

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.П. Ганчар, М.В. Кажина, И.Н. Яговдик

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В статье обозначена проблема метаболического синдрома в современном обществе. Рассмотрены особенности патогенеза и лечения синдрома поликистозных яичников, гиперплазии эндометрия, хирургической менопаузы на фоне метаболического синдрома.*

**Ключевые слова:** метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, гиперплазия эндометрия, хирургическая менопауза, лечение.

В последние годы во всех областях клинической медицины большое внимание уделяется проблеме метаболического синдрома (МС). На I Международном конгрессе по предиабету и МС в Берлине в 2005 г. МС назвали пандемией XXI века [1, 3, 10]. Согласно данным ВОЗ, 1,7 млрд человек на планете имеет избыточный вес, а к 2025 г. в мире количество людей с ожирением достигнет 300 млн человек [3, 6]. Одним из главных признаков МС является ожирение. Ожирение и сахарный диабет 2-го типа признаны ВОЗ неинфекционными эпидемиями нашего времени в связи с широким распространением среди населения, высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, ранней инвалидизацией и преждевременной смертностью [17]. Высокую распространенность МС в начале XXI века считают побочным эффектом урбанизации, поскольку важными факторами, способствующими развитию МС, являются избыточное потребление пищи, содержащей насыщенные жиры, и низкая физическая активность. Кроме того, образ жизни современного горожанина является причиной хронического эмоционального стресса и интеллектуального перенапряжения, приводящих к расстройству нейрогормональной регуляции вегетативных функций [1, 6]. Актуальность проблемы ожирения и связанного с ним МС заключается еще и в том, что количество лиц, страдающих этими заболеваниями, прогрессивно увеличивается. Этот рост составляет 10% от их предыдущего количества за каждые 10 лет. В экономически развивающихся странах, включая Беларусь и Россию, 30% населения имеют избыточную массу тела [10].

Понятие МС впервые появилось в 1966 г. в работе J. Gamus под названием «метаболический трисиндром». В трудах этого ученого было высказано предположение, что сочетание трех заболеваний – гиперлипидемии, сахарного диабета, подагры – не случайно, а имеет общий патогенетический механизм. G. Reaven в 1988 г. предложил термин «синдром X», включающий такие понятия, как инсулиновая резистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, повышение уровня липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и артериальная гипертензия. В 1989 г. N. Kaplan акцентировал внимание на ожирении в области живота, введя понятие «смертельный квартет» (ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия). В 1992 г. S.M. Naffner выдвигает термин «синдром инсулинорезистентности». В 1993 г. L.M. Resnick представляет свое видение развития «синдрома X». Он вводит понятие «генерализованной сердечно-сосудистой метаболической болезни», которая проявляется артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, ожирением, атеросклерозом и гипертрофией левого желудочка. С середины 90-х гг. начинает преобладать термин «метаболический синдром», предложенный M. Henefeld и

W. Leonhardt еще в 1980 г. [1, 6]. Проблеме МС в акушерстве и гинекологии большое внимание уделял В.Н. Серов [3].

Несмотря на то, что клиницисты знакомы с термином «метаболический синдром», подавляющее большинство из них не вполне четко представляют критерии диагностики МС. Специалисты различных областей редко используют этот диагноз, подменяя его перечислением его составляющих, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и т.д. [3, 10]. В последние годы было предпринято несколько попыток разработки диагностических критериев МС, в частности: критерии ВОЗ, принятые в 1999 г., критерии Американских клинических рекомендаций по лечению взрослых 2001 г., критерии Американской ассоциации клинических эндокринологов 2002 г. [1, 6, 7]. Последняя редакция определения критериев МС была представлена в 2005 г. на I Международном конгрессе по предиабету и МС. Принципиально новой позицией было утверждение абдоминального ожирения, как основного критерия диагностики МС с ужесточением ряда параметров: окружность талии  $\square 80$  см; холестерин липопротеинов высокой плотности  $< 1,29$  ммоль/л (50 мг/дл); показатель глюкозы натощак  $\square 5,6$  ммоль/л (100 мг/дл) или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа, повышенное артериальное давление (систолическое АД  $\square 130$  мм рт. ст. или диастолическое АД  $\square 85$  мм рт. ст.) [1].

Традиционно проблемами ожирения и МС занимались, в основном, эндокринологи, терапевты и кардиологи. Однако в настоящее время именно гинекологи все чаще сталкиваются с данным контингентом пациенток, что обозначает необходимость более углубленного и специфического подхода к диагностике и лечению патологии репродуктивной системы у женщин с ожирением и МС. У женщин МС является одной из наиболее частых причин синдрома поликистозных яичников, ановуляторного бесплодия, ранних потерь беременности, гиперплазии и рака эндометрия, дисгормональных заболеваний молочных желез. Синдром тотальной овариэктомии и менопаузальный МС также ассоциируются с нарушениями углеводного обмена [2, 4, 5, 7, 12, 15, 16].

Под воздействием различных факторов (роды, аборты, нейроинфекции, стрессы, операции, травмы и др.) нарушается нейроэндокринная регуляция функции гипоталамуса. В патогенез МС включаются несколько систем: гипоталамус – гипофиз – надпочечники, гипоталамус – гипофиз – яичники, аутокринная и эндокринная система висцеральной жировой ткани [2, 3]. Следствием нарушения функции гипоталамуса является повышение секреции и выделения адренокортикотропного гормона (АКТГ) и пролактина. Одновременно наблюдается разбалансировка цирхорального ритма выделения гонадолиберина и, соответственно, гонадотропинов в гипофи-

зе. Внегонадно синтезирующийся из андрогенов эстрон повышает чувствительность гипофиза к гонадолиберину. В ответ на избыточную стимуляцию АКТГ в надпочечниках повышается продукция кортизола и андрогенов. Гиперкортизолизм способствует специфическому распределению жировой ткани с преимущественным отложением жировой ткани в области плечевого пояса, живота и мезентерии внутренних органов. Такой тип ожирения называют висцеральным. Кортизол непосредственно способствует инсулинорезистентности (ИР) – снижению чувствительности периферических тканей к инсулину. Как следствие ИР развивается гиперинсулинемия в результате гиперфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы с целью поддержания нормогликемии. Следующим этапом является нарушение липидного спектра крови (дислипидемия), характеризующееся повышением атерогенных факторов (триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что приводит к атеросклерозу и артериальной гипертензии (АГ). Последовательность развития метаболических нарушений происходит соответственно длительности заболевания. Нарушение нейромедиаторного контроля за функцией центров пищевого поведения, которые находятся в гипоталамусе, приводит к повышенному потреблению пищи, в результате чего увеличивается степень ожирения. Надпочечниковые андрогены (ДГЭА-С, тестостерон) и тестостерон, синтезирующийся в жировой ткани, также способствуют периферической ИР. Таким образом, результатом активации оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники является формирование висцерального ожирения, ИР, дислипидемии и АГ. Следствием эндокринно-метаболических нарушений является в репродуктивном возрасте ановуляторное бесплодие, а в перименопаузе – развитие СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, аденокарциномы эндометрия. Роль инсулина в овариальной функции сводится к усилению синтеза тестостерона и повышению его биодоступности [2, 7, 12].

Рассмотрим наиболее часто встречающиеся гинекологические заболевания, патогенез которых тесно связан с МС.

#### **Синдром поликистозных яичников**

У женщин с МС поликистозные яичники формируются как следствие метаболических изменений и первичного нарушения нейромедиаторного контроля секреции гонадолиберина. Избыток андрогенов первично из надпочечников, а затем из яичников поступает в жировую ткань, где повышается синтез эстрогена [4, 5, 9, 11]. Основными жалобами пациенток являются: нарушение менструального цикла, невынашивание беременности, бесплодие, избыточное оволосение, ожирение и многообразие дисцефальных жалоб [15, 17]. Наследственность у большинства пациенток отягощена нарушениями репродуктивной функции, ожирением, инсулиннезависимым сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями [16, 17]. Нарушение менструального цикла начинается с увеличения его длительности с недостаточностью лютеиновой фазы, а затем развиваются олиго/амеория и хроническая ановуляция. Следует отметить большую частоту дисфункциональных маточных кровотечений – до 20% [4, 15]. Важным клиническим признаком является наличие полос растяжения на коже живота, бедер от бледно-розового до багрового цвета. Часто видны изменения кожи по типу «негроидного акантоза». Эти изменения

кожи являются клиническим признаком ИР [4, 5]. При осмотре наблюдаются выраженные андрогензависимые проявления (гирсутизм, угревая сыпь), что обусловлено влиянием не только надпочечниковых андрогенов, но и внегонадно синтезируемого тестостерона в большом количестве жировой ткани. При формировании вторичных поликистозных яичников отмечается усиление роста стержневых волос не только по белой линии живота, околососковых полей и внутренней поверхности бедер, но и часто в области подбородка, бакенбард, на груди, спине, ягодицах. При этом у некоторых пациенток имеются признаки вирильного синдрома – андрогензависимая алоpecia и снижение тембра голоса [4, 5, 15]. Следует отметить, что гормональные исследования не являются решающими в диагностике, поскольку результаты их очень вариабельны в связи с повышением биологически активных фракций тестостерона и эстрадиола (за счет снижения продукции ГСПС, индуцированного инсулином). Характерное повышение содержания 17-оксипрогестерона, тестостерона и дигидроэпиандростерон-сульфата в крови, 17-кетостероидов в моче зачастую приводит к необоснованному назначению дексаметазона, что не является патогенетически обоснованной терапией надпочечниковой гиперандрогении, поскольку у этих пациенток и без того повышена концентрация кортизола [3, 7]. При биопсии эндометрия отмечают большую частоту гиперпластических процессов и аденоматоза в эндометрии (до 60%), что связано с выраженными метаболическими нарушениями [7].

Важным в успехе лечения является раннее выявление заболевания на стадии функциональных нарушений, до формирования поликистозных яичников [12, 13, 14]. В этом случае снижение массы тела на фоне медикаментозной терапии приводит к восстановлению генеративной функции. На первом этапе цель лечения – это нормализация массы тела на фоне рационального питания и физических нагрузок. Второй этап – медикаментозная терапия. Из препаратов нейромедиаторного действия используют сибутрамин – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС. Препарат усиливает и пролонгирует чувство насыщения, таким образом подавляя аппетит, стимулирует симпатическую нервную систему, повышая расход энергии. К нейротропным препаратам относится также бромкриптин, который воздействует на допаминергический обмен, нормализуя синтез и выделение не только пролактина, но адренокортикотропного гормона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона. К препаратам, препятствующим всасыванию жиров, относятся орлистат – ингибитор желудочно-кишечных липаз, который не имеет системного действия; он препятствует расщеплению и всасыванию 30% жиров, поступающих с пищей, способствуя снижению МТ. Поскольку у всех пациенток отмечается висцеральное ожирение, которое практически всегда характеризуется инсулинорезистентностью, то рекомендуется метформин. Этот препарат снижает глюконеогенез в печени, всасывание глюкозы в кишечнике, улучшает чувствительность к инсулину, повышая периферическую утилизацию глюкозы. Метформин потенцирует действие инсулина путем повышения связывания инсулина с рецепторами и/или повышением пострецепторной активности, оказывает гипогликемическое действие, гиполлипидемическое действие, снижает тромбогенные свойства крови [4, 5, 8, 15].

### Гиперплазия эндометрия

Ожирение является независимым фактором риска развития гиперплазии и рака эндометрия, что обусловлено рядом патогенетических механизмов. ГПЭ, связанная с ИР, чаще всего развивается в период перименопаузы [2, 7, 14]. В возникновении ГПЭ важным является снижение энергетической утилизации глюкозы. Гиперинсулинемия воздействует на рецепторы инсулиноподобного фактора роста (ИФР) в ткани яичников, это приводит к одновременному росту фолликулов, которые, персистируя, превращаются в кисты, длительно продуцирующие андрогены (вызывая гиперандрогению). Андрогены ароматизируются в эстрогены, вызывая гиперэстрогению, которая на фоне нарушенной рецепторной чувствительности в матке приводит к ГПЭ. В то же время под воздействием повышенных концентраций эстрогена в эндометрии увеличивается экспрессия ИФР, а пониженный уровень связывающих белков повышает биодоступность этого фактора роста. Инсулин и ИФР способны напрямую, без участия эстрогенов, стимулировать пролиферацию эндометрия. Кроме того, и ИФР, и эстрогены могут одновременно активировать ранние ответы некоторых онкогенов, участвующих в регуляции клеточного роста, что указывает на синергизм их действия в индукции клеточной пролиферации. Таким образом, ИФР поддерживает эстрогензависимую пролиферацию, а в условиях гиперэстрогении участвует в формировании ГПЭ [2, 16].

У пациенток с ГПЭ при длительно существующей хронической ановуляции на фоне ожирения для оптимизации лечения необходимо совместно назначать медикаментозную терапию ожирения и гормонотерапию (ГТ). Препаратом выбора для гормонотерапии ГПЭ может быть аналог прогестерона – дюфастон. Этот препарат обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия при отсутствии блокирующего действия на овуляторный выброс гонадотропинов. Применение дюфастона показано при наличии обменно-эндокринных заболеваний, гиоидного ожирения, патологии щитовидной железы, вторичного МС [2, 7, 13]. Наиболее перспективным методом контрацепции, а также лечебным средством в профилактике и лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин с МС признана гормональная внутриматочная релизинг-система с левоноргестрелом Мирена [13, 14]. Левоноргестрел, выделяемый в полость матки, не проходит через желудочно-кишечный тракт, и, следовательно, отсутствуют пресистемный метаболизм и эффект первичного прохождения через печень, что способствует профилактике гипертриглицеридемии у женщин с МС и ожирением [13].

### Хирургическая менопауза

Актуальной проблемой современной гинекологии является хирургическая менопауза, которая приводит к катастрофическому снижению уровня половых гормонов. Уровень  $17\beta$ -эстрадиола, наиболее активного эстрогена, в первые недели после операции часто снижается до следовых значений. Ответной реакцией на дефицит половых гормонов по принципу обратной связи между гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой рассматривается повышение уровня гонадотропинов: уровень лютропина повышается в 3-4 раза, фоллитропина – в 10-15 раз. Сочетание гипозестрогении и гипергонадотропного состояния характерно для менопаузы как хирургической, так и естественной. В условиях хирургической менопаузы изменения, происходящие в организме, носят манифестный характер, имеют тяжелое течение. У 60-80% женщин развивается постовариктомический

синдром [2, 7]. Остро возникающий дефицит эстрогенов приводит к развитию кардиометаболических нарушений: повышению уровня ХС ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов, снижению уровня ЛПВП. Потеря кардиопротективного воздействия эстрогенов при хирургической менопаузе способствует увеличению в 2,7 раза сердечно-сосудистой патологии у женщин. Относительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при хирургической менопаузе по сравнению с естественной менопаузой расценивается как равный 2,2. Наличие у женщин дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (абдоминальное ожирение, курение, АГ, дислипидемия, СД, отягощенная наследственность по ИБС, заболевания периферических сосудов, гиподинамия, хронический стресс) значительно усугубляет кардиометаболические нарушения, связанные с хирургической менопаузой. Заслуживает внимания роль ИР в формировании МС у женщин с хирургической менопаузой. Доминирующим эстрогеном у пациенток с овариэктомией представляется эстрон. В печени, жировой ткани, коже осуществляется периферическая конверсия андростендиона, образующегося в коре надпочечников. Повышенный уровень ФСГ способствует повышению активности ароматазы жировых клеток, что увеличивает экстрагонадную продукцию эстрогена. При ИР потенцируется ароматизация андрогенов в эстрогены, в печени подавляется продукция ГСПС, опосредованно через ИФР усиливаются патологические гиперпластические процессы в органах женской репродуктивной системы [16]. Хирургическая менопауза устраняет кардиопротективные эффекты эндогенных эстрогенов. Дефицит эстрогенов негативно влияет на кардиометаболические изменения в организме женщины – формируется МС. По данным литературы, через 5 лет после гистерэктомии у женщин формируются разные компоненты МС: тенденция к развитию АГ, абдоминальное ожирение, дислипидемия, гиперинсулинемия, ИР [2, 7, 13].

Принципиально важным при выборе препарата гормональной терапии у женщин с хирургической менопаузой является его влияние на компоненты МС. Предпочтение отдается препаратам заместительной гормональной терапии (ЗГТ) с «метаболически нейтральными» компонентами. Если препараты ЗГТ не влияют на углеводный обмен у здоровых женщин, то при наличии МС гестагены оказывают дозозависимое влияние. Конъюгированные эстрогены,  $17\beta$ -эстрадиол и эстрадиола валеат приводят к снижению общего ХС, уменьшению ЛПНП, повышению уровня ЛПВП. Гестагены, обладающие андрогенными (левоноргестрел, медроксипрогестерона ацетат) и, особенно глюкокортикоидными (прогестерон, медроксипрогестерона ацетат) свойствами, неблагоприятно влияют на углеводный обмен [16]. Дроспиренон – прогестаген нового класса, производное спиронолактона с уникальным антиминералокортикоидным эффектом. Дроспиренон препятствует гидратации тканей, обусловленной эстрогенами, что снижает частоту развития побочных эффектов, обеспечивает стабильную массу тела и улучшает переносимость терапии. Благодаря антиминералокортикоидным свойствам дроспиренона, препараты, его содержащие, обладают антигипертензивным эффектом у лиц с мягкой и умеренной гипертензией, а также не влияют на уровень АД у женщин с нормо- и гипотонией. Дроспиренон обладает кардио- и ангиопротективными эффектами, улучшает эндотелиальную функцию и способствует вазодилатации. Антигипертензивный эффект в сочетании с благоприятным влия-

янием на липидный профиль крови и функцию эндотелия снижает сердечно-сосудистый риск, что чрезвычайно важно для пациенток после операции. Применение дроспиренон содержащих препаратов у женщин после выполнения тотальной овариэктомии является надежной профилактикой и терапией МС [14, 16].

Таким образом, МС у женщин способствует возникновению не только сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, онкологических заболеваний, но и различных гинекологических заболеваний. Однако многофакторный патогенез МС с вовлечением многих систем организма обуславливает сложность и малую эффективность терапии, несмотря на существующие четкие представления о механизмах развития патологии репродуктивной системы. В связи с этим лечение пациенток с МС на сегодняшний день должна включать в себя обязательную коррекцию метаболических нарушений. Поэтому безусловный практический интерес представляет собой дальнейшее изучение метаболических нарушений с использованием современных биохимических исследований, которое не только позволит вмешаться в патологический процесс и прояснить патогенетические механизмы, но и поможет обосновать и спланировать патогенетически верное лечение данного контингента женщин.

#### Список использованной литературы

1. Бутрова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Русский медицинский журнал. – 2001. – №2. – С. 56-60.
2. Вишняева, Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М.Вишняева // Москва: Медицинское информационное агентство, 1997. – 768 с.
3. Геворкян, М.А. Метаболический синдром с позиций гинеколога / М.А.Геворкян // Лечащий врач. – 2007. – №3. – С. 79-83.
4. Геворкян, М.А. Синдром поликистозных яичников (патогенез, клиника, диагностика и лечение): пособие для врачей / М.А.-Геворкян. – Москва, 2006. – 30 с.
5. Дедов, И.И. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей / И.И.Дедов, Г.А.Мельниченко. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – С. 158-169, 335.
6. Диденко, В.А. Метаболический синдром X: История вопроса и этиопатогенез / В.А.Диденко // Лабораторная медицина. – 1999.- №2.- С. 49-57.
7. Дубоссарская, З.М. Метаболический синдром и ги неологические заболевания / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010.- №2. – С. 28-38.
8. Мельниченко, Г.А. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика / Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова; под редакцией И.И. Дедова. – Москва, 2004. – 386 с.
9. Михалевич, С.И. Лечение пациенток с синдромом поликистозных яичников препаратом «Глюкомет» / С.И. Михалевич // Медицинские новости. – №10, 2007. – С. 69-70.
10. Михалевич, С.И. Метаболический синдром в акушерстве / С.И. Михалевич, А.В. Ещенко, Н.Л. Андреева // Искусство медицины. – 2011. – №1. – С.157-166.
11. Пересада, О.А. Современная концепция невынашивания беременности: этиопатогенез, диагностика, профилактика и лечение: информ.-метод. пособие / О.А. Пересада. – Минск, 2006. – 39 с.
12. Подзолкова, В.Н. Ожирение и репродуктивная функция женщины: учеб.пособие / В.Н. Подзолкова. – Москва: РГМУ, 2006. – 30 с.
13. Прилепская, В.Н. Проблема ожирения и здоровье женщины / В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2005. – №4. – С.3-6.
14. Савельева, Л.В. Современная концепция лечения ожирения: клинические рекомендации для практикующих / Л.В. Савельева // Фарматека. – 2007. – №12. – С. 41-46.
15. Сметник, В.П. Синдром поликистозных яичников / В.П. Сметник // Медицинские новости. – 2001. – №9. – С. 42-43.
16. Старкова, Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии / Н.Т.Старкова. – Санкт-Петербург: Питер – 1996. – 554 с.
17. Escobar-Morreale, H.F. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome / M. Luque-Ramires, J. San Millan // Endocrine Reviews. – 2004. – Vol. 4. – P. 32-34.

## Metabolic Syndrome in Gynecological Practice

Ye.P. Ganchar, M.V. Kazhina, I.N. Yagovdik

EE «Grodno State Medical University»

*Metabolic syndrome as a modern medical and social problem is outlined in the article. Peculiarities of pathogenesis and treatment of pathologies induced by metabolic syndrome (ovarian polycystic syndrome, endometrial hyperplasia) are discussed.*

**Key words:** *metabolic syndrome, ovarian polycystic syndrome, endometrial hyperplasia, surgical menopause, treatment.*

Поступила 26.01.2012