



Применение кетогенной диеты и нутрицевтической коррекции в комплексном лечении липедемы нижних конечностей

Апханова Т.В.¹, Сергеев В.Н.¹, Крюкова М.М.¹, Васильева В.А.¹, Кульчицкая Д.Б.¹, Кончугова Т.В.¹, Сапелкин С.В.²

Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва, Россия

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В настоящее время кетодиета (КД) применяется для лечения ожирения. Проведено проспективное исследование по применению КД и нутрицевтической коррекции пищевого статуса пациенток с липедемой.

Цель. Изучить влияние кетодиеты, сопровождающейся коррекцией изменений микробиома кишечника и гепатопротекцией, на редукцию жировых отложений при липедеме и динамику изменения гормонов липидного и углеводного обменов.

Материал и методы. 60 пациенток с липедемой нижних конечностей I-III стадий были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала низкокалорийную диету, лечебную гимнастику в зале, а также физическую активность (ФА) в виде ежедневной ходьбы до 3-5 км/день. 2-я группа получала модифицированный вариант кетодиеты Аткинса (МКДА), ЛГ в зале и ФА, а также нутрицевтическую коррекцию повышенного аппетита, пробиотического состава кишечника, гепатопротекцию. Длительность курса лечения составила 4 недели. Применялись антропометрические методы контроля окружностей конечностей, талии и бедер и биоимпедансометрия.

Результаты и обсуждение. После проведенного лечения у больных 1-й группы отмечено снижение массы тела, тощей и активной клеточной массы, уменьшение скелетно-мышечной массы, а также уменьшение общей жидкости за счет внеклеточной жидкости. Отмечено снижение общего холестерина и фракции ЛПВП, повышение фракции триглицеридов крови. Лептин снизился на 12,73 %. У больных 2-й группы отмечено снижение массы тела, жировой массы, тощей массы, общей жидкости и внеклеточной жидкости. Произошло снижение общего холестерина, триглицеридов, трансаминаз. Лептин снизился на 32,02 %, инсулин снизился на 9,87%. Для предотвращения развития жирового гепатоза на фоне применения КД пациенты 2-й группы получали нутрицевтическую коррекцию: гепатопротектором Гепамин, метапробиотиком Стимбифид-плюс, модулирующим образование резидентной кишечной микробиоты. Для снижения аппетита пациентам 2-й группы также назначался анорексик – водорослевый продукт Натив, содержащий полисахарид фукоидан, обладающий пребиотическим действием. Улучшение репаративных процессов в печени, купирование окислительных процессов способствовало также восстановлению чувствительности инсулиновых рецепторов, что подтвердилось нормализацией липидно-углеводного спектра крови у пациентов 2-й группы после курса лечения. Снижение инсулина у пациентов 2-й группы свидетельствовало не только о снижении инсулинорезистентности, но также о снижении липогенеза и стимуляции липолиза. О редукции жировой ткани за счет стимуляции липолиза свидетельствовало также снижение экспрессии лептина.

Заключение. Таким образом, кетогенная диета в сопровождении нутрицевтической коррекции микробиома кишечника и гепатопротекции может эффективно применяться в комплексе с физическими нагрузками с целью снижения массы тела, жировой массы и отеков, о чем свидетельствуют снижение уровня экспрессии лептина и инсулина, коррелирующих с уровнями снижения жировой массы и свободной жидкости.

Ключевые слова: липедема, нижние конечности, кетодиета, нутрицевтики, биоимпедансометрия, жировая масса, лептин, микробиота кишечника

Источник финансирования: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Апханова Т.В., Сергеев В.Н., Крюкова М.М., Васильева В.А., Кульчицкая Д.Б., Кончугова Т.В., Сапелкин С.В. Применение кетогенной диеты и нутрицевтической коррекции в комплексном лечении липедемы нижних конечностей. *Вестник восстановительной медицины.* 2021; 20 (5): 26-36. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-5-26-36>

Для корреспонденции: Апханова Татьяна Валерьевна, e-mail: apkhanova@yandex.ru

Статья получена: 12.05.2021
Статья принята к печати: 10.10.2021

Influence of Ketogenic Diet and Nutraceutical Correction in the Complex Treatment of Lower Limbs Lipedema

Tatyana V. Apkhanova¹, Valery N. Sergeev¹, Marina M. Krukova¹, Valeria A. Vasilyeva¹, Detelina B. Kulchitskaya¹, Tatyana V. Konchugova¹, Sergey V. Sapelkin²

¹National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

²Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Abstract

Currently, the ketogenic diet (KD) is used to treat obesity. A prospective study on the use of KD and nutraceutical correction of the nutritional status of patients with lipedema was carried out.

Aim. To study the effect of the ketogenic diet, accompanied by correction of changes in the intestinal microbiome and hepatoprotection, on the reduction of fatty deposits in lipedema and the dynamics of changes in lipid and carbohydrate metabolism hormones.

Material and methods. 60 patients with lower limb lipedema of stages I-III were randomized into 2 groups: Group 1 received a low-calorie diet (LCD), physical exercises in the gym (PE), and physical activity (FA) in the form of daily walking up to 3-5 km/ day. Group 2 received a modified version of the Atkins ketogenic diet, physical exercises in the gym and FA, as well as nutraceutical correction of increased appetite, probiotic intestinal composition, hepatoprotection. The duration of the treatment course was 4 weeks. Anthropometric methods and bioimpedansometry were used to control limb circumferences, waist and thigh.

Results and discussion. After treatment, patients in 1st group showed a decrease in body weight, lean and active cell mass, a decrease in musculoskeletal mass, and a decrease in total water due to extracellular water. A decrease in total cholesterol and high density lipoproteins (HDL) fraction, an increase in blood triglyceride fraction was noted. Leptin decreased by 12.73%. Patients of the 2nd group showed a decrease in body weight, fat mass, lean mass, total water and extracellular water. There was a decrease in total cholesterol, triglycerides, transaminases. Leptin decreased by 32.02%, insulin decreased by 9.87%. To prevent the development of fatty hepatosis against the background of the use of KD, patients of the 2nd group received nutraceutical correction: hepatoprotector Gepamin, metaprebiotic Stimbid-plus, modulating the formation of resident intestinal microbiota. To reduce appetite, the patients of the 2nd group were also prescribed anorexic - an algal product Nativ containing the polysaccharide fucoidan, having a prebiotic effect. Improvement of reparative processes in the liver, suppression of oxidative processes also contributed to the restoration of the sensitivity of insulin receptors, which was confirmed by the normalization of the lipid-carbohydrate spectrum of blood in patients of the 2nd group after the course of the treatment. The insulin decrease in patients of Group 2 indicated not only insulin resistance decrease, but also the lipogenesis decrease and stimulation of lipolysis. Adipose tissue reduction due to lipolysis stimulation was also indicated by a decrease in leptin expression.

Conclusion. Thus, a ketogenic diet, accompanied by nutraceutical correction of the intestinal microbiome and hepatoprotection can be effectively used in combination with physical activity in order to reduce body weight, fat mass and edema, as evidenced by a decrease in the expression level of leptin and insulin, correlating with the levels of fat loss and free water.

Keywords: lipedema, lower limbs, ketogenic diet, nutraceuticals, bioimpedansometry, fatty mass, leptin, gut microbiome

Acknowledgments: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Apkhanova T.V., Sergeev V.N., Krukova M.M., Vasilyeva V.A., Kulchitskaya D.B., Konchugova T.V., Sapelkin S.V. Influence of Ketogenic Diet and Nutraceutical Correction in the Complex Treatment of Lower Limbs Lipedema. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 20 (5): 26-36. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-5-26-36>

For correspondence: Tatiana V. Apkhanova, e-mail: apkhanova@yandex.ru

Received: May 12, 2021

Accepted: Oct 10, 2021

Липедема – хроническое заболевание, связанное с аномальным симметричным разрастанием подкожно-жировой клетчатки, преимущественно конечностей, и сопровождающееся в различной степени выраженности отеками нижних конечностей. Заболевание характеризуется прогрессированием с развитием запущенных случаев, которые приводят к значительным косметическим и физическим дефектам, затрудняющим повседневную активность пациенток, и к инвалидизации. По данным зарубежных исследователей, липедемой страдает около 11% женщин в возрасте старше 30 лет [1, 2].

Впервые заболевание было описано E.V. Allen and E.A.J. Hines в 1940 году как увеличение, главным образом, конечностей, за счет разрастания подкожного жира и появления отеков [3]. Липедема развивается исключительно у женщин, при этом верхние конечности поражаются значительно реже, чем нижние, но стопы и кисти никогда не затрагиваются, что подтверждает роль эстрогенов

в развитии липеды. Предполагается наследственная генетическая предрасположенность липеды, передающаяся по женской линии от матери к дочери по ауто-сомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью [4, 5]. Начало заболевания, как правило, связано с гормональными изменениями в периоды полового созревания, беременности или менопаузы. В дебюте заболевания пациентки отмечают легкую болезненность и склонность к образованию синяков непропорционально увеличенных нижних конечностей, которые усиливаются по мере увеличения жировых отложений до сильной боли и ограничения подвижности [6]. Часто пациенткам диагностируют различные заболевания лимфатической и венозной системы: лимфедему, варикозное расширение вен, посттромботическую болезнь, флеболимфедему. Это приводит к неэффективности прописанных протоколов лечения, что обуславливает психологические и социальные проблемы, депрессивные расстройства, связанные

со стойкими косметическими дефектами кожи нижних конечностей в виде «апельсиновой корки», бугристости контура ног, появления складок в области коленных суставов, затрудняющих движения при ходьбе. Пациентки придерживаются различных диетических ограничений, программ физических тренировок, но ожидаемого уменьшения отложений жировой клетчатки и улучшения контуров конечностей, как правило, не происходит [6].

Трудности диагностики липедемы обусловлены, прежде всего, до сих пор неизвестной этиологией заболевания, которое не имеет в МКБ-10 своего кода. Учитывая, что причина липедемы остается неизвестной, полного избавления от симптомов заболевания достичь невозможно.

Остается не изученным и патогенез заболевания. До конца неясно, какие факторы приводят к прогрессированию липогенеза при липедеме, основным проявлением которого являются непропорционально растущие адипоциты, замедляющие лимфатический дренаж с развитием микроангиопатии лимфатических капилляров [7, 8]. При липедеме лимфатические коллекторы анатомически интактны, при этом сохранена дренирующая функция паховых лимфоузлов. При прогрессировании липедемы увеличение адипоцитов предположительно повышает межклеточное давление, что может вызвать незначительную механическую обструкцию мелких лимфатических сосудов в перегородках, приводящую к легкому лимфостазу и отеку подкожной клетчатки. По мере прогрессирования заболевания может присоединиться лимфатический отек и развивается комбинированная форма лимфатической недостаточности – липолимфедема, сопровождающаяся формированием фиброза кожи, подкожной клетчатки и лимфатическим отеком стоп. Известно, что хронический лимфатический отек также приводит к гипертрофии адипоцитов [9]. Это увеличивает лимфатическую нагрузку и без того перегруженной лимфатической системы и формирует «порочный круг».

Однако, авторы некоторых публикации предполагают, что микроангиопатия лимфатических капилляров, расположенных в перегородках соединительной ткани между жировыми долями, вызывает повышенную проницаемость из-за хрупкости капилляров [10]. Это обуславливает легкое образование синяков и повышенную склонность к образованию отеков. Повышенная проницаемость лимфатических капилляров приводит к увеличению лимфатического объема, который превышает существующую дренажную способность и приводит к расширению предлимфатической сосудистой сети.

Застой интерстициальных белков вызывает сначала воспаление, а затем фиброз, что приводит к патологическим изменениям в лимфатических капиллярах, типичным для липедемы. Некоторые исследователи обнаружили увеличенные и облитерированные лимфатические микрососуды, лимфатические коллекторы, которые извилистым путем проходят через жировую подкожную ткань, и множественные микролимфатические аневризмы лимфатических капилляров у пациентов с липедемой, патофизиологическая роль которых еще не установлена [11, 12].

Симптоматическое лечение, в первую очередь, должно быть направлено на уменьшение субъективных жалоб и косметических дефектов, а также на предотвращение прогрессирования липедемы и инвалидизации. Целями данной тактики лечения является изменение образа жизни, формирование правильных пищевых привычек, нутрицевтическая коррекция пищевого и микроэлементного статуса, контроль веса, достаточная физическая ак-

тивность, а также воздействие на уменьшение отеков [2, 13]. Приверженность к здоровому образу жизни, индивидуально подобранные меры контроля веса, дифференцированные программы тренировок с целью оптимизации мышечно-венозной помпы (МВП) голени, уменьшение отеков, а также психосоциальная и ортопедическая коррекция являются важными составляющими консервативной терапии [13-15]. Компрессионная терапия липедемы включает применение бандажных систем, а также аппаратную пневмокомпрессию для повышения эффективности МВП голени.

Единственным радикальным методом коррекции аномальной жировой ткани является хирургическое вмешательство с применением липосакции. Разработанные новые техники липосакции, включая тумесцентную липосакцию, могут эффективно применяться у пациентов, не отвечающих на консервативную терапию, но их применение требует коррекции отеков, жировых разрастаний, низкой физической активности, а также психосоциально-го дистресса [16-18].

Применение мануального лимфодренажа для лечения липедемы не имеет доказательной базы, его использование не оправдано, поскольку при липедеме не наблюдается лимфатических нарушений, в отличие от лимфедемы [13, 15]. Однако, в некоторых странах (США, Германия) мануальный лимфодренаж рекомендуется при лечении липедемы с целью уменьшения боли и интерстициального воспаления [17, 19].

На этапе обследования и установления диагноза рекомендуется проведение дифференциальной диагностики липедемы с ожирением, липогипертрофией, множественным симметричным липоматозом, ангиолипоматозом, болезнью Деркума и классической лимфедемой. В случаях более выраженного отека следует учитывать другие причины классического отека нижних конечностей (хроническая венозная недостаточность, идиопатический циклический отек и ортостатический отек).

В настоящее время для оценки клинических признаков у всех пациентов с липедемой рекомендуется использование повторных измерений окружности пораженных конечностей, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и уровня ежедневной физической активности (ФА) [15]. Учитывая непропорциональное увеличение нижних конечностей, субоптимальными параметрами ожирения у пациентов с липедемой являются общая масса тела и ИМТ.

Достижение редукции локальных жировых отложений, а также нормализация общего веса тела являются конечными целями долгосрочного лечения липедемы. Достижение этих показателей невозможно без применения диетических программ.

Кетогенная низкоуглеводная диета (КД) впервые была применена в клинике в 1920 году для лечения эпилепсии [20]. В настоящее время КД все шире применяется для лечения ожирения и связанных с ним нарушений обмена веществ. Снижение уровня потребляемых углеводов при КД приводит к использованию жиров в качестве основного источника энергии за счет метаболизма кетонных тел (3-гидроксипантотат, ацетат, ацетоацетат), образующихся в печени в процессе кетогенеза, что повышает риск развития жирового гепатоза. Также в последнее время в доступной литературе активно обсуждаются некоторые аспекты влияния КД на микробиом кишечника [21]. КД влияет на микробиом кишечника двухфазно: сначала резко снижает разнообразие и богатство микрофлоры кишечника, которая постепенно восстанавливается до исходного уровня через 12 недель.

Все это послужило основанием для постановки исследования по изучению применения КД с целью снижения жировых отложений на конечностях пациенток с липедемой, с изучением особенностей редукции жировой массы и показателей гормонов жирового и углеводного обмена на фоне применения КД и нутрицевтической коррекции пищевого статуса пациенток.

Цель. Изучить влияние кетодиеты, сопровождающейся коррекцией изменений микробиома кишечника и гепатопротекцией, на редукцию жировых отложений при липедеме и динамику изменения гормонов липидного и углеводного обмена.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациенток с липедемой нижних конечностей I-III стадий по классификации Meier-Vollrath I., Schmeller W. [22]. Средний возраст пациенток составил $55,86 \pm 11,81$ лет, длительность заболевания – $10,2 \pm 2,4$ лет. Исследование было проведено на базе поликлиники и дневного стационара ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России с 2015 по 2020 г.

Больные были случайным образом разделены на 2 группы. 1-я группа (n=30) получала лечение, включавшее низкокалорийную диету (НКД) (1300 ккал/сутки) со структурой рациона: белки – 15%, жиры – 25%, 60% – сложные углеводы (овощи, фрукты, необработанные крупы, макароны из твердых сортов пшеницы); лечебную гимнастику (ЛГ) в зале, включающую последовательные упражнения на основные группы мышц туловища и конечностей, 30 минут в день, 5 дней в неделю, на курс-10-12, а также физическую активность (ФА) в виде ежедневной ходьбы до 3-5 км/день. 2-я группа (n=30) получала модифицированный вариант кетодиеты Аткинса (МКДА), учитывающий российские пищевые привычки и национальные особенности питания, включающий белки – 55%, жиры – 30%, углеводы – 15%; ЛГ в зале и ходьбу 3-5 км/день, а также нутрицевтическую коррекцию повышенного аппетита, пробиотического со-

става кишечника, гепатопротекцию. Нутрицевтическая коррекция пациенткам 2-й группы, получавшим МКДА, проводилась следующими нутриентами: анорексиком – гелем из гомогенизированных бурых водорослей семейства фукусов Баренцева моря Натив (по 1 столовой ложке за 30 минут перед обедом и ужином, запивая 1 стаканом жидкости, ежедневно); метапребиотическим препаратом Стимбифид-плюс, содержащим природные фруктолигосахариды, полисахариды и метабиотик – лактат кальция, стимулирующие рост и размножение нормобиоты (по 2 таблетке x 3 раза в день после приема пищи), а также гепатопротектором Гепамин, содержащим аминокислоты аргинин, лейцин, изолейцин, валин (по 2 таблетке x 2 раза в день во время приема пищи). Длительность курса лечения составила 4 недели.

Применялись антропометрические методы контроля: измерение окружностей конечностей в симметричных точках нижних конечностей (стопа, голень и бедро), окружностей талии (ОТ) и бедер (ОБ) до и после 4-х недельного курса лечения. Для исследования распределения состава тела и количественной оценки отеков и жировой ткани в организме применялся метод биоимпедансометрии (БИМ) с использованием анализатора состава тела «Медасс ABC-02» («МЕДАСС», г. Москва, Россия) (табл. 1).

Проводилось исследование биохимических показателей (печеночного обмена, липидного спектра крови), а также уровня гормонов – показателей инсулина и лептина в плазме крови до и после курса лечения.

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программы Statistica 10.0 («StatSoft», США) с оценкой достоверности различий между двумя средними величинами при помощи парного t-критерия Стьюдента. Различия между средними величинами считались достоверными при $p < 0,05$. Проведен корреляционный анализ показаний веса тела, показателей биоимпедансометрии и показателей лептина и инсулина в плазме крови до и после лечения с использованием корреляционного анализа Спирмена.

Таблица 1. Антропометрические показатели больных до лечения в обеих группах (НКД + ЛГ в зале + ФА/МКДА + нутрицевтики + ЛГ в зале + ФА)

Table 1. Anthropometric parameters of patients before treatment in both groups (LCD + PE + FA / KD + nutraceuticals + PE + FA)

Антропометрический показатель / Anthropometric parameter	1-я группа (n=30) НКД + ЛГ в зале + ходьба (M±SD) / 1st group (n = 30) LCD + PE + walking	2-я группа (n=30) МКДА + нутрицевтики + ЛГ в зале + ходьба (M±SD) / 2nd group (n = 30) KD + nutraceuticals + PE + walking
Возраст, годы / Age, years	55,34±9,19	56,06±11,66
Масса тела, кг / Body weight, kg	93,89±17,82	92,69±15,79
Рост, см / Height, cm	165,00±6,30	166,0±5,51
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg / m ²	34,23±6,30	33,70±6,08
ОТ, см / WC, cm	100,83±12,88	98,05±13,08
ОБ, см / TC, cm	116,56±12,42	115,00±11,26
Маллеолярная окружность, см / Malleolar circumference, cm	25,63±3,74	25,5±5,9

Примечание: M – среднее значение; SD – стандартное отклонение

Note: M – mean value; SD is the standard deviation

Таблица 2. Динамика показателей биоимпедансометрии больных липедемой до и после лечения
Table 2. Dynamics of bioimpedance measurements in patients with lipedema before and after treatment

Показатели БИМ / BIM parameter	1-я группа (n=30) Г НКД+ ЛГ в зале + ФА (M±SD)/ 1st group (n = 30) L LCD + PE + walking		2-я группа (n=30) МКДА + нутрицевтики + ЛГ в зале + ФА (M±SD) / 2nd group (n = 30) KD + nutraceuticals + PE + walking	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	Вес тела, кг / Body weight, kg	93,89±17,82	91,77±17,13*	92,69±15,79
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg / m ²	34,23±6,30	33,10±5,73*	33,70±6,08	32,39±5,50**
Индекс талия/бедра / Waist / thigh Index	0,86±0,06	0,84±0,06*	0,85±0,06	0,83±0,06
Фазовый угол, градусы / Phase angle, degrees	7,60±2,58	6,86±0,56*	7,55±2,65	6,95±0,70
Жировая масса, % / Fat mass,%	40,91±10,66	39,10±9,56	39,01±10,35	36,48±10,89**
Тощая масса, кг / Lean weight, kg	57,91±8,81	53,31±7,79*↓	55,80±8,56	53,26±6,16*
Активная клеточная масса, кг / Active cell mass, kg	32,71±7,86	31,07±4,88↓	33,48±10,25	30,28±3,86
Скелетно-мышечная масса, % / Musculoskeletal mass,%	24,53±5,05	23,54±4,5*↓	24,59±5,22	22,90±3,27*
Общая жидкость, кг / Total water, kg	39,96±6,50	38,57±5,45*↑	40,19±6,37	37,81±4,20**
Внеклеточная жидкость, кг / Extracellular water, kg	17,01±3,29	16,30±3,07*	16,95±3,00	15,88±2,67**

Примечание: M – среднее значение; SD – стандартное отклонение. Статистический анализ различий с t-критерием Стьюдента для парных значений, значимых при p<0,05; * – p <0,05; ** – p <0,001

Note: M – mean value; SD – standard deviation. Statistical analysis of differences with Student's T-test for paired values significant at p <0,05; * – p <0,05; ** – p <0,001

Таблица 3. Динамика показателей липидограммы, печеночных ферментов, уровня глюкозы и гормонов крови больных липедемой до и после лечения
Table 3. Dynamics of lipid profile, liver enzymes, glucose and blood hormones in patients with lipedema before and after treatment

Биохимические показатели / Biochemical indicators	1-я группа (n=30) Г НКД+ ЛГ в зале + ФА / 1st group (n = 30) L LCD + PE + walking			2-я группа (n=30) МКДА + нутрицевтики + ЛГ в зале + ФА / 2nd group (n = 30) KD + nutraceuticals + PE + walking		
	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	P	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	P
	Холестерин общий, ммоль/л / Total cholesterol, mmol / l	6,18±0,89	5,61±0,66*	0,002	6,36±1,03	5,81±0,94*
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol / l	1,66±0,44	1,41±0,20*	0,016	1,70±0,49	1,35±0,20*	0,002
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol / l	3,91±1,09	3,51±0,61	0,645	4,06±1,40	3,97±0,97	0,183
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol / l	1,36±0,51	1,53±0,52 *	0,028	1,47±0,48	1,17±0,25*↓	0,002
Глюкоза, ммоль/л /Glucose, mmol / l	5,52±0,53	5,27±0,47	0,056	5,36±0,42	5,20±0,43*	0,005
АСТ, ЕД/л/ AST, U / L	24,88±8,64	21,00±5,25*	0,038	23,14±5,53	20,15±4,20**	0,000
АЛТ, ЕД/л/ ALT, U / L	24,09±10,41	22,48±9,06	0,351	22,97±10,12	21,15±9,35	0,240
Гаммаглута-милтранс-фераза (ГГТ), ЕД/л / Gammaglut- miltrans-ferase (GGT), U / L	57,11±75,44	41,25±48,28	0,062	59,46±82,63	48,10±66,79*	0,042
Лептин, нг/мг / Leptin, ng / mg	59,76±29,38	45,37±28,68**	0,000	57,53±18,41	39,09±14,00**	0,0001
Инсулин, мкМЕ/мл / Insulin, μU / ml	11,02±5,57	10,21±4,26	0,249	11,05±4,14	9,96±3,04*	0,026

Примечание: M – среднее значение; SD – стандартное отклонение. Статистический анализ различий с t-критерием Стьюдента для парных значений, значимых при p<0,05; * – p <0,05; ** – p <0,001

Note: M – mean; SD is the standard deviation. Statistical analysis of differences with Student's t-test for paired values significant at p <0,05; * – p <0,05; ** – p <0,001

Результаты и обсуждение

Все пациентки до лечения предъявляли жалобы на симметричное увеличение в объеме нижних конечностей за счет различной степени выраженных непропорциональных жировых отложений в области бедер, ягодиц и голеней, без вовлечения стоп; существенные косметические дефекты в виде неровности и бугристости контуров нижних конечностей, с образованием складок вокруг коленных суставов, создающих неудобства при ходьбе и движениях. Больных беспокоили ощущение тяжести и дискомфорта в ногах с умеренной чувствительностью и болезненностью при пальпации. Отеки и боль усиливались в жаркое время года и при физических нагрузках и не уменьшались при элевации конечностей. Ранее применяемые неоднократные меры по снижению веса не влияли на параметры веса тела и контуры конечностей. Симптом Штеммера, патогномоничный для лимфедемы, был отрицательным. У некоторых пациенток отмечалась в разной степени выраженности вальгусная деформация коленных суставов, а также стоп, с плоскостопием разной степени. Кожа конечностей при пальпации мягкая, рыхлая, умеренно болезненная в области отложения жировой ткани, с неровной поверхностью за счет эффекта «апельсиновой корки», бугристости и складок между жировыми отложениями. Отмечалось резкое разделение нормальных и аномальных тканей на лодыжке (манжетный признак липедемы). У большинства пациенток отмечался II и III типы липедемы ног, в 30% – в сочетании с типом IV (с вовлечением жирового разрастания на руках) [10, 22].

Через 4 недели исследования у больных 1-й группы отмечено снижение массы тела на 2,3 % от начальных значений ($p < 0,05$). По данным БИМ отмечено снижение ИМТ на 3,1%, $p < 0,05$; снижение тощей и активной клеточной массы – на 7,95% и 5,02% соответственно, уменьшение скелетно-мышечной массы – на 4,1%, $p < 0,05$, а также уменьшение общей жидкости за счет внеклеточной жидкости – на 3,4% и 4,18%, $p < 0,05$, соответственно. Показатели биохимических тестов выявили статистически значимое снижение общего холестерина и фракции ЛПВП, а также повышение фракции триглицеридов крови (ТГ). Динамика уровней трансаминаз крови, инсулина были статистически незначимыми, лептин снизился на 12,73 %, $p < 0,05$ (табл. 2, 3).

У больных 2-й группы, получавших МКДА и комплексную нутрицевтическую коррекцию пищевого статуса, на фоне ФА и ЛГ в зале, отмечено снижение веса на 3,74 % от исходного веса тела, $p < 0,001$. По данным БИМ отмечено снижение жировой массы на 6,49% $p < 0,001$; тощей массы – на 4,56%, $p < 0,05$; снижение общей жидкости и внеклеточной жидкости – на 5,93% и 6,32%, $p < 0,001$, соответственно. Произошли статистически значимые изменения биохимических показателей: снизились уровни общего холестерина, триглицеридов, трансаминаз, гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ) ($p < 0,002$). В результате снижения веса и уменьшения жировой массы отмечено снижение экспрессии лептина на 32,02 %, $p < 0,001$; снижение уровня инсулина крови на 9,87%, $p < 0,05$ (табл. 2, 3).

Корреляционный анализ Спирмена

Для оценки возможности корреляции между результатами массы тела, показателями БИМ и экспрессии гормонов жировой ткани и инсулина проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена r . Пороговые значения r были следующими: 0,00-0,39 – «слабая корреляция»; 0,40-0,79 – «умеренно-сильная корреляция»; 0,80-1 – «очень сильная корреля-

ция». Пороговое значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым для всех исследованных переменных.

Масса тела до лечения коррелировала с такими показателями, как общая жидкость, внеклеточная жидкость, жировая масса у пациенток обеих групп ($r > 0,80$, $p < 0,05$).

Выявленная корреляционная зависимость результатов лечения у пациентов 1-й группы (НКД+ЛГ+ФА): масса тела после/жировая масса после $r = 0,89$, $p < 0,05$; масса тела после/общая жидкость после $r = 0,87$, $p < 0,05$; масса тела после/внеклеточная жидкость после $r = 0,81$, $p < 0,05$;

Корреляционная зависимость результатов лечения у пациентов 2-й группы: масса тела после/жировая масса после, $r = 0,82$, $p < 0,05$; масса тела после/общая жидкость после, $r = 0,77$, $p < 0,05$; масса тела после/внеклеточная жидкость после, $r = 0,68$, $p < 0,05$; масса тела после/ОБ после $r = 0,82$, $p < 0,05$; ОБ после/жировая масса после, $r = 0,77$, $p < 0,05$; ОБ после/лептин после, $r = 0,58$, $p < 0,05$.

Из приведенных выше результатов корреляционного анализа следует, что у пациенток обеих групп отмечалось снижение массы за счет дренирования избытка жидкости, за счет внеклеточной жидкости, что свидетельствует об эффективности ФА и ЛГ в зале, но корреляция объемов конечностей (ОБ) с массой тела выявлена только у пациенток 2-й группы, более того, у пациенток 2-й группы выявлена также корреляция между ОБ после/лептином после лечения, что может свидетельствовать о возможности коррекции избыточных жировых отложений на бедрах при липедеме при применении кетодиеты и комплексной нутрицевтической поддержки.

Рисунки 1-4 показывают непараметрическую корреляцию Спирмена для массы тела/показателей БИМ.

Липедема – сложно диагностируемое заболевание, которое часто ошибочно принимают за лимфедему или ожирение. Несмотря на отсутствие объективных критериев диагностики и полного понимания патофизиологических механизмов, ранняя диагностика липедемы имеет решающее значение для предотвращения и развития сопутствующих осложнений (морбидное ожирение и липолимфедема), которые могут привести к существенным нарушениям функционирования и развитию депрессивных расстройств. Временное отсутствие кода в МКБ-10 не должно препятствовать разработке критериев диагностики и эффективного лечения липедемы. Исследование эффективности комплексных реабилитационных программ лечения липедемы остается актуальной задачей реабилитационной медицины.

Поскольку патогенез липедемы точно не известен, патогенетическое лечение остается на данном этапе недоступным. Единственный радикальный метод уменьшения локальных жировых отложений на конечностях – тумесцентная липосакция – в России широко не применяется. Использование лимфодренажных методов при липедеме остается малоэффективным и не имеет доказательной базы [15-18].

Лимфатическая функция нижних конечностей у пациентов с липедемой была изучена с помощью количественной лимфосцинтиграфии, показавшей, что при липедеме может присутствовать незначительная лимфатическая недостаточность по сравнению со здоровым контролем. Однако степень лимфатической недостаточности никогда не достигает уровня истинного лимфатического отека, а крупные лимфатические коллекторы сохраняют дренажную функцию [6, 8, 14, 15, 18-21]. В связи с этим вопрос о применении лимфодренажных методов при липедеме остается спорным.

Единичные сообщения о применении кетогенной низкоуглеводной диеты при липедеме встречаются в

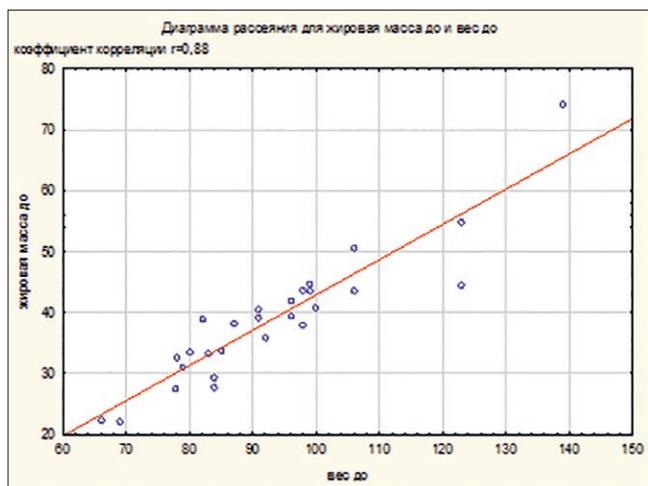


Рис. 1. Корреляционный анализ Спирмена для жировой массы до лечения и массы тела до лечения

Fig. 1. Spearman's correlation analysis for pretreatment fat mass and pretreatment body weight

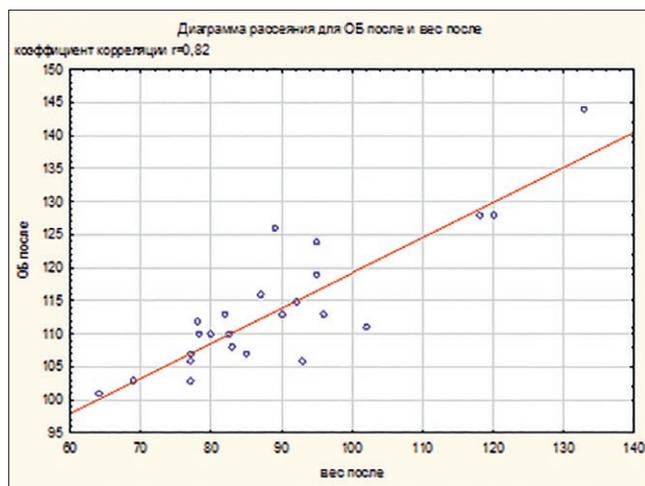


Рис. 2. Корреляционный анализ Спирмена для объема бедра после лечения и массы тела после лечения

Fig. 2. Spearman's correlation analysis for post-treatment hip volume and post-treatment body weight

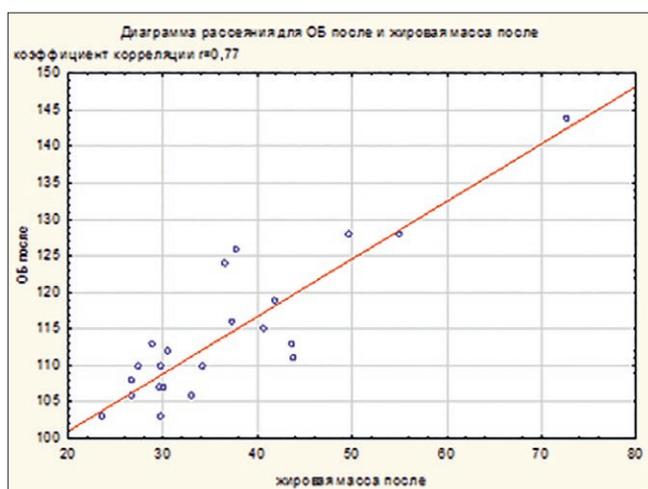


Рис. 3. Корреляционный анализ Спирмена для объема бедра после лечения и жировой массой после лечения

Fig. 3. Spearman's correlation analysis for post-treatment hip volume and post-treatment fat mass

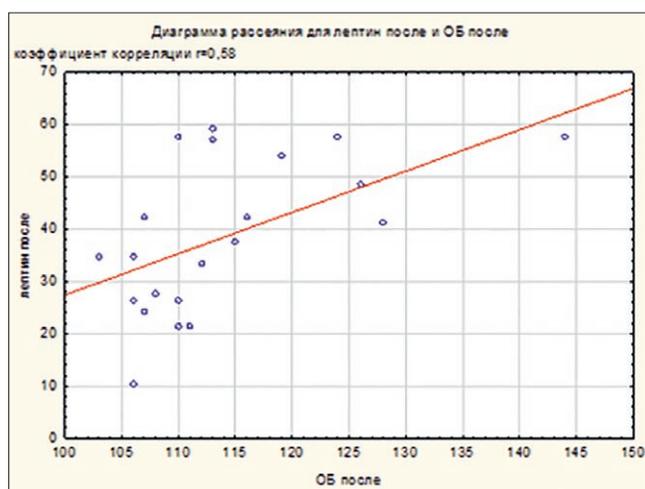


Рис. 4. Корреляционный анализ Спирмена для объема бедра после лечения и лептином после лечения

Fig. 4. Spearman's correlation analysis for hip volume after treatment and leptin after treatment

зарубежных источниках [23]. В настоящее время КД все шире применяется для лечения ожирения и связанных с ним нарушений обмена веществ. Отличие МКДА от КД в том, что она более гибкая и позволяет пациентам получить более широкий выбор подходящих жиров, как по количеству, так и по качеству. МКДА рассматривается как один из вариантов КД. При применении КД в условиях дефицита углеводов необходимую энергию организм получает от использования жиров как основного энергетического источника за счет метаболизма кетоновых тел, образующихся в гепатоцитах в процессе кетогенеза (β -гидроксибутират, ацетат и ацетоацетат). Повышенное содержание в КД насыщенных жиров, а также увеличение образования кетонов в печени приводит к повышенному образованию в печени триглицеридов с высокой вероятностью развития жирового гепатоза.

В научных публикациях последних лет активно обсуждаются и некоторые аспекты влияния кетогенной диеты на микробиом кишечника [21]. КД влияет на микробиом кишечника двухфазно: сначала резко снижает разнообразие и богатство микрофлоры кишечника, которые

через 12 недель восстанавливаются до своего исходного уровня. На первом этапе при применении КД снижение α -разнообразия и количества различных видов микробиома кишечника приводит к уменьшению образования короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и лактата, увеличению продукции сероводорода [21]. КЦЖК образуются преимущественно в результате анаэробной деятельности резидентной микробиоты толстой кишки и регулируют интенсивность метаболических процессов через систему сигнальных молекул, воздействующих на рецепторы свободных жирных кислот (FFAR2-3 – free fatty acid receptor). Повышенная экспрессия FFAR2, FFAR3 обнаружена в жировой ткани и толстом кишечнике. Установлено, что FFAR2 сохраняют энергию за счет стимуляции липогенеза и ингибирования липолиза [24, 25].

Печень и кишечная микрофлора являются основными системами, при взаимодействии которых осуществляются процессы детоксикации организма. Микробиота в составе биопленки толстого кишечника трансформирует химические вещества в нетоксические конечные продукты или в промежуточные соединения, легко раз-

рушаемые в печени и удаляемые из организма. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям. Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений. Изменение микрофлоры кишечника при хронических заболеваниях печени сопровождается нарушением процессов ферментации КЦЖК, что приводит к изменению их состава и концентрации в просвете толстого кишечника [25-27].

По данным последних исследований, почти в 90% случаев ожирение связано с дисбиозом кишечника, сопровождающимся активацией провоспалительных цитокинов, свободно-радикальных перекиссных реакций, приводящим к росту адипоцитов и висцерального жира с формированием инсулинорезистентности [23]. В ранее проведенных исследованиях установлено, что повышенный индекс десатурации жирных кислот (DI), а также повышенная активность фермента стеароил-КоА-десатураза (SCD1) указывают на усиление липогенеза при ожирении [28]. Позже, в исследовании американских ученых была установлена связь между повышением активности индекса сатурации жирных кислот, содержащихся в жировой ткани при липедеме и усилением липогенеза и экспрессии гена SCD1 [28].

Таким образом, все эти сведения послужили основанием для постановки работы по изучению влияния КД на редукцию жировых отложений при липедеме и динамику изменения показателей липидного и печеночного обмена, а также динамику продукции лептина и инсулина в крови.

Пациентам обеих групп назначался четырехнедельный курс ЛГ в зале и ФА в виде дозированной ходьбы (3-5 км/день в среднем темпе). Пациенты 1-й группы получали НКД (1300 ккал/сутки). Пациенты 2-й группы получали вариант КД – МКДА, также нутрицевтическую коррекцию, направленную на предотвращение развития жирового гепатоза: внутрь назначался гепатопротектор Гепамин, по стандартной схеме в течение 4-х недель. Для коррекции микробиома кишечника при КД применяли метапребиотик «Стимбифид-плюс», содержащий фруктоолигосахариды, инулин и лактат, модулирующие образование резидентных бифидо- и лактобактерий, которые восполняли дефицит КЦЖК. Пребиотическим действием также обладает полисахарид фукоидан, входящий в состав водорослевого продукта Натив, назначавшийся как анорексик.

После окончания курса лечения в обеих группах отмечено достоверное снижение ИМТ: у больных 1-й группы с $34,23 \pm 6,3$ до $33,1 \pm 5,73$ ($p < 0,05$), у больных 2-й группы – с $33,7 \pm 6,08$ до $32,39 \pm 5,5$ ($p < 0,001$). Однако у пациентов 1-й группы, по данным БИМ, наряду с потерей жировой массы отмечено снижение активной клеточной и скелетно-мышечной массы (на 5,02% и 4,1% соответственно, $p < 0,05$), что расценивалось нами как результат дисбаланса между возросшей потребностью организма в энергетических и пластических веществах при выполнении комплексных физических упражнений (ЛГ в зале, ходьба) и компенсаторной активации процессов глюконеогенеза за счет катаболизма мышечных белков. Данные процессы снижают адаптацию, общую работоспособность, что приводит к ухудшению интенсивности обмена веществ и истощению функциональных резервов, что подтверждается уменьшением значения фазового угла на 9,74% ($p < 0,05$) – интегрального показателя при биоимпедансометрии, отража-

ющего эту динамику. У пациенток 1-й группы отмечалось также повышение фракции ТГ в крови, свидетельствующее о повышении образования жиров в печени.

У пациентов 2-й группы, получавшей на фоне МКДА водорослевый продукт «Натив» и метапребиотик, восстанавливающие микробиоценоз кишечника, установлено более выраженное снижение ИМТ на 3,61% ($p < 0,001$) за счет уменьшения избыточной жировой массы на 6,49% ($p < 0,001$) и внеклеточной жидкости на 6,32% ($p < 0,001$), сохранения уровня активной клеточной массы и значительный фазовый угол, свидетельствующих о повышении физической активности, уровня работоспособности и восстановления метаболической регуляции на фоне сохранения функциональных резервов. Включение корректора микробиоты кишечника позволяет восстановить резидентную кишечную микрофлору. В свою очередь, нормализация микробиоты кишечника проявляется большим снижением веса за счет снижения жировой массы, без потери скелетно-мышечного компонента, что контролируется при проведении БИМ.

В результате проведенных исследований установлено, что при использовании водорослевого продукта «Натив» у пациентов 2-й группы отмечалось чувство «быстрого насыщения» за счет анорексигенного действия данного препарата, которое обеспечивается за счет входящих в его состав альгиновых кислот, удерживающих влагу и сопровождается снижением объема принимаемой пищи. Водорослевый гель «Натив» содержит большое количество эссенциальных микронутриентов, витаминов и минералов (витаминов В – комплекса, жирорастворимых витаминов-антиоксидантов А, Е, К, минералов йода, кальция, железа, магния, марганца, меди, селена и пр.), а также полисахариды фукоидан и фукоксантин, оказывающих выраженное иммуномодулирующее, антиоксидантное, бифидогенное действие за счет восстановления количественного и качественного состава и нормализации кишечного микробиома.

При использовании КД существует высокая вероятность формирования жирового гепатоза из-за повышенного образования и накопления в печени триглицеридов. Патогенетически обоснованное включение в комплексную нутритивную коррекцию гепатопротектора Гепамин способствовало восстановлению функции фосфолипидов клеточных мембран гепатоцитов, повысило устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов, токсинов и желчных кислот. Улучшение репаративных процессов в печени, купирование окислительных процессов способствовало также восстановлению чувствительности инсулиновых рецепторов, что подтвердилось нормализацией липидно-углеводного спектра крови у пациентов 2-й группы после курса лечения. Снижение инсулина у пациентов 2-й группы свидетельствовало не только о снижении инсулинорезистентности, но также о снижении липогенеза и стимуляции липолиза. О редукции жировой ткани за счет стимуляции липолиза свидетельствовало также снижение экспрессии лептина. У больных с липедемой на фоне лечения отмечалось также улучшение настроения, общего самочувствия, повышение приверженности к лечению. Это можно объяснить как прямым воздействием кетонов на мозг, так и значимыми изменениями массы тела и редукции жировых отложений на фоне проводимого лечения.

Заключение

Таким образом, разработанная реабилитационная программа больных с липедемой, включающая кетодиету, нутрицевтическую коррекцию дисбиоза

и гепатопротекцию, а также физические упражнения эффективно снижает массу тела, приводит к редукции жировой массы, объема конечностей, устраняет отеки, избыточную внеклеточную жидкость. Крылатая фраза «жиры сгорают в пламени углеводов» принадлежит биохимикам, но отражает истинную клиническую картину липолиза при применении КД. Кетогенная диета в сопровождении нутрицевтической коррекции микро-

биома кишечника и гепатопротекции может эффективно применяться в комплексе с физическими нагрузками с целью снижения массы тела, жировой массы и отеков, о чем свидетельствует положительная динамика объемных показателей конечностей, показателей БИМ и снижения уровня экспрессии лептина и инсулина, коррелирующих с уровнями снижения жировой массы и свободной жидкости.

Список литературы

1. Buso G., Depairon M., Tomson D., Raffoul W., Vettor R., Mazzolai L. Lipedema: A Call to Action! *Obesity*. 2019; 27(10): 1567-1576. <https://doi.org/10.1002/oby.22597>
2. Herbst K.L., Mirkovskaya L., Bharhagava A., Chava Y., Te C.H.T. Lipedema fat and signs and symptoms of illness, increase with advancing stage. *Medical Archives*. 2015; V.7(4): 10 p.
3. Allen E., Hines E.A. Lipedema of the legs: A syndrome characterized by fat legs and orthostatic edema. *Mayo Clinic Proceedings*. 1940; (15): 184-187. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-34-5-1243>
4. Földi E., Földi M. Lipedema. *Textbook of lymphology*. Elsevier. 2006: 417-27.
5. Fonder M.A., Loveless J.W., Lazarus G.S. Lipedema, a frequently unrecognized problem. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 57(2): 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.09.023>
6. Buck D.W., Herbst K.L. Lipedema: A relatively common disease with extremely common misconceptions. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016; (4): e1043. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001043>
7. Al-Ghadban S. et al. Dilated blood and lymphatic microvessels, angiogenesis, increased macrophages, and adipocyte hypertrophy in lipedema thigh skin and fat tissue. *International Journal of Obesity*. 2019: 8747461. <https://doi.org/10.1155/2019/8747461>
8. Amann-Vesti B.R., Franzeck U.K., Bollinger A. Microlymphatic aneurysms in patients with lipedema. *Lymphology*. 2001; 34(4): 170-5.
9. Brorson H. Adipose tissue in lymphedema: the ignorance of adipose tissue in lymphedema. *Lymphology*. 2004; 37(4): 175-7.
10. Foldi M., Foldi E. *Lehrbuch der lymphologie fur mediziner und physiotherapeuten*. Jena: Urban und Fischer Verlag. 2005.
11. Bollinger A. Microlymphatics of human skin. *International Journal of Microcirculation*. 1993; 12(1): 1-15.
12. Amann-Vesti B.R., Franzeck U.K., Bollinger A. Microlymphatic aneurysms in patients with lipedema. *Lymphology*. 2001; 34(4): 170-5.
13. Langendoen S., Habbema L., Nijsten T., Neumann H. Lipoedema: From clinical presentation to therapy. A review of the literature. *British Journal of Dermatology*. 2009; (161): 980-986. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09413.x>
14. Coppel T., Cunneen J., Fetzer S., Gordon K., Hardy D., Jones J. Best Practice Guidelines: The management of lipoedema Vol. 13. *Wounds UK*. Available at: <http://www.wounds-uk.com/best-practice-statements/best-practice-guidelines-the-management-of-lipoedema> 2017. (accessed 30.12.2017)
15. Halk A.B., Damstra R.J. First Dutch guidelines on lipedema using the international classification of functioning, disability and health. *Phlebology*. 2017; 32(3): 152-159. <https://doi.org/10.1177/0268355516639421>
16. Peled A.W., Slavina S.A., Brorson H. (2012). Long-term Outcome After Surgical Treatment of Lipedema. *Annals of Plastic Surgery*. 2012; 68(3): 303-307. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e318215791e>
17. Peprah K., MacDougall D. Liposuction for the Treatment of Lipedema: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. 2019.
18. van de Pas C.B., Boonen R.S., Stevens S., Willemsen S., Valkema R., Neumann M. (2020). Does tumescent liposuction damage the lymph vessels in lipoedema patients? *Phlebology*. 2020; 35(4): 231-236. <https://doi.org/10.1177/0268355519885217>
19. Kruppa P., Georgiou I., Biermann N., Prantl L., Klein-Weigel P., Ghods M. Lipedema—pathogenesis, diagnosis and treatment options. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020; (117): 396-403. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0396>
20. Helmholtz H.F. The treatment of epilepsy in childhood: five years' experience with the ketogenic diet. *JAMA*. 1927; (88): 2028-32. <https://doi.org/10.1001/jama.1927.02680520018008>
21. Paoli A., Mancin L., Bianco A., Thomas E., Mota J.F., Piccini F. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? *Genes (Basel)*. 2019; 10(7): 534 p. <https://doi.org/10.3390/genes10070534>
22. Meier-Vollrath I., Schmeller W. Lipödem-aktueller Stand, neue Perspektiven. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2004; 2(3): 181-186. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0353.2004.04051.x>
23. Keith L., Seo C.A., Rowsemitt C., Pfeffer M., Wahi M., Staggs M., Dudek J., Gower B., Carmody M. Ketogenic diet as a potential intervention for lipedema. *Medical Hypotheses*. 2021; V.146: 110435. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110435>
24. Al-Ghadban S., Diaz Z.T., Singer H.J., Mert K.B., Bunnell B.A. Increase in Leptin and PPAR-γ Gene Expression in Lipedema Adipocytes Differentiated in vitro from Adipose-Derived Stem Cells. *Cells*. 2020; 9(2): 430 p. <https://doi.org/10.3390/cells9020430>
25. Чихачева Е.А., Селиверстов П.В., Ерофеев Н.П., Добрица В.П., Радченко В.Г. Повышение эффективности терапии пациентов с заболеваниями печени на фоне дисбиоза кишечника короткоцепочечными жирными кислотами. *Лечащий врач*. 2013; (1): 85-91.
26. Костюкевич О.И., Былова Н.А., Симбирцева А.С. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей. *РМЖ. Гастроэнтерология*. 2016; (11): 713-720.
27. Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А. Микробиота кишечника – новый фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. *Лечащий врач*. 2019; (2): 50-55.
28. Yee J.K., Phillips S.A., Allamehzadeh K., Herbst K.L. Subcutaneous adipose tissue fatty acid desaturation in adults with and without rare adipose disorders. *Lipids in Health and Disease*. 2012; (11(19)): 1-11. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-19>

References

1. Buso G., Depairon M., Tomson D., Raffoul W., Vettor R., Mazzolai L. Lipedema: A Call to Action! *Obesity*. 2019; 27(10): 1567-1576. <https://doi.org/10.1002/oby.22597>
2. Herbst K.L., Mirkovskaya L., Bharhagava A., Chava Y., Te C.H.T. Lipedema fat and signs and symptoms of illness, increase with advancing stage. *Medical Archives*. 2015; V.7(4): 10 p.
3. Allen E., Hines E.A. Lipedema of the legs: A syndrome characterized by fat legs and orthostatic edema. *Mayo Clinic Proceedings*. 1940; (15): 184-187. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-34-5-1243>
4. Földi E., Földi M. Lipedema. *Textbook of lymphology*. Elsevier. 2006: 417-27.
5. Fonder M.A., Loveless J.W., Lazarus G.S. Lipedema, a frequently unrecognized problem. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 57(2): 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.09.023>
6. Buck D.W., Herbst K.L. Lipedema: A relatively common disease with extremely common misconceptions. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016; (4): e1043. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001043>

7. Al-Ghadban S. et al. Dilated blood and lymphatic microvessels, angiogenesis, increased macrophages, and adipocyte hypertrophy in lipedema thigh skin and fat tissue. *International Journal of Obesity*. 2019; 8747461. <https://doi.org/10.1155/2019/8747461>
8. Amann-Vesti B.R., Franzeck U.K., Bollinger A. Microlymphatic aneurysms in patients with lipedema. *Lymphology*. 2001; 34(4): 170-5.
9. Brorson H. Adipose tissue in lymphedema: the ignorance of adipose tissue in lymphedema. *Lymphology*. 2004; 37(4): 175-7.
10. Foldi M., Foldi E. Lehrbuch der lymphologie fur mediziner und physiotherapeuten. *Jena: Urban und Fischer Verlag*. 2005.
11. Bollinger A. Microlymphatics of human skin. *International Journal of Microcirculation*. 1993; 12(1): 1-15.
12. Amann-Vesti B.R., Franzeck U.K., Bollinger A. Microlymphatic aneurysms in patients with lipedema. *Lymphology*. 2001; 34(4): 170-5.
13. Langendoen S., Habbema L., Nijsten T., Neumann H. Lipoedema: From clinical presentation to therapy. A review of the literature. *British Journal of Dermatology*. 2009; (161): 980-986. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09413.x>
14. Coppel T., Cunneen J., Fetzer S., Gordon K., Hardy D., Jones J. Best Practice Guidelines: The management of lipedema Vol. 13. Wounds UK. Available at: <http://www.wounds-uk.com/best-practice-statements/best-practice-guidelines-the-management-of-lipoedema> 2017. (accessed 30.12.2017)
15. Halk A.B., Damstra R.J. First Dutch guidelines on lipedema using the international classification of functioning, disability and health. *Phlebology*. 2017; 32(3): 152-159. <https://doi.org/10.1177/0268355516639421>
16. Peled A.W., Slavin S.A., Brorson H. (2012). Long-term Outcome After Surgical Treatment of Lipedema. *Annals of Plastic Surgery*. 2012; 68(3): 303-307. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e318215791e>
17. Peprah K., MacDougall D. Liposuction for the Treatment of Lipedema: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2019.
18. van de Pas C.B., Boonen R.S., Stevens S., Willemsen S., Valkema R., Neumann M. (2020). Does tumescent liposuction damage the lymph vessels in lipedema patients? *Phlebology*. 2020; 35(4): 231-236. <https://doi.org/10.1177/0268355519885217>
19. Kruppa P., Georgiou I., Biermann N., Prantl L., Klein-Weigel P., Ghods M. Lipedema—pathogenesis, diagnosis and treatment options. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020; (117): 396-403. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0396>
20. Helmholz H.F. The treatment of epilepsy in childhood: five years' experience with the ketogenic diet. *JAMA*. 1927; (88): 2028-32. <https://doi.org/10.1001/jama.1927.02680520018008>
21. Paoli A., Mancini L., Bianco A., Thomas E., Mota J.F., Piccini F. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? *Genes (Basel)*. 2019; 10(7): 534 p. <https://doi.org/10.3390/genes10070534>
22. Meier-Vollrath I., Schmeller W. Lipödem-aktueller Stand, neue Perspektiven. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2004; 2(3): 181-186. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0353.2004.04051.x>
23. Keith L., Seo C.A., Rowsemitt C., Pfeiffer M., Wahi M., Staggs M., Dudek J., Gower B., Carmody M. Ketogenic diet as a potential intervention for lipedema. *Medical Hypotheses*. 2021; V.146: 110435. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110435>
24. Al-Ghadban S., Diaz Z.T., Singer H.J., Mert K.B., Bunnell B.A. Increase in Leptin and PPAR-γ Gene Expression in Lipedema Adipocytes Differentiated in vitro from Adipose-Derived Stem Cells. *Cells*. 2020; 9(2): 430 p. <https://doi.org/10.3390/cells9020430>
25. Chihacheva E.A., Seliverstov P.V., Erofeev N.P., Dobrica V.P., Radchenko V.G. Povyshenie effektivnosti terapii pacientov s zabolevaniyami pecheni na fone disbioza kishechnika korotkocepochechnymi zhirnymi kislotami [Improving the effectiveness of therapy in patients with liver disease associated with intestinal dysbiosis with short-chain fatty acids]. *Lechaschi Vrach*. 2013; (1): 85-91 (In Russ.).
26. Kostyukevich O.I., Bylova N.A., Simbirceva A.S. Rol' kishechnoj mikrobioty v razvitiy zabolevanij pecheni i zhelchevyvodyashchih putej [The role of gut microbiome in the development of liver and biliary tract diseases]. *RMJ Gastroenterology*. 2016; (11): 713-720 (In Russ.).
27. Nechaeva G.I., Lyalyukova E.A. Mikrobiota kishechnika – novyj faktor riska serdechno-sosudistyh i cerebrovaskulyarnyh zabolevanij [Gut microbiota is a new risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases]. *Lechaschi Vrach*. 2019; (2): 50-55 (In Russ.).
28. Yee J.K., Phillips S.A., Allamehzadeh K., Herbst K.L. Subcutaneous adipose tissue fatty acid desaturation in adults with and without rare adipose disorders. *Lipids in Health and Disease*. 2012; (11(19)): 1-11. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-19>

Информация об авторах:

Апханова Татьяна Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: apkhanova@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3852-2050>

Сергеев Валерий Николаевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: doc_svn@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8843-6022>

Крюкова Марина Михайловна, заведующий клинико-диагностической лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: Marina69005@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7142-6434>

Васильева Валерия Александровна, научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: valeri08.00@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6526-4512>

Кульчицкая Детелина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: deti_ku@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7785-9767>

Кончугова Татьяна Венедиктовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физической терапии и медицинской реабилитации, заведующий отделом физиотерапии и рефлексотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: umc-rnc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0991-8988>

Сапелкин Сергей Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России.

E-mail: ssapelkin@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3610-8382>

Вклад авторов:

Апханова Т.В., Кульчицкая Д.Б., Кончугова Т.В., Сапелкин С.В. – концепция и дизайн исследования; Апханова Т.В., Васильева В.А., Крюкова М.М. – сбор материала; Апханова Т.В., Сергеев В.Н. – выполнение текстовой части работы.

Information about the authors:

Tatiana V. Apkhanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Physiotherapy and Reflexotherapy, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Russia.

E-mail: apkhanova@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3852-2050>

Valery N. Sergeev, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: doc_svn@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8843-6022>

Marina M. Krukova, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: Marina69005@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7142-6434>

Valeria A. Vasilyeva, Researcher, Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: valeri08.00@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6526-4512>

Detelina B. Kulchitskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Department of Physiotherapy and Reflexotherapy, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: deti_ku@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7785-9767>

Tatiana V. Konchugova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Physical Therapy and Medical Rehabilitation, Head of the Department of Physiotherapy and Reflexotherapy, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: umc-rnc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0991-8988>

Sergey V. Sapelkin, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Vascular Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

E-mail: ssapelkin@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3610-8382>

Contribution:

Apkhanova T.V., Kulchitskaya D.B., Konchugova T.V., Sapelkin S.V. – concept and design of the study; Apkhanova T.V., Vasilyeva V.A., Krukova M.M. – collection of material; Sergeev V.N., Apkhanova T.V. – implementation of the text part of the work.

