

Metabesity – патогенетические основы и возможности предикции

М.Р. Оразов[✉], В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Е.Д. Долгов, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко,
В.А. Рябова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Одной из самых актуальных проблем современности является ожирение, признанное Всемирной организацией здравоохранения пандемией XXI века. Важно помнить, что ожирение является полноценной нозологической единицей, однако многие женщины полагают, что ожирение – лишь проблема красоты и эстетики. Необходимо отметить, что данная нозология влечет за собой ряд грозных последствий: начиная с развития сердечно-сосудистых заболеваний и заканчивая онкологическими. Однако «проблемой в проблеме» является так называемый metabesity – новый термин, отображающий целый ряд заболеваний, в основе патогенеза которых лежит метаболический синдром. Ожирение, метаболический синдром и metabesity – вроде бы разные понятия, однако абсолютная идентичность патогенетической основы характеризует их как последовательные стадии одного глобального процесса. В этой связи освещены ключевые механизмы развития описанных нарушений и рассмотрена концепция клинического менеджмента пациенток данной когорты.

Ключевые слова: ожирение, артериальная гипертония, инсулинорезистентность, metabesity

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Долгов Е.Д., Муллина И.А., Артеменко Ю.С., Рябова В.А. Metabesity – патогенетические основы и возможности предикции. Гинекология. 2023;25(4):416–423. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202520

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Metabesity: pathogenetic bases and predictive capabilities. A review

Mekan R. Orazov[✉], Viktor E. Radzinsky, Marina B. Khamoshina, Evgeny D. Dolgov, Irina A. Mullina, Yulia S. Artemenko,
Valentina A. Ryabova

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

One of the most pressing problems of our time is obesity, recognized by the WHO as a pandemic of the XXI century. It is important to remember that obesity is a full-fledged nosological entity, but many women think that obesity is just a problem of beauty and aesthetics. It is important to note that this nosology has a number of serious consequences, starting with the development of cardiovascular disease and ending with cancer. However, the “problem in the problem” is the so-called “metabesity” – a new term that reflects a number of diseases, the pathogenesis of which is based on the metabolic syndrome. Obesity, metabolic syndrome and metabesity seem to be different concepts, but the absolute identity of the pathogenetic basis characterizes them as successive stages of one global process. In this regard, it is necessary to highlight the key mechanisms of the development of the described disorders and to consider the concept of clinical management of patients in this cohort.

Keywords: obesity, arterial hypertension, insulin resistance, metabesity, peptide therapy

For citation: Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Dolgov ED, Mullina IA, Artemenko YuS, Ryabova VA. Metabesity: pathogenetic bases and predictive capabilities. A review. Gynecology. 2023;25(4):416–423. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202520

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деятель науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Долгов Евгений Денисович – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Муллина Ирина Александровна – аспирант каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Артеменко Юлия Сергеевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-2116-1420

Рябова Валентина Андреевна – ассистент каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: mikhe-valentina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4292-6728

[✉]Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Marina B. Khamoshina – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Irina A. Mullina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Yulia S. Artemenko – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0003-2116-1420

Valentina A. Ryabova – Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: mikhe-valentina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4292-6728

Клиническое понимание *metabesity* – очередная недосказанность медицины?

Страницы журналов пестрят громкими заголовками, рекламные баннеры обещают достичь невообразимого эффекта за весьма короткое время, а полки современных продуктовых магазинов буквально скрипят от количества продуктов категории *healthy food*. В последнее десятилетие мы наблюдаем, как проводится беспрецедентная рекламно-просветительская кампания по борьбе с ожирением. Однако противостоящей силой столь позитивной современной тенденции выступают не менее весомые социально-экономические факторы: сидячая работа, малоактивный образ жизни, отсутствие здорового сна и низкое качество питания. Кто же победит в этой схватке идеологий, расположенных по разным сторонам экватора? Увы, но пока этот бой остается неравным, и перевес отнюдь не в сторону здоровья.

Несмотря на все усилия институтов государственной власти, крупных компаний и отдельных лиц, «продвигающих» здоровый образ жизни, распространенность ожирения в мире не имеет даже малейшей тенденции к снижению. Так, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в своем докладе о проблеме ожирения в Европейском регионе признала заболевание настоящей эпидемией. По данным ВОЗ (2022 г.), избыточная масса тела и ожирение отмечаются у 60% взрослых людей и каждого 3-го ребенка (29% мальчиков и 27% девочек). При этом ожирение ежегодно становится причиной смерти более 1,2 млн человек, что составляет 13% в структуре причин смертности в регионе [1]. Не менее ужасают и общемировые показатели. Так, по данным ВОЗ (2016 г.), более 1,9 млрд взрослых людей (24% общего населения Земли) имеют избыточную массу тела, при этом у 650 млн из них отмечается ожирение. Также необходимо отметить, что в период с 1975 по 2016 г. число людей с верифицированным ожирением выросло более чем в 2 раза [2]. Вследствие столь неблагоприятной эпидемиологической обстановки вопрос актуальности разработки терапевтических подходов и гайдлайнов по менеджменту пациенток с ожирением стоит как никогда остро.

Важно, что для многих людей ожирение кажется лишь проблемой эстетики и красоты, они не учитывают целый массив негативных и местами губительных нозологических «прицепов», наиболее известными из которых являются онкологические, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания. В этой связи как никогда актуальна просветительская работа среди населения, при проведении которой необходимо продемонстрировать столь «экстремальные» последствия, имеющие власть остановить пациентку на пути к достижению активного и здорового долголетия.

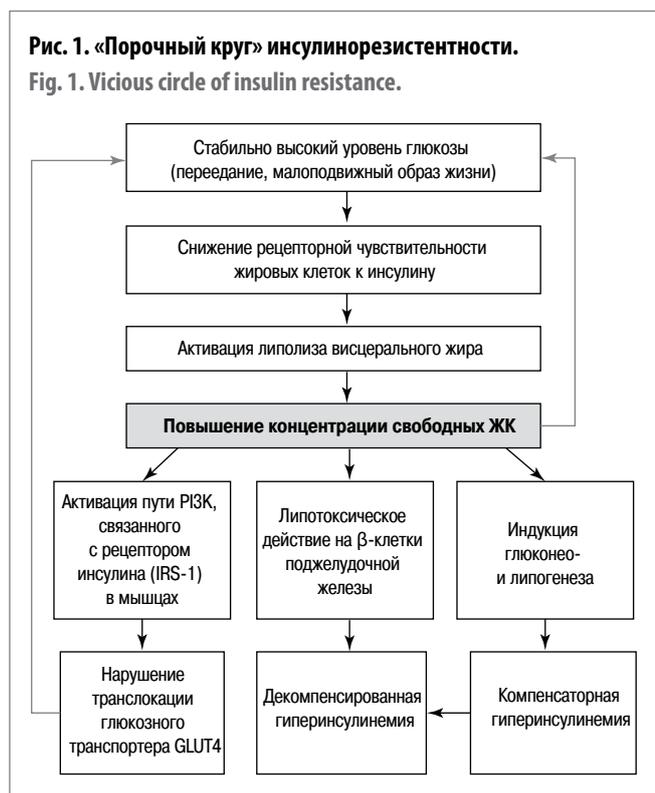
Не менее существенной остается и проблема распространенности метаболического синдрома (МС): от 20 до 40% по всему миру. Более того, согласно исследованию INTERHEART, МС отмечается у каждого 4-го жителя планеты, что также демонстрирует чрезвычайную актуальность рассмотрения данного вопроса на самом высшем и общемировом уровне [3]. Вместе с тем сегодня современный клиницист сталкивается с «проблемой в проблеме», описанной эндокринологом Александром Флемингом как *metabesity*, которая дефинируется как совокупность заболеваний, в основе развития которых лежит МС (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия – АГ, инсулинорезистентность). Осознание важности столь актуальной проблемы, как *metabesity*, пришло еще в 1960 г., когда ученый Е. Samus выделил так называемый метаболический трисиндром (сахарный диабет – СД, гипертриглицеридемия, подагра), ко-

торый и послужил началом для изучения «синдрома X» [3]. Столь длительный путь выявления основ пандемии XXI в. привел к разработке в 2009 г. диагностических критериев МС, принятых и одобренных целым рядом международных ассоциаций, на которые по сей день мы обязаны опираться и речь о которых пойдет ниже.

Исходя из сказанного, мы отмечаем исключительную актуальность такой проблемы современности, как *metabesity*, ввиду не только поразительной распространенности, но и целого «багажа» негативных для здоровья пациентки последствий. В этой связи важно отметить единую для всех клиницистов истину: «Пациенткой с МС занимается тот врач, который его выявил!» И здесь наблюдается та самая ситуация, когда незнание закона не освобождает от ответственности, ведь проблема *metabesity* входит в сферу интересов клиницистов всех возможных специальностей, а эндокринолога, в свою очередь, рядом может и не быть. И в этой связи мы освещаем данную проблему в свете инноваций и раскрываем как патогенетические основы *metabesity*, так и концепцию клинического менеджмента пациенток данной когорты.

МС – от патогенетических основ к потенциальным рискам

Эволюция понимания *metabesity* шла от его рассмотрения как конкретного клинического синдрома, не имеющего между своими звеньями общности патогенетических основ. Однако в настоящее время совершенно очевидно, что жировая ткань в организме играет роль не только энергетического аккумулятора, но и полноценного эндокринного органа. Доказано, что адипоциты способны секретировать целый ряд биологически активных веществ или адипокинов: лептин, адипонектин, фактор роста фибробластов, ретинол-связывающий белок, дипептидилпептидазу и др. [4]. Наиболее важным с эндокринной точки зрения адипокином является лептин, выполняющий целый ряд метаболически важных функций: подавление аппетита, передачу информации гипоталамусу о количестве кумулированной энергии, регуляцию расхода энергии, а также регуляцию углеводного обмена [5]. Важно отметить, что жировая ткань также играет чрезвычайно важную роль в становлении и поддержании функционирования женской репродуктивной системы. Так, по данным исследования N. Hetemäki и соавт. (2021 г.) установлено, что адипоциты висцеральной и подкожной жировой клетчатки содержат в 5–10 раз больше эстрогена, чем сыворотка крови ($p < 0,001$). При этом концентрация эстрадиола в висцеральном жире оказалась выше в 1,2 раза в отличие от сывороточных показателей и его концентрации в подкожной жировой клетчатке ($p < 0,005$ и $p = 0,002$ соответственно). Полученные результаты подтвердились в ходе анализа на экспрессию м-РНК ароматазы, которая в висцеральной клетчатке оказалась значимо выше ($p = 0,003$). Также важно отметить, что по результатам исследования установлена корреляция между окружностью талии (ОТ) и повышенной продукцией эстрадиола ($p = 0,039$) [6]. Внегонадный синтез эстрогенов важен на всех этапах становления женской репродуктивной системы. Важно отметить, что «запуск» менархе осуществляется при достижении массовой доли жировой ткани 22% за счет достижения оптимального уровня эстрогенов, способного простимулировать рецепторы гипоталамо-гипофизарной системы и дать начало менструальному циклу, а также за счет прямого воздействия лептина на KND-нейроны, продуцирующие кисспептин, необходимый для выработки гонадолиберина [7]. В свою очередь в постменопаузе адипоцит-продуцируемые эстрогены также чрезвычайно важны, и, несмотря на

Рис. 1. «Порочный круг» инсулинорезистентности.**Fig. 1. Vicious circle of insulin resistance.**

то, что в периоде «репродуктивной осени» концентрация эстрогенов, как правило, недостаточна для обеспечения физиологических потребностей организма, жировая ткань позволяет сгладить столь резкий переход в гипоэстрогению и обеспечивает организм минимально необходимым количеством гормонов.

Исходя из сказанного, важно отметить, что жировая ткань является неотъемлемой частью эндокринной системы женского организма, участвуя во многих процессах регуляции обмена веществ и функционирования репродуктивной системы. Однако при наличии избыточного объема жировой ткани происходит существенное изменение функционального фенотипа адипоцитов, что приводит к развитию ряда нарушений, как раз и составляющих такое явление, как МС.

Наиболее «опасным» типом жировой клетчатки ввиду высокой адипокин-продуцирующей функции является именно висцеральная. Кроме описанных биологически активных веществ адипоциты способны секретировать ряд провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α – ФНО- α , интерлейкин – ИЛ-6) и биологически активных пептидов (ангиотензиноген, резистин, ингибитор активатора плазминогена). Соответственно, повышение объема жировой клетчатки (особенно висцеральной) приводит к повышенному выбросу отмеченных медиаторов. Возникающие на фоне ожирения инфламмативные, провоспалительные изменения приводят к развитию ряда заболеваний: сердечно-сосудистых, онкологических, а также нейродегенеративных. Доказано, что хроническая воспалительная среда в организме способствует повреждению центральной нервной системы из-за массовой гибели нейронов и сниженной синаптической пластичности нервной ткани [8]. Кроме того, ухудшение течения МС экспоненциально повышает риск реализации нейродегенеративных заболеваний [9].

Необходимо отметить, что у пациенток при ожирении происходит своеобразная морфофункциональная трансформация клеточного пула жировой ткани, когда адипоцит приобретает функции, свойственные макрофагам. Конеч-

ной точкой подобных изменений, безусловно, является уже упомянутый хронический воспалительный процесс, приводящий к указанным последствиям [10]. Кроме того, важно отметить, что помимо функционального изменения самих адипоцитов происходит и структурное ремоделирование жировой ткани, при котором в нее проникает большое количество макрофагов с усиленной продукцией провоспалительных цитокинов. Происходит смещение в сторону М1-типа макрофагов (классически активированных), а количество М2-типа (альтернативно активированных) макрофагов неизбежно уменьшается [11].

Однако по сей день дискуссионным остается ключевой вопрос: ожирение является следствием или причиной инсулинорезистентности? Хорошо известно, что СД 2-го типа ассоциирован с повышенной продукцией провоспалительных медиаторов (С-реактивный белок, ФНО- α , ИЛ-6, ингибитор активатора плазминогена), но вместе с тем долгое время «пальма первенства» не достается ни одному из участников этого порочного круга. И в этой связи важно отметить результаты отнюдь не нового, но крайне показательного исследования R. Feinstein и соавт., в ходе которого авторы выявили ключевую роль ФНО- α в развитии инсулинорезистентности. Так, в эксперименте на животных моделях данный цитокин приводил к нарушению процессов фосфорилирования рецептора инсулина и субстрата рецептора инсулина, что и провоцировало развитие инсулинорезистентности [12]. Вместе с тем контраргументом является утверждение о том, что хронический воспалительный процесс есть адаптивная реакция вследствие инсулинорезистентности. Так, Y. Lee и соавт. выявлено, что у животных с ослабленным иммунным ответом развивалась инсулинорезистентность, аналогичная таковой у животных с чрезмерным потреблением жиров. Полученные результаты демонстрируют, что нарушение выработки воспалительных медиаторов адипоцитами может привести к накоплению липидов и последующему развитию инсулинорезистентности, что говорит в пользу мнения о том, что адипоцит-инициированный воспалительный ответ является всего лишь компенсаторным и адаптивным процессом [13]. Также исследователями высказываются предположения о том, что сниженная иммуногенность адипоцитов висцеральной клетчатки приводит к проникновению в кровотоки микробных антигенов кишечного происхождения, также способствующих реализации воспалительного ответа, однако и эта точка зрения на сегодняшний день не получила широкого признания и остается на «полке загадок и предположений» [11].

Однако имеется и ряд хорошо изученных стигм *metabesity*. В этой связи важно отметить, что классические предикторы нарушений углеводного обмена, такие как переедание и малоподвижный образ жизни, способствуют снижению рецепторной чувствительности клеток к инсулину, что компенсаторно приводит к усилению липолиза и повышению содержания свободных жирных кислот (ЖК). Все это в дальнейшем приводит к подавлению активности β -клеток поджелудочной железы, индукции глюконео- и липогенеза и развитию декомпенсированной гиперинсулинемии. Кроме того, свободные ЖК в мышцах активируют протеинкиназные сигнальные пути (PI3K), связанные с рецептором инсулина, что нарушает процесс захвата глюкозы мышечной тканью, являющейся ее основным «утилизатором» [14]. В результате все описанные процессы приводят к поддержанию стабильно высокой концентрации глюкозы в плазме и замыкают порочный круг инсулинорезистентности (рис. 1).

МС и сердечно-сосудистые заболевания – «дружба», проверенная временем

Хорошо известны патогенетические стигмы развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне МС. Как упомянуто, жировая ткань активно продуцирует лептин, концентрация которого прямо пропорциональна объему жировой ткани. Однако, как и в случае любого другого биологически активного медиатора, избыточная продукция лептина неизбежно приводит к развитию ауторезистентности и опосредованной инсулинорезистентности, следствием которой становится выброс провоспалительных цитокинов. Более того, выявлено, что лептин является структурным и, как следствие, функциональным гомологом ИЛ-6 и С-реактивного белка, что позволяет ему самостоятельно проявлять цитокин-опосредованные провоспалительные свойства. Эффекты данных цитокинов проявляются повреждением целостности эндотелия сосудистой стенки и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, синтезируемые адипоцитами медиаторы способны приводить к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитию АГ, входящей в «большую тройку» (гипертония, СД, ожирение) МС (рис. 2) [14].

Онкологические заболевания в контексте metabesity

По сей день весьма интересными остаются взаимоотношения между избыточной массой тела и реализацией процессов гиперпролиферации, ведь уже долгое время интернациональные статистические и демографические программы пестрят выявленными корреляционными связями между данными аспектами metabesity. По данным ряда исследований, выявлены корреляционные взаимоотношения между наличием ожирения и реализацией злокачественных гиперпролиферативных заболеваний (аденокарцинома эндометрия, рак молочной железы, рак яичников, рак желудка, колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, менингиома, множественная миелома, рак желчного пузыря и щитовидной железы) [15, 16]. Однако с точки зрения репродуктивной медицины наиболее ясна и значима взаимосвязь между ожирением и развитием рака эндометрия (РЭ). И здесь важно отметить, что распространенность данной нозологии прямо пропорциональна распространенности ожирения. Совсем недавно произошла настоящая «революция», которую, увы, заметили не все. Так, РЭ сместил с «почетного» 2-го места в структуре новообразований органов репродуктивной системы рак шейки матки, теперь занявший 3-ю позицию. И данные изменения произошли не потому что распространенность рака шейки матки стала меньше: это произошло из-за беспрецедентного повышения распространенности РЭ, которая на настоящий момент в мире составляет 8,7 случая на 100 тыс. женщин. Однако частные региональные показатели распространенности РЭ остаются куда более печальными. Так, в Европе данный показатель превышает общемировой практически в 2 раза (16,6 случая на 100 тыс. женщин), в США – в 2,5 раза (21,4 случая на 100 тыс. женщин), и в Российской Федерации ситуация отнюдь не улучшается: распространенность РЭ превышает общемировой показатель в 2,3 раза (19,7 случая на 100 тыс. женщин) [17]. Исходя из сказанного, сомнений в наличии тесной взаимосвязи между ожирением и реализацией гиперпролиферативных заболеваний не остается. Необходимо отметить связующие звенья данных нозологических единиц.

Как уже сказано, в основе патогенеза metabesity лежит повышение концентрации лептина как основного адипокина, что способствует повышению продукции одного из главных провоспалительных цитокинов – ФНО-α, активирующего сигнальные пути NFκB и JAK/STAT и, как следствие, реали-

Рис. 2. Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний в контексте metabesity.

Fig. 2. Pathogenesis of cardiovascular diseases in the context of metabesity.

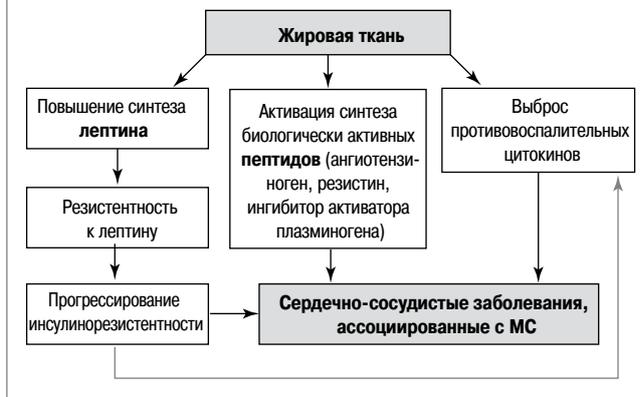
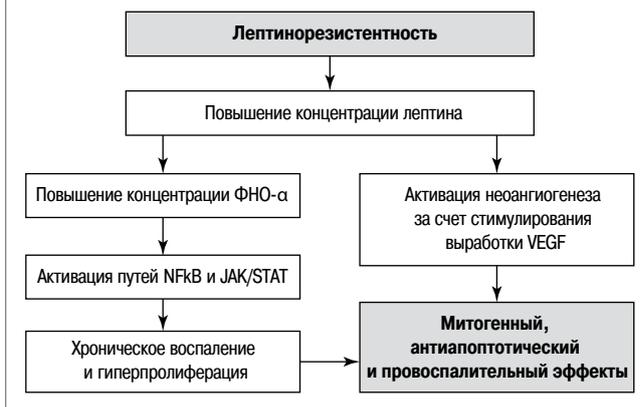


Рис. 3. Патогенез онкологических заболеваний, ассоциированных с МС.

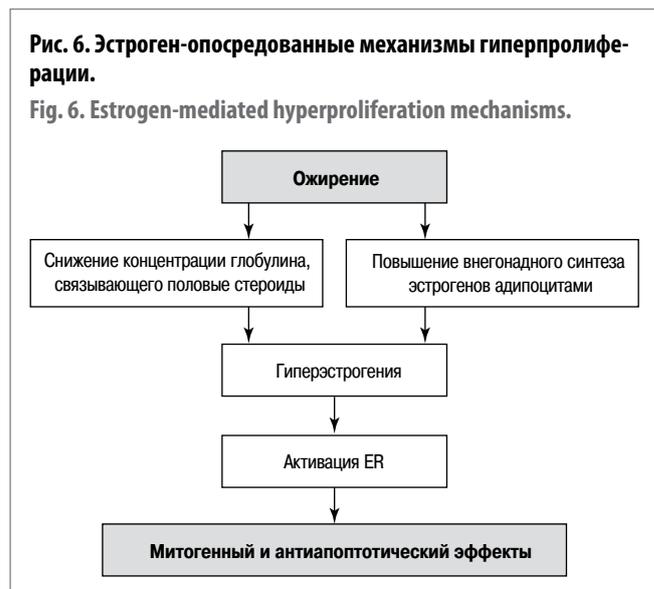
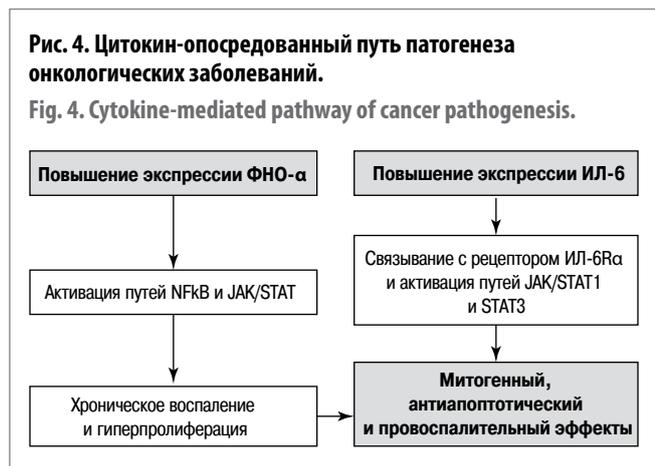
Fig. 3. Pathogenesis of malignancies associated with metabolic syndrome.



зующего митогенный, антиапоптотический и провоспалительный эффекты, необходимые для развития онкогенной гиперпролиферации. Более того, выявлено проангиогенное свойство лептина за счет стимулирования экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), необходимого для прогрессирования опухолевого очага (рис. 3) [18].

Не менее важным в патогенезе гиперпролиферативных заболеваний является взаимодействие ИЛ-6 с собственными рецепторами, активирующими аналогичные сигнальные пути JAK/STAT1 и STAT3. Кроме того, как уже отмечено, лептин, являясь структурным аналогом ИЛ-6, способен самостоятельно активировать схожие внутриклеточные системы, также реализуя митогенный, антиапоптотический и провоспалительный эффекты (рис. 4) [18].

Особая роль в реализации гиперпролиферативных процессов отводится различным факторам роста. Так, выявлено, что при ожирении отмечается повышение экспрессии трансформирующего (ТФР-β), эпидермального (ЭФР) и инсулиноподобного (ИФР-2) факторов роста. Установлено, что ТФР-β реализует сигнальные пути, аналогичные таковым у ФНО-α. Активация экспрессии ЭФР и ИФР-2 в свою очередь приводит к снижению синтеза онкосупрессорного белка p53 и активации внутриклеточных протеинкиназных систем (PI3K, MAPK), реализующих митогенный и антиапоптотический эффекты (рис. 5) [18].



Также необходимо отметить один из главных механизмов канцерогенеза, ассоциированный с ожирением. Как мы отметили, жировая ткань является значимой составляющей репродуктивной системы за счет способности синтезировать эстрогены. Соответственно, повышение объема жировой ткани приводит к гиперпродукции эстрогенов. Кроме того, ожирение способствует угнетению синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, что также приводит к повышению концентрации эстрогенов, активирующих рецепторы эстрогена (ER) и, как следствие, внутриклеточные протеинкиназные системы (PI3K, MAPK), реализующие митогенный и антиапоптотический эффекты (рис. 6) [18].

Резюмируя все сказанное, необходимо подчеркнуть, что ожирение и МС – понятия разные. Однако само по себе ожирение является своеобразным «патогенетическим детонатором» всех нозологий в контексте metabesity. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания – неотъемлемая часть данного патогенетического континуума, обуславливающая необходимость тщательного выявления пациенток данной когорты и осуществления правильного клинического менеджмента.

Верификация МС – основа эффективного клинического менеджмента

Важно отметить, что на этапе клинического менеджмента клиницисту следует стратифицировать пациентку в зависимости от типа ожирения (периферическое или висце-

ральное), поскольку наиболее достоверным предиктором развития metabesity будет являться избыток именно висцеральной клетчатки, поскольку для нее более характерна цитокин-секреторная функция. Но вместе с тем не менее важной является оценка липидного и углеводного профиля пациентки. И в этой связи необходимо отметить ключевые методы верификации ожирения в рамках менеджмента metabesity, отмеченные в первом и единственном гайдлайне по ведению пациенток данной когорты:

- Рекомендуется проведение скрининга на дислипидемию (общий холестерин – ХС, липопротеиды низкой плотности – ЛПНП, триглицериды – ТГ, липопротеиды высокой плотности – ЛПВП) 1 раз в 5 лет пациенткам в возрасте 20–45 лет и 1 раз в год – пациенткам старшего возраста (**уровень убедительности рекомендаций А**).
- Рекомендуется определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в качестве инструмента первичного скрининга у пациенток с высоким риском развития СД – возраст >40 лет, ожирение, семейный анамнез, низкий уровень ЛПВП, гипертония и др. (**уровень убедительности рекомендаций А**).
- Уровень HbA_{1c} >6,5% требует дальнейшего подтверждения нарушения гликемии – уровень гликемии натощак/пероральный тест с 75 г глюкозы (**уровень убедительности рекомендаций А**).
- С целью комплексной оценки МС необходимо определение уровня гликемии и HbA_{1c}, измерение артериального давления – АД (ОТ>80 см соответствует абдоминальному ожирению), а также определение липидного профиля – ЛПВП, ЛПНП, ТГ и общего ХС (**уровень убедительности рекомендаций А**).
- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования с целью верификации хронических заболеваний печени или неалкогольной жировой болезни печени (**уровень убедительности рекомендаций А**) [19].

Однако кроме описанных методов оценки углеводного обмена возможно использование формул HOMA-IR и CARO для расчета индекса инсулинорезистентности. Значения HOMA-IR>2,7 и CARO<0,33 свидетельствуют о наличии нарушений углеводного обмена, в том числе и латентных [20, 21].

Также необходимо отметить, что в последние годы все чаще высказывается мнение о неинформативности классической оценки индекса массы тела (ИМТ), поскольку она

не учитывает расовой принадлежности, пола, типа телосложения и мышечной массы. По современным оценкам, ИМТ может использоваться лишь в качестве первичного скрининга из-за исключительной простоты его использования. Согласно новым рекомендациям National Institute for Health and Care Excellence (NICE) показатель ИМТ следует дополнить измерением ОТ и расчетом отношения ОТ к росту. Однако и здесь допускается ряд погрешностей, поскольку показатель ОТ также может отличаться в зависимости от расы, пола и типа телосложения. В этой связи в рамках *metabesity* наиболее актуальным будет использование методов непрямой визуализации для оценки объема висцеральной клетчатки (компьютерная/магнитно-резонансная томография) [22]. Вследствие низкой информативности расчетных показателей с недавнего времени в клиническую практику вошел метод биоимпедансометрии, позволяющий оценить процентное содержание жировой ткани в организме путем прохождения электрического импульса через ткани. В настоящее время данная методика является крайне актуальной, поскольку нередко у пациенток отмечается так называемое скрытое ожирение, когда увеличен объем не подкожной, а перивисцеральной клетчатки, обладающей более выраженной секреторной функцией и повышающей кардиометаболические и онкологические риски [23].

После проведения детального чек-апа пациенток с ожирением необходимо обобщить все полученные результаты с целью верификации МС. В этой связи важно отметить диагностические критерии МС, принятые в 2009 г.:

- увеличение окружности талии: ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин;
- повышенный уровень ТГ: $\geq 1,7$ ммоль/л или специфическое лечение данного нарушения;
- пониженный уровень ХС ЛПВП: $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л для женщин или специфическое лечение данного нарушения;
- повышенный уровень АД: систолического АД ≥ 130 мм рт. ст., диастолического АД ≥ 85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной АГ;
- повышенная гликемия натощак: $\geq 5,6$ ммоль/л или медикаментозная терапия данного нарушения.

Для окончательного подтверждения наличия МС необходимо не менее 3 критериев из 5 перечисленных [24, 25].

Лечение МС – прерываем порочный круг *metabesity*

После успешной верификации МС или изолированного ожирения без нарушения лабораторных показателей необходимо начать активную тактику коррекции имеющихся нарушений. Согласно международным рекомендациям по лечению метаболических нарушений (в том числе СД) и ожирения первичным и основным звеном менеджмента таких пациенток является коррекция образа жизни:

- Рекомендуется **назначение низкокалорийной низкожировой, низкоуглеводной и высокобелковой диеты** с дефицитом от 500 до 750 килокалорий в день для снижения массы тела в первые 3 мес с последующим постепенным повышением калорийности рациона (**уровень убедительности рекомендаций А**).
- Рекомендуется увеличение потребления фруктов, овощей, цельных злаков и молочных продуктов с низким содержанием жира; снижение потребления красного мяса; увеличение потребления клетчатки до 25–30 г/сут у пациенток с верифицированным СД (**уровень убедительности рекомендаций А**).

Кроме того, согласно международному гайдлайну по ведению пациенток с *metabesity* в ходе пищевого консульти-

Таблица 1. Характеристика основных групп препаратов для лечения ожирения
Table 1. Characteristics of the main groups of medications for the treatment of obesity

Препарат	Механизм действия	Общая потеря массы тела, %	Побочные эффекты
Орлистат	Ингибитор липазы	5–10	Диарея, газовая и каловая инконтиненция
Лираглутид	Агонист рецепторов ГПП-1	7–9	Диарея, тошнота, панкреатит
Семаглутид	Агонист рецепторов ГПП-1	12–15	Тошнота, рвота, диарея, боль в животе
Фентермин/топирамат	Симпатомиметик/повышение активности ГАМК	5–11	Головная боль, парестезии, сухость во рту
Бупропион/налтрексон	Селективный ингибитор захвата дофамина и норадреналина/антагонист опиоидных рецепторов	6–9	Головная боль, бессонница, констипация, тремор

Примечание. ГАМК – γ -аминомасляная кислота.

рования необходимо придерживаться концепции *step by step*, когда соблюдается строгая последовательность действий для осуществления наилучшего контроля за пищевым поведением пациентки [19].

Шаг 1 – знакомство пациентки с программой коррекции массы тела и оценка пищевого поведения.

Шаг 2 – анализ пищевого рациона (пищевой дневник в течение 24 ч).

Шаг 3 – определение целевой калорийности и пищевых предпочтений.

Шаг 4 – помощь по ведению дневника питания.

Шаг 5 – определение целевой массы тела на основе показателей базового обмена веществ и степени ожирения.

Шаг 6 – определение ежедневного рациона питания.

Шаг 7 – определение целевого уровня физической нагрузки для более эффективного похудения.

Шаг 8 – поощрение клиницистом здорового пищевого поведения.

Шаг 9 – изменение методов приготовления пищи и замена красного жирного мяса на более постное и высокобелковые растительные продукты.

Шаг 10 – последующее наблюдение с проверкой дневника питания, оценка ИМТ.

Не меньшее значение уделяется и физической активности. Так, всем пациенткам рекомендуется выполнение физических упражнений умеренной интенсивности в течение 150 мин в неделю или высокой интенсивности в течение 75 мин в неделю. Предпочтительным является сочетание аэробных нагрузок (150 мин в неделю) и силовых (анаэробных) нагрузок (2 раза в неделю) с целью предикции *metabesity* (**уровень убедительности рекомендаций А**) [19].

Кроме того, у больных с нарушениями пищевого поведения рекомендуется проведение когнитивно-поведенческой терапии с целью снижения пищевой зависимости (**уровень убедительности рекомендаций А**) [19].

У пациенток с верифицированными сердечно-сосудистыми нарушениями и отклонениями в лабораторных показателях рекомендуется назначение антигипертензивной и гиполипидемической фармакотерапии (консультация с кардиологом) в случае выявления нарушений соответствующего профиля. Рекомендуется назначение гипогликеми-

Рис. 7. Концепция лечения metabesity «АЙСБЕРГ».
Fig. 7. The "ICEBERG" concept of metabesity treatment.



ческой фармакотерапии (консультация эндокринолога) в случае выявления нарушений гликемии. Приоритетные препараты: метформин, ингибиторы SGLT-2, пиоглитазон (**уровень убедительности рекомендаций А**) [19].

В последнее время приоритетом является разработка лекарственных препаратов для эффективного снижения массы тела. На настоящий момент в фармакологическом арсенале клинициста имеется три основных препарата: орлистат, лираглутид, семаглутид. Важно отметить, что назначение медикаментозной терапии ожирения рекомендуется у пациенток с ИМТ выше 27 кг/м² и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний или всем лицам с ИМТ > 30 кг/м² (**уровень убедительности рекомендаций А**); табл. 1 [19].

Для пациентов с неврологическими заболеваниями предпочтение следует отдавать орлистату (120 мг) ввиду высокого профиля безопасности (**уровень убедительности рекомендаций А**).

Наиболее современными и эффективными препаратами для снижения массы тела являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – лираглутид и семаглутид. Согласно результатам клинических исследований лираглутида у 14,4% пациентов отмечалось снижение массы тела не менее чем на 15% против 3,5% пациентов в группе плацебо. При этом снижение массы тела у лиц с избыточной массой тела и ожирением, принимающих лираглутид, продолжалось в течение 3 лет [26].

Однако важно отметить, что семаглутид обладает большей результативностью в отношении снижения массы тела. В отношении данного препарата проводилось несколько клинических исследований, наиболее значимые результаты которых оказались следующими:

- в ходе использования препарата у каждого 2-го исследуемого отмечалось снижение массы тела на 20% и более в сравнении с группой плацебо (2%);
- выявлено, что прекращение использования препарата приводит к возврату массы тела de novo;
- отмечалось снижение массы в течение 2 лет и более у лиц, принимающих семаглутид [27–29].

В ходе менеджмента пациенток с верифицированным metabesity в качестве крайней меры лечения ожирения можно использовать хирургические подходы: эмболизация левой желудочной артерии, введение внутривенного баллона, бариатрическая операция. Однако данный этап лечения ограничен строгими показаниями. Показания к хирургическому вмешательству (**уровень убедительности рекомендаций А**):

- 1) взрослые пациенты с ИМТ 30 кг/м² и выше и безуспешными консервативными мероприятиями;
- 2) наличие сопутствующих состояний: СД, АГ, гиперлипидемия, обструктивное апноэ сна, астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, артрит, венозный стаз [19].

Исходя из всего сказанного, мы представляем авторскую концепцию менеджмента пациенток с metabesity «АЙСБЕРГ», обобщающую все имеющиеся в арсенале клинициста подходы (рис. 7).

Скромные выводы о проблеме мирового масштаба

Таким образом, нам удалось осветить такую проблему мирового масштаба, как metabesity. Безусловно, ожирение, МС и metabesity – это понятия обособленные, но они имеют под собой единую патогенетическую основу, характеризующую их как следующие друг за другом последовательные стадии. Понимание единого патогенетического массива данных поистине грозных метаболических нарушений обуславливает общность диагностических и терапевтических подходов, ведь заметив одно звено, можно с легкостью упустить другое. Клиницист не должен следовать современным крайностям эстетической толерантности, боясь выставить диагноз «ожирение», чтобы не обидеть пациентку. Ожирение – это полноценная нозологическая единица, экспоненциально повышающая риски сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Именно эти истины мы и обязаны постараться донести до пациенток во время консультации.

Однако когда время уже частично упущено, мы говорим о таком понятии, как metabesity, которое в понимании современного клинициста является отнюдь не ограниченным определенными рамками синдромом. Metabesity – это необъятная нозологическая концепция, объединяющая интересы специалистов различного профиля; это целая философия, осознав и приняв которую, мы можем с высокой степенью эффективности предотвращать развитие сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и онкологических заболеваний у наших пациенток. Исходя из столь обширных и грозных клинических последствий, важно отметить, что metabesity напоминает огромный ледовый айсберг, в основе которого лежит МС. А наша задача – вовремя распознать стигмы метаболических нарушений и купировать их уже на этапе зарождения.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Публикация выполнена в рамках проекта №030145-0-000 «Разработка методики прогнозирования и профилактики аномальных маточных кровотоков при ожирении у женщин репродуктивного возраста», выполняемого на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Funding source. The publication was carried out within the framework of project No. 030145-0-000 "Development of a

methodology for prediction and prevention of abnormal uterine bleeding in obesity in women of reproductive age", carried out at the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology at the Medical Institute of the People's Friendship University of Russia (RUDN University).

Литература/References

- World health organization, 2022.
- WHO. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 15.03.2023.
- Успенский Ю.П., Петренко Ю.В., Гулунов З.Х., и др. Метаболический синдром. Учебное пособие. СПб. 2017 [Uspenskii IuP, Petrenko IuV, Gulunov ZKh, et al. Metabolicheskii sindrom. Uchebnoie posobiye. Saint Petersburg, 2017 (in Russian)].
- Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015;36(7):461-70.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry*. 2004;50(9):1511-25.
- Hetemäki N, Mikkola TS, Tikkanen MJ, et al. Adipose tissue estrogen production and metabolism in premenopausal women. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2021;209:105849.
- Радзинский В., Хамошина М., Раевская О., и др. Очерки по эндокринной гинекологии. От синдрома к диагнозу и выбору терапии. М. 2020 [Radzinskii V, Khamoshina M, Rayevskaya O, et al. Oчерki po endokrinnoi ginekologii. Ot sindroma k diagnozu i vyboru terapii. Moscow, 2020 (in Russian)].
- Mazon JN, de Mello AH, Ferreira GK, Rezin GT. The impact of obesity on neurodegenerative diseases. *Life Sciences*. 2017;182:22-8.
- Fan YC, Chou CC, You SL, et al. Impact of worsened metabolic syndrome on the risk of dementia: a nationwide cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e004749. DOI:10.1161/JAHA.116.004749
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
- Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3990-4000.
- Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, et al. Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem*. 1993;268(35):26055-8.
- Lee YS, Li P, Huh JY, et al. Inflammation is necessary for long-term but not short-term high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes*. 2011;60(10):2474-83.
- Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):786.
- Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121-35.
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Metabesity у женщин: долгосрочные последствия для здоровья. *Доктор.Ру*. 2023;22(1):11-5 [Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, et al. Metabesity in women: long-term health effects. *Doctor.Ru*. 2023;22(1):11-5 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-1-11-15
- Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr>. Accessed: 15.03.2023.
- Tahergerabi Z, Khazaei M, Moodi M, Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. *Cell Biochemistry and Function*. 2016;34(8):533-45.
- Raza SA, Mirza AMB, Hafizullah M, et al. Metabesity guideline: a pakistan perspective. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2021;71(5):S17-33.
- Мироненко А.Ю., Шаргакшанова И.З., Крохмаль Е.В., и др. Индекс инсулинорезистентности в диагностике гестационного сахарного диабета. *Медицина завтрашнего дня*. 2017:159-60 [Mironenko AIu, Shargakshanova IZ, Krokhmal' EV, et al. Indeks insulinorezistentnosti v diagnostike gestatsionnogo sakharnogo diabeta. *Meditcina zavtrashnego dnia*. 2017:159-60 (in Russian)].
- Мадьянов И.В. Косвенные способы оценки инсулинорезистентности при метаболическом синдроме. *РМЖ*. 2021;2:10-2 [Madyanov IV. Indirect methods for assessing insulin resistance in metabolic syndrome. *RMJ*. 2021;2:10-2 (in Russian)].
- National Institute for Health and Care Excellence: «Obesity: identification, assessment and management». 2022.
- Di Vincenzo O, Marra M, Sacco AM, et al. Bioelectrical impedance (BIA)-derived phase angle in adults with obesity: A systematic review. *Clin Nutr*. 2021;40(9):5238-48.
- Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2010;375(9710):181-3.
- Шпилевская Ю.Р., Штонда М.В. Метаболический синдром: современные аспекты диагностики и лечения. *Медицинские новости*. 2021;5(320) [Shpilevskaya IuR, Shtonda MV. Metabolicheskii sindrom: sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniia. *Meditinskiie novosti*. 2021;5(320) (in Russian)].
- le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;8:1399-409. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30069-7
- Wilding JPH. STEP 1+2: signifikante Gewichtsreduktion unter Semaglutid vs. Placebo. *J Med*. 2021;384:989-1002.
- Krome S. STEP 4: langfristig abnehmen mit Semaglutid. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2021;16(04):256.
- Garvey T, Batterham R, Bhatta M, et al. Wirkung von Semaglutid 2, 4 mg vs. Placebo über 2 Jahre bei Erwachsenen mit Adipositas (STEP 5)(#7). *Adipositas-Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*. 2022;16(03):V-06.

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU