пищи и сбросили до 30% массы тела за 5 нед. За счет замедления пассажа пищи по желудочно-кишечному тракту, вызываемой химической денервации желудка увеличивается продолжительность чувства насыщения, что влечет за собой закономерное сокращение объема потребляемой пищи.

Ботулинический токсин типа А (БТА, botulinum toxin type A-botox) представляет собой очищенный бактериальный нейротоксин белковой природы, синтезируемый бактериями *Clostridium botilinum,* и относится к лекарственным средствам биологического происхождения. В настоящее время известны более 100 потенциальных показаний к клиническому применению БТА. Углубленное изучение механизмов действия БТА также открыли возможности для его лечебного использования. Препараты БТА в последние десятилетия широко применяются в различных отраслях клинической медицины (неврология, дерматология, офтальмология, стоматология, гастроэнтерология, проктология, гинекология и т.п.) и косметологии. БТА действует селективно на периферические холинергические нервные рецепторы, ингибируя выделение ацетилхолина, блокирует высвобождение ацетилхолина и нервно-мышечные синапсы. Ослабление сокращения мышц и длительная миорелаксация в зоне инъекции БТА приводят к декомпрессии афферентных окончаний мышечных ноцицепторов (химическая денервация), клиническим эффектом которой являются снижение в мышце ферментативного метаболизма, локализованное расслабление и парез мышцы. Впоследствии селективный миотропный эффект (локализованная мышечная релаксация), доказанный результатами экспериментальных исследований, послужил основанием для клинического применения БТА при лечении различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся гипертонусом и стойким спазмом гладкой мышцы полых органов (ахалазия кардии, анальная трещина и т.п.). В клинических исследованиях многих авторов [48—53] показано, что инъекция ботулинического токсина в стенку антропилорического отдела желудка способствует угнетению моторно-эвакуаторной функции желудка и развитию гастропареза. Многие авторы [52, 54—62] декларируют, что интрагастральная инъекция (ИИ) БТА в фундальный и антральный отделы желудка способствует статистически значимому увеличению периода чувства насыщения вследствие пролонгирования опорожнения желудка и достоверному снижению массы тела через 8 нед после процедуры. Большинство авторов [51, 53—62] показанием к ИИ БТА считают отсутствие эффекта от диетотерапии у пациентов с индексом массы тела от 25 до 40 кг/м^2. Одно из необходимых условий ботулинотерапии — соблюдение диеты после процедуры. ИИ БТА выполняется под кратковременной внутривенной анестезией эндоскопическим путем с использованием специального инъектора. После процедуры, которая занимает 15—20 мин, пациент должен находиться под наблюдением в течение 1—2 ч. Эффект ботулинотерапии начинается через 72 ч после процедуры и длится 4—6 мес. При необходимости процедуру можно проводить 3 раза с интервалом между инъекциями 6 мес. Снижение массы тела наступает в течение 3—6 мес и составляет 10—15% от исходной. Вместе с тем анализ пилотных [51, 63—65] и рандомизированных [66, 67] исследований, а также результаты исследований, включенных в метаанализ [68—71], свидетельствуют о бариатрической эффективности БТА у ограниченного контингента пациентов с МО.

По данным многих авторов [55—59, 63, 66, 67], преимуществами ИИ БТА являются следующие:

— возможность проведения процедуры амбулаторно;
— процедура малотравматична и проводится эндоскопическим методом;
— выполнение процедуры не сопровождается повреждением слизистой оболочки желудка;
— процедура вызывает анорексию и способствует уменьшению чувства голода;
— минимальная инвазивность и малая травматичность ИИ БТА позволяют проводить процедуру до 3 раз с интервалом 6 мес;
— процедура обеспечивает привычную жизнь и социальную адаптацию;
— отсутствие осложнений.

Большинство авторов [56—60, 62—68] противопоказаниями к ИИ БТ считают следующие:

— беременность;
— лактационный период;
— индивидуальная непереносимость компонентов препарата;
— воспалительные, инфекционные, онкологические, мышечные и аллергические заболевания;
— сахарный диабет;
— нарушения в системе свертываемости крови;
— миастения и миастенические синдромы.

По данным S. Torralvo и соавт. [58], инъекция БТА в антральный отдел желудка пациентов, у которых суточная энергетическая ценность пищи составляет не более 32,5% от физиологической потребности, способствовала потери массы тела на 9 кг. Одними из важных аспектов данной проблемы являются определение и выбор оптимальной дозы БТА. По сведениям некоторых авторов [59—61, 70], разовая доза БТА для ИИ может варьировать от 100 до 300 МЕ (международной единицы). Между тем авторы заявляют, что между дозой БТА и интенсивностью потери избыточной массы тела отсутствует достоверная корреляция. В контексте данной проблемы обсуждается также вопрос о количе-

стве инъекций, необходимом для проведения процедуры в один этап. Число инъекций одноэтапный ИИ БТА, по данным литературы [59—61, 70, 71], колеблется от 8 до 24. При этом гастропарез как один из безусловных критериев эффективности ботулинотерапии наблюдается у ограниченного числа пациентов с МО [48, 50, 53]. Результаты клинических исследований, проведенных многими авторами [40, 45, 47, 48, 56, 57] с учетом таких критериев эффективности ботулинотерапии, как раннее наступление чувства насыщения, гастропарез, замедление эвакуации из желудка и уменьшение его объема и снижение индекса массы тела, показывают, что одномоментное введение БТА в фундальный и антральный отделы желудка, не способствует существенной потере массы тела по сравнению с таковыми при инъекции препарата только в антральную часть. В настоящее время нет специальных проспективных исследований, демонстрирующих эффективность инъекции БТА в фундальный отдел желудка. Между тем краткая продолжительность бариатрического эффекта ботулинотерапии (6 мес) и необходимость в повторных курсах инъекции препарата вызывают явный скептицизм у клиницистов. Клиническими исследованиями D. Garcia-Compean и соавт. [51, 62], основанными на результатах применения ИИ БТА в дозе 100 МЕ у 12 пациентов с МО, ставится под сомнение эффективность метода, поскольку, по сведениям этих авторов, данный способ не обеспечивал существенной потери избыточной массы тела и не способствовал угнетению моторно-эвакуаторной функции желудка. Аналогичные результаты получены A. Junior и соавт. [64], применявшими ИИ БТА в антральный отдел желудка в дозе 200—300МЕ, идентичному числу пациентов с МО III степени. Вопреки результатам, полученным указанными авторами, рандомизированные исследования M. Topazian и соавт. [52, 67] и L. Li и соавт. [66], а также метаанализ исследований E. De-Moura и соавт. [68], посвященные изучению бариатрической эффективности ботулинотерапии, свидетельствуют, что ИИ БТА в антральный отдел желудка способствует статистически значимому снижению избыточной массы тела. Некоторые авторы [53—58] считают, что ИИ БТА может стать достойной альтернативой операции по шунтированию желудка. Многие авторы [41, 46, 57—60, 66, 69—71] сходятся во мнении, что ИИ БТА может быть применена в качестве превентивного метода лечения пациентов, нуждающихся в хирургической коррекции МО перед бариатрическим вмешательством при ИМТ 40 кг/м^2 и более. У пациентов, не имеющих показания к бариатрическим операциям, ботулинотерапия может быть использована как оптимальный способ в комплексе лечения патологического ожирения (при ИМТ ниже 40 кг/м^2).

Считаем необходимым отметить, что, хотя результаты многих исследований, представленных в данном обзоре, вселяют определенный оптимизм, в настоящее время убедительных доказательств, поддерживающих перспективы применения ИИ БТА у больных МО, пока не получено. Большинство проведенных исследований не являются рандомизированными и имеют невысокий уровень доказательности. Нерешенным остается вопрос, является ли методика ИИ БТА альтернативой бариатрической хирургии [72]. Между тем результаты клинических исследований, проведенных за последние 5 лет, наглядно демонстрируют всевозрастающий интерес к ботулинотерапии МО [73—77]. Вопросы показаний и противопоказаний к применению ИИ БТА, эффективность и целесообразность использования методики у больных с МО еще остаются дискуссионными и до конца нерешенными и требуют дальнейшего детального изучения. Данные обстоятельства значительно затрудняют формулировку четких клинических рекомендаций по применению методики ИИ БТА при лечении МО. Нам представляется, что противоречивость клинических результатов ИИ БТА и нерешенность ряда ключевых аспектов проблемы обусловлены следующими причинами:

— данные литературы освещают ограниченное число экспериментальных и клинических исследований по изучению результатов применения БТ;
— клиническая апробация методики ИИ БТА, применяемой разными авторами, характеризуется относительно небольшой выборкой и коротким периодом наблюдения, что, безусловно, затрудняет объективную оценку ее бариатрической эффективности;
— публикации не содержат научно обоснованных критериев для отбора пациентов с целью определения показаний к применению метода ИИ БТА;
— не обоснованы научно-методические принципы применения метода ИИ БТА (режим дозирования, выбор точек инъекции препарата, кратность и продолжительность инъекции и т.п.);
— не изучено влияние БТА на пищевое поведение («пищевую зависимость») пациентов;
— отсутствуют четкие критерии для мультифакторной оценки механизма действия БТА на уровень гормонов, регулирующих голод, и бариатрической эффективности методики (угнетение синтеза гормона голода грелина, анорексигенный, рестриктивный и мальабсорбтивный эффекты и моторно-эвакуаторной функции желудка и т.п.);
— отсутствуют крупные контролируемые многоцентровые и рандомизированные проспективные исследования, доказывающие эффективность и демонстрирующие отдаленные результаты ИИ БТА в лечении МО;
— отсутствуют данные, свидетельствующие о метаболических результатах и перспективах методики, в частности, по отношению к воздействию БТА на течение СД 2-го типа.

Таким образом, представленный анализ данных литературы, посвященной оценке клинической эффективности ИИ БТА у пациентов с МО с учетом та-

ких критериев, как потеря избыточной массы тела, анорексигенный и гастропаретический эффекты, свидетельствует о противоречивости полученных результатов и нерешенности целого ряда ключевых аспектов проблемы. Сведения, представленные в большинстве публикаций, носят фрагментарный характер и отличаются небольшим числом наблюдений, отсутствием многофакторной оценки бариатрической эффективности методики ИИ БТА и данных о «долгосрочных» результатах лечения.

Вне всякого сомнения, можно заключить, что по мере дальнейшего накопления опыта по применению ИИ БТА в обозримом будущем становится возможным решение этих вопросов, и это позволит определить место и перспективы методики ИИ БТА в арсенале лечения МО. Для достижения междисциплинарного согласованного мнения по данной проблеме необходимы проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследований и их метаанализ.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — С.А. Алиев, С.Е. Мамедова
Сбор и обработка материала — С.Е. Мамедова, Э.С. Алиев
Статистическая обработка — С.Е. Мамедова, Э.С. Алиев
Написание текста — С.А. Алиев
Редактирование — С.А. Алиев, Э.С. Алиев

Participation of authors:
Concept and design of the study — S.A. Aliev, S.E. Mamedova
Data collection and processing — S.E. Mamedova, E.S. Aliev
Statistical processing of the data — S.E. Mamedova, E.S. Aliev
Text writing — S.A. Aliev
Editing — S.A. Aliev

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мировая статистика здравоохранения 2012. ВОЗ. 2013.
World Health Statistics 2012. WHO. 2013. (In Russ.).
2. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Рамазанова З.Д., Дарсигова М.Н. Ожирение как неинфекционная эпидемия XXI века. Современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии. *Эндокринология*. 2019;8(2):57-66.
Ametov AS, Pashkova EYu, Ramazanova ZD, Darsigova MN. Obesity as a non-infections epidemic of the XXI centry. Modern ideas about the pathogenesis, risks and approaches to pharmacotherapy. *Endocrinologiya*. 2019;8(2):57-66. (In Russ.).
https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-12007
3. Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(1):3-8.
Razina AO, Achkasov EE, Runenko SD. Obesity: a modern look at the problem. *Ozhirenie i metabolizm*. 2016;13(1):3-8. (In Russ.).
https://doi.org/10.14341/OMET201613-8
4. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2013;N91:549-550. Дата обращения: 15.01.15.
Bulletin of the World Health Organization 2013;91:549550. Date: January 15.2015. (In Russ.).
https:www.who.int/bulletin/volumes/91/8/13.020813ru
https://doi.org/10.2471/BLT.13.020813
5. Яшков Ю.И., Ершова Е.В., Метаболическая хирургия. *Ожирение и метаболизм*. 2011;3:65-68. (In Russ.).
Yashkov YuI, Ershova EV. Metabolic surgery. *Ozhirenie i metabolizm*. 2011;3:65-68.
6. Roberts CK, Hevener AL, Bernard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol*. 2013;3(1):1-58.
https://doi.org/10.1002/cphy.c110062
7. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW. Obesity and type 2 Diabetes: what canbe unified and what needs to be individualized. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1654-1663.
https://doi.org/10.1210/jc.2011-0585
8. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. American Diabetes Association. 2016;39:7-51.
https://doi.org/10.2337/dc16-s009
9. Gefalu TW, Bray GA, Home D, Garvey WT, Klein S, Pi-Sunyer FX, Hu FB, Raz I. Advances in the science, treatment and prevention of the Disease of Obesity: reflections from a Diabetes Care Editors Expert Forum. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1567-1582.
https://doi.org/10.2337/dc15-1081
10. Bradshow PT, Monda KL, Stevens J. Metabolic syndrome in healthy obese, overweight and normal weight individuals: the atherosclerosis risk in communities study. Obesity (Silver Spring). 2013;21(1):203-209.
https://doi.org/10.1002/oby.20248
11. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова А.А. Ожирение и сердечно-сосудистая система. *Клиническая медицина*. 2017;95(1):31-35.
Verbovoy AF, Passhentseva AV, Sharonova LA. Obesity and cardiovascular system. *Klinicheskaya meditsina*. 2017;95(1):31-35. (In Russ.).
https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-1-31-35
12. Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Бателева Ю.Е., Кузнецова Т.Ю. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. *Российский кардиологический журнал*. 2015;4(120):111-117.
Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Bateleva YuE, Kuznetsova TYu. Obesity as cardiovascular risk factor: accent in quality and functional activity of adipose tissue. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2015;4(120):111-117. (In Russ.).
13. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipkines: a link betwen obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014;63:250-259.
https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.11.006
14. Станоевич У., Дехисси Е.И., Чхиквадзе В.Д. Колоректальный рак при ожирении: патогенетические аспекты. *Врач*. 2012;8:23-28.
Stanoevich U, Dechissi EI, Chhikvadze VD. Kolorektalnyj rak pri ozhirenii: pathogeneticheskie aspekty: *Vrach*. 2012;8:23-28. (In Russ.).

15. Guffey CR, Fan D, Singh UP, Murphy EA. Linking obesity to colorectal cancer: recent insights into plansible biological mechanisms. *Curr Opin Nutr Metab Care*. 2013;16(5):595-600. https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328362d10b
16. Bardon M, Barkun AN, Martel M. Obesity colorectal cancer. *Gut*. 2013;62(6):933-947. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304701
17. Thourani VH, Keeling WB, Kilgo PD, Puskas JD, Lattouf OM, Chen EP, Guyton RA. The impact of body mass index on morbidity and short and long-term mortality in cardiac valvular surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:1052-1061. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.02.009
18. Ослопов В.Н., Богоявленская О.В. Индекс формы тела — новый индикатор риска преждевременной смерти. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(2):53-256. Oslopov VN, Bogayavlenskaja OV. The body shape index is a new indicator of the risk of premature death. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2015;96(2):253-256. (In Russ.). https://doi.org/10.17750/KMJ2015-253
19. Johson AP, Parlov JL, Whitehead M, Xu L, Rohland S, Milne B. Body mass index, outcomes, and mortality following cardiac surgery in Ontario. Canada. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e00240. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002140
20. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А., Яшков Ю.И., Неймарк А.Е. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр. Лечение морбидного ожирения у взрослых. *Ожирение и метаболизм*. 2018;151:53-70. (In Russ.). Dedov İİ, Melnichenko GA, Shestakova MV, Troshina EA, Mazurina NV, Shestakov EA, Yashkov YuU., Neimark AE. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3-rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Ozhirenie i metabolizm*. 2018;15(1):53-70. https://doi.org/10.14341/OMET2018153-70
21. Седов В.М., Фишман М.Б, Куприн П.Е., Соловьева М.О. Комплексный подход в лечении пациентов бариатрического профиля. *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского*. 2012;7(1):130-131. Sedov VM, Fishman MD, Kuprin PE, Solovyeva MO. Complex approach to the treatment of bariatric patients. *Al'manakh Instituta khirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. 2012;7(1):130-131 (In Russ.).
22. Levy P, Fried M, Santini F, Finer N. The comparative effects of bariatric surgery on weight and type 2 diabetes. *Obes Surg*. 2007;17:1248-1256. https://doi.org/10.1007/s11695-007-9214-z
23. Buchwald H, Oien DM. Metabolic bariatric surgery world wide 2011. *Obes surg*. 2013;23(4):427-436.
24. Busetto L, Sbraccia P, Frittitta L, Pontrioli AE. The growing role of bariatric surgery in the management of type 2 diabetes evidences and open questions. *Obes Surg*. 2011;21:1451-1457. https://doi.org/10.1007/s11695-011-0471-5
25. Schaner PR, Kashyar SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *New Engl J Med*. 2012;366(17):1567-1576. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1200225
26. Doggrell SA, Chan V. Bariatric surgery or medicine for type 2 diabetes. *Expert opin Pharmacother*. 2012;13615:2249-2253. https://doi.org/10.1517/14656566.2012.721779
27. Фишман М.Б, Седов В.М., Соловьева М.О., Куприн П.Е., Мужиков С.П. Лапароскопические бариатрические и пластические операции в лечении метаболических нарушений. *Эндоскопическая хирургия*. 2010;6:14-18. Fishman MD, Sedov VM, Kuprin PE, Sovolyeva MO, Muzhikov SP. Laparoscopic bariatric and plastic surgeries for metabolic disorders. *Endosckopicheskaya khirurgiya*. 2010;6:14-18. (In Russ.).
28. Diamentis Th, Apostolon KG, Alexandron A, Griniatsos J, Tsigris Ch. Review of long-term weight loss results after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(1):177-183. https://doi.org/10.1016/j.soard.2013.11.007
29. Lee WK, Kim SM. Three-year experience of pouch dilatation and slipage management after laparoscopic adjustable gastric banding. *Yansei Med J*. 2014;2010;55(1):146-156. https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.1.149
30. Sammour T, Hill AG, Singh P, Ranasinghe A, Babor R, Rahman H. Laparoscopic sleeve gastrectomy as a single-stage bariatric procedure. *Obes Surg*. 2010;20:271-275. https://doi.org/10.1007/s11695-009-0038-x
31. Фишман М.Б., Ван Ян, Соколова Д.А. Возможные причины недостаточной эффективности лапароскопического желудочного шунтирования в хирургическом лечении метаболического синдрома. *Вестник хирургии*. 2017;176(5):43-49. Fishman MB, Van Yan, Sokolova DA. Possible reasons of insufficient efficacy of laparoscopic gastric bypass in surgical treatment of metabolic. *Vestnik khirurgii*. 2017;176:43-49. (In Russ.).
32. Lopez-Tomasetti-Fernandez EM, Hernandez JR, Nunez JV. Laparoscopic biliopancreatic diversion: a surgical technique in our learning curve. *Cir Esr*. 2011;89(6):362-369. https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2011.02.010
33. Angrisani L, Santonicola A, Hasani A, Nosso G, Capaldo B, Iovino: five-year results of laparoscopic sleeve gastrectomy: effects on gastroesophageal reflux disease symptoms and co-morbidities. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:960-968. https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.09.014
34. Desiderio J, Trastulli S, Scalercio V, Cirocchi R, Carloni G, Moriconi E, Boselli C, Noya G, Parisi A. Laparoscopic sleeve gastrectomy and medical management for the treatment of type 2 diabetes melliyus in non-morbidly obese patients: a single — center experience. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(4):281-288. https://doi.org/10.1089/dia.2012.0308
35. Hirth DA, Jones EL, Rothchild KB, Mitchell BC, Schoen JA. Laparoscopic sleeve gastrectomy: long-term weight loss outcomes. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:1004-1007. https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.02.016
36. Pirolla EH, Jureidini R, Barbosa UL, Ishikawa LC, Camargo PR. A modified laparoscopic sleeve gastrectomy for the treatment of diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome in obesity. *Am J Surg*. 2012;203(6):785-792. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.08.014
37. Trastulli S, Desiderio J, Guarino S, Cirocchi R, Scalercio V, Noya G, Parisi A. Laparoscopic sleeve gastrectomy compared with other bariatric surgical procedures: a systematic review of randomized trials. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(5):816-829. https://doi.org/10.1016/j.soard.2013.05.007
38. Schou CF, Aasheim ET, Kristinsson J. Treating morbid obesity with laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011;131(19):1882-1886. https://doi.org/10.4045/tidsskr.10.1164
39. Felsenreich DM, Langer FB, Kefurt R, Attit Baskota. Weight loss, weight regain and conversions to Roux-en-Y gastric bypass-10-year result of laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:1651-1654. https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.02.021
40. Harsha V, Pankaj J. Pasricha. Botulinum Toxin for Gastrointestinal Disorders. Therapy and Mechanisms. *Neurotoxicity Res*. 2006;9:149-159. https://doi.org/10.1007/BF03033934
41. Lee JH, Kim CG, Kim YW, Choi IJ, Lee JY, Cho SJ, Kim YI, Eom BW, Yoon HM, Ryu KW. Botulinum Toxin Injection for the Treatment of Delayed Gastric Emptying Following Pylorus-Preserving Gastrectomy: an Initial Experience. *J Gastric Cancer*. 2017;17(2):173-179. https://doi.org/10.5230/jgc.2017.17.e18

42. Gui D, Gaetano A, Spada PL, Viggiano A, Cassetta E, Albanese A. Botulinum toxin injected in the gastric wall reduces body weight and food intake in rats. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(6):829-834. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00765.x
43. Gui D, Mingrone G, Valenza V, Spada PL, Mutignani M, Runfola M, Scarfone A, Di Mugno M, Panunzi S. Effect of botulinum toxin antral injection an gastric emptying and weight reduction in obese patients: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(5):675-680. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02773.x
44. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev*. 2017;69:200-235. https://doi.org/10.1124/pr.116.012658
45. Pero R, Coretti L, Lembo F. Botulinum Toxin A for Controlling Obesity. *Toxins*. 2016;8(10):281. https://doi.org/10.3390/toxins8100281
46. Ahmed SS, Sherpa G, Ahmed AR, Ahmed S. Intragastric Botolinum Toxin-A Injection as a Treatment for Obesity in Comparison to Gastric Balloon. *Obes Surg*. 2016;26(9):11. https://doi.org/10.1007/s11695-016-2305-y
47. Coskun H, Yasin D, Ece D, Mehmet M, Hulya S, Mehmet OD. Effect on Gastric Emptying and Weight Reduction of Botulinum Toxin-A Injection into the Gastric Antral Layer. An Experimental Study in the Obese Rat Model. *Obes Surg*. 2005;15:1137-1143. https://doi.org/10.1381/0960892055002275
48. Mittermair R, Keller Ch, Geible J. İntragastric injection of botulinum toxin a for the treatment of obesity. *Obesity Surg*. 2007;17:732-736. https://doi.org/10.1007/s11695-007-9135-x
49. Cerfolio RJ, Bryant AS, Canon CL, Dhawan R, Eloubeidi MA. Is botulinum toxin injection of the pylorus during Ivor-Lewis esophagogastrectomy the optimal drainage strategy? *J Thor Cardiovasc Surg*. 2009;137(3):565-572. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.08.049
50. Bai Y, Xu MJ, Yang X, Xu C, Gao J, Zou DW, Li ZS. A systemic review on intrapyloric botulinum toxin injection for gastroparesis. *Digestion*. 2010;81(1):27-34.
51. Garcia-Compean D, Mendoza-Fuerte E, Martinez JA, Villarreal I, Maldonado H. Endoscopic injection of botulinum toxin in the gastric antrum for the treatment of obesity. Results of a pilot study. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29(8-9):789-791. https://doi.org/10.1016/s0399-8320(05)86349-3
52. Topazian M, Camilleri M, Mora-Levy JDL, Felicity BE, Foxx-Orenstein AE, Levy MJ, Nehra V, Nicholas JT. Endoscopic Ultrasound-Guided Gastric Botulinum Toxin Injections in Obese Subjects: A Pilot Study. *Obes Surg*. 2008;18(4):401-407. https://doi.org/10.1007/s11695-008-9442-x
53. James AN, Ryan JP, Parkman HP. İnhibitory effects of boyulinum toxin on pyloric and antral smooth muscle. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;285:291-297. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00296.2002
54. Chan SS. Endoscopic botulinum toxin injection. Benefit and limitation 2014. *Society of Gastrointestinal Intervention*. 2014;3(1):19-23. https://doi.org/10.1016/j.gii.2014.03.001
55. Shahnazarian V, Ramai D, Sarkar A. Endoscopic bariatric therapies for treating obesity: a learning curve for gastroenterologists. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:16. https://doi.org/10.21037/tgh.2019.03.01
56. Nimeri A, Zaman MB, Maasher A, İbrahim M, Salim E. Endoscopic intra-gastric botulinum toxin injection for obesity leading to total gastrectomy and Roux en Y esophago-jejunostomy. *Surg Obes Related Dis*. 2016;12(7):116. https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.08.181
57. Bjorkman DJ. Bang C.S. Intragastric Botulinum Toxin Injection for Obesity. *Gastrointest Endosc*. 2015; March 9. https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.12.025
58. Torralvo S, Hernandez V, Tapia MJ, Fernandez A, Olveira G. Intragastric injection of botulinum toxin. A real alternative for obesity treatment? A systemic review. *Nutricion hospitalaria*. 2017;34(5):1482-1488. https://doi.org/10.20960/nh.1220
59. Elshakh H, El-Ejji K, Taheri S. The role of endoscopic Intra-gastric botulinum toxin-A for obesity treatment. *Obes Surg*. 2017;9:2471-2478.
60. Maurizio O, Enrico M, Francesco M, Caterina N, Alessandra V, Cristina B, Fabio C, Diego F. Claudio M. Botulinum neurotoxin-A does not spread to distant muscules after intragastric injection: a double-blind single-fiber electromyography study. *Muscle Nerve*. 2011;43(3):452-453. https://doi.org/10.1002/mus.21662
61. Nimeri A, Zaman MB, Maasher A, İbrahim M, Salim E, Al Shaban T. Endoscopic intra-gastric botulinum toxin injection for obesity leading to total gastrectomy and Roux en Y esophago-jejunostomy. *Surg Obes Related Dis*. 2016;12(7):116. https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.08.181
62. Garcia-Compean D, Garza HM. Intragastric injection of botulinum toxin for the treatment of obesity. Where are we? *World J Gastroenterol*. 2008;14(12):1805-1809. https://doi.org/10.3748/wjg.14.1805
63. Albani G, Petroni ML, Mauro A, Liuzzi A, Lezzi G, Verti B, Marzullo P, Cattani L. Safety and efficacy of therapy with botulinum toxin in obesity: A pilot study. *J Gastroenterol*. 2005;40:833-835. https://doi.org/10.1007/s00535-005-1669-x
64. Junior AC, Savassi-Rocha PR, Coelho LGV, Sposito MM, Albuquerque W, Diniz M. Botulinum A toxin injected into the gastric wall for the treatment of Class III obesity. A pilot Study. *Obes Surg*. 2006;16(3):335-343. https://doi.org/10.1381/096089206776116408
65. Foschi D, Corsi F, Lazzaroni M, Sangaletti O, Riva P, La Tartara G, Bevilacqua M, Osio M, Alciati A, Bianchi PG, Trabucchi E. Treatment of morbid obesity by intraparietogastric administration of botulinum toxin: a randomized, double-blind, controlled study. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(4):707-712. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803451
66. Li L, Liu QS, Liu WH, Yang YS, Peng LH, Li LY, Meng JY, Wang XD, Ke M. Treatment of obesity by endoscopic gastric intramural infection of botulinum toxin-A: a randomized clinical trial. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(2003-2007). https://doi.org/10.5754/hge11755
67. Topazian M, Camilleri M, Enders FT, Jonathan EC, Ferga CG, Michael JL, Elizabeth R, Vandana N, Ross AD, Collazo-Clavell ML, Nicholas JT, Matthew MC. Gastric Antral Injections of Botulinum Toxin Delay Gastric Emptying but Do Not Reduce Body Weight. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(2):145-150.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.029
68. De Moura EG, Bustamante FA, Bernardo WM. Reviewing the reviewers: critical appraisal of «Effect of intragastric injection of botulinum toxin A for the treatment of Obesity: a meta-analysis and meta-regression». *Gastrointest Endosc*. 2016;83(2):478. https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.08.029
69. Chang SB, Gwang HB, In SS, Jin BK, Ki TS, Jai HY, Yeon SK, Dong JK. Effect of intragastric injection of botulinum toxin A for the treatment of obesity: a meta-analysis and meta-regression. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(5):1141-1149. https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.12.025
70. Bustamante F, Brunaldi VO, Bernardo WM, de Moura DTH, de Moura ETH, Galvao M, Santo MA, de Moura EGH. Obesity treatment with botulinum toxin A is not effective: a systemic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27(10):2716-2723.
71. Bang CS, Baik GH, Suk KT, Yoon JH, Kim JB, Kim DJ. Effect of intragastric injection of botulinum toxin A for the treatment of obesity: A meta-analysis and meta-regression. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(5):1141-1149. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(15)32260-5

72. Sanchez Torralvo FJ, Valdes Hernandez S, Taria MJ, Abuin Fernandez J, Olveira G. İntragastric injection of botulinum toxin. A real alternative for obesity treatment? A systematic review/nutrition. *Hospitalaria*. 2017;34(5):1482-1488. https://doi.org/10.20960/nh.1220

73. Park JS, Zheng HM, Kim JM, Kim CS, Jeong S, Lee DH. The effect of intragasttic administration of botulinum toxin type A in reducing adiposity in a rat model of obesity using micro-CT and histological examinations. *Gutliver*. 2017;11(6):798-806. https://doi.org/10.5009/gnl16557

74. De Moura E, Ribeiro I, Frazao M, Mestieri LH, De Moura DT, Dal Bo CM, Brunaldi VO, De Moura ET. EUS-guided intragastric injection of botulinum toxin A in the preoperative treatment of super-obese patients: a randomized clinical trial. *Obes Surg*. 2019;29(1):32-39. https://doi.org/10.1007/s11695-018-3470-y

75. Gameel A, Bahgat M, Seif S, Habeeb M, El-Ghany MA, Altonbary A. Evaluation of endoscopic ultrasoundguided gastric botulinum toxin injections in the treatment of obesity. *Egyptian J Int Med*. 2020;32(32):29. https://doi.org/10.1186/s43162-020-00027-8

76. Chang PC, Jhou HJ, Chen PH, Huang CK, Chiang HH, Chen KH, Chang TW. Intragastric botulinum toxin A injection ls an effective obesty therapy for patients with BMI >40 kg/m2: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2020;30(10):4081-4090. https://doi.org/10.1007/s11695-020-04842-4

77. Torralvo FJS, Pedreno LV, Marin MG, Tapia MJ, Lima F, Fuentes EG, Garcia P, Ruiz JM, Canete AR. Endoscopic intragastric injection of botulinum toxin A in obese patients on bariatric surgery waiting lists: a randomized double-blind study (Intra Tox study). *Clin Nurt*. 2021;40(4):1834-1842. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.008

Поступила 13.01.2021
Received 13.01.2021
Принята к печати 24.06.2021
Accepted 24.06.2021