

Санкт-Петербургская медицинская академия  
последипломного образования  
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН

С. Р. Кузьмина-Крутецкая, М. А. Репина

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН

*Методические рекомендации*

*Рекомендовано Обществом акушеров-гинекологов  
Санкт-Петербурга и СЗ РФ*



ex libris  
**ЖУРНАЛЬ**  
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Санкт-Петербург, 2011

**Маргарита Александровна Репина  
Светлана Рэмовна Кузьмина-Крутецкая  
Метаболический синдром у женщин**

*Текст предоставлен правообладателем  
[http://www.litres.ru/pages/biblio\\_book/?art=4246335](http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=4246335)*

*Метаболический синдром у женщин: Методические рекомендации/М. А. Репина, С. Р. Кузьмина-Крутецкая; ред. Э. К. Айламазян: Н-Л; Санкт-Петербург; 2011  
ISBN 978-5-94869-113-8*

**Аннотация**

В методических рекомендациях представлены основные сведения, посвященные метаболическому синдрому: значение отдельных факторов (ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, нарушения гемостаза и др.), отмечены частота встречаемости и особенности течения синдрома у женщин. Отдельно обсуждены особенности течения синдрома в репродуктивном возрасте (синдром поликистозных яичников и др.), в пери- и постменопаузе, а также подходы к коррекции метаболических нарушений.

## Содержание

Список сокращений	5
1. Критерии метаболического синдрома	7
2. Патогенез метаболического синдрома	10
3. Клинические проявления метаболического синдрома	12
Ожирение	12
Инсулинорезистентность и диабет 2-го типа	19
Сердечно-сосудистая патология	23
Синдром поликистозных яичников	28
Гестационный диабет	32
Метаболический синдром в менопаузе	33
4. Лечение	38
Физические нагрузки	38
Диета	39
Медикаментозное лечение	41
Коррекция дислипидемии	42
Коррекция артериальной гипертензии	45
Профилактика тромбоэмболических осложнений	47
Лечение инсулинорезистентности	51
Лечение ожирения (бариатрия)	55
Рекомендуемая литература	57

# **Маргарита Александровна Репина, Светлана Рэмовна Кузьмина-Крутецкая Метаболический синдром у женщин: Методические рекомендации**

*Под редакцией академика РАМН, заслуженного деятеля науки РФ,  
доктора медицинских наук, профессора Э. К. Айламазяна*

*Сведения об авторах:*

з. д. н. РФ, д. м. н., профессор М. А. Репина к. м. н. С. Р. Кузьмина-Крутецкая

акusher-lib.ru

## Список сокращений

- АД – артериальное давление  
АДФ – аденозиндифосфат  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АПО – аполипопротеин  
апоЕ4 – аполипопротеин Е4  
АСТ – аспаргатаминотрансфераза  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization, WHO)  
ГД – гестационный диабет  
ГР – рецепторы к глюкокортикоидам  
Д2 – сахарный диабет 2-го типа  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ЗГТ – заместительная гормональная терапия  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
ИПФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1  
ИР – инсулинорезистентность  
КСЗП – конечная стадия заболевания почек  
КЭЭ – конъюгированные эквинные эстрогены  
ЛГ – лютеинизирующий гормон  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛНГ – левоноргестрел  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности  
ЛП (а) – липопротеин (а)  
МС – метаболический синдром  
МФД – Международная федерация по диабету (International Diabetes Federation, IDF)  
ОБ – объем бедер  
ОТ – объем талии  
ПАИ-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа  
ПНЖК – пол и ненасыщенные жирные кислоты  
ППТ – площадь поверхности тела  
РААС – ренин-ангиотензин альдостероновая система  
РАС – ренин-ангиотензиновая система  
РМЖ – рак молочной железы  
САД – систолическое артериальное давление  
СНС – симпатическая нервная система  
СПКЯ – синдром поликистозных яичников  
СРБ – С-реактивный белок  
СГСГ – глобулин, связывающий половые гормоны  
СЭТ – системной энзимотерапии  
ЦНС – центральная нервная система  
НОМА-IR – гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности  
IL-6 – интерлейкин-6  
IL-10 – интерлейкин-10  
IL-18 – интерлейкин-18  
MWS – исследование миллиона женщин (Million Women Study)

NCER/АТРИИ – национальная образовательная программа по холестеролу, лечение взрослых, 3-я панель (National Cholesterol Education Program Adult Treatment, Panel III)

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли

akusher-lib.ru

## 1. Критерии метаболического синдрома

**Метаболический синдром (МС)** представляет собой комплекс обменных нарушений в организме, проявляющийся характерной клинической картиной, высоким риском развития ряда тяжелых заболеваний и связанной с ними смертности (диабет 2-го типа, патология сердца и сосудов, онкологические заболевания).

Иными словами, МС – это многофакторная хроническая патология с неблагоприятным исходом, включающая избыточный вес (ожирение), инсулинорезистентность (ИР), гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию, дисфункцию эндотелия, гипергомоцистеинемию, гиперкоагуляцию, нарушение функции почек.

По сути понятие «метаболический синдром» объединяет разные взаимозависимые состояния и нарушения в один патологический комплекс, тем самым усиливая неблагоприятное влияние каждого отдельного фактора этого синдрома.

Номенклатура «метаболический синдром» фактически совсем недавно отсутствовала в широкой медицинской литературе. Между тем зависимость развития диабета 2-го типа, многих сердечно-сосудистых заболеваний (инсульт, ИБС и др.) от нарушений метаболизма углеводов и липидов, то есть двух из трех источников энергии в организме, привлекала внимание клиницистов уже в 1930-1940-е годы, а в 1970-е был впервые использован термин «метаболический синдром». Более пристальный интерес к метаболическим нарушениям как причине развития тяжелых патологических состояний, проявленный в течение последних 20–25 лет, привел к появлению номенклатуры «смертельный квартет» [46], «синдром инсулинорезистентности» [10], «синдром X» [79].

В конечном итоге нашла одобрение ВОЗ номенклатура «метаболический синдром» [6], которая и была использована при обсуждении и опубликовании 3-й Американской национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program Adult Treatment, Panel III или NCEP/ATPIII) в 2001 году [33]. Эта номенклатура оказалась наиболее приемлемой для определения всего комплекса метаболических нарушений и сопутствующих факторов.

Итак, «метаболический синдром» – это цепь взаимосвязанных метаболических нарушений в организме, выраженная в виде определенной клинической картины. Международная федерация по диабету (МФД) (International Diabetes Federation, IDF) характеризует МС как «комплекс диагностируемых симптомов, физических или биохимических признаков, чаще определяемых в совместном, нежели в отдельном их развитии» [7].

Интерес к проблеме МС неуклонно возрастает, появились многочисленные публикации, данные обсуждений на международном уровне, что позволило лучше представить патогенез МС, определить его частоту и риски, определить подходы к коррекции этой патологии. В то же время остаются споры относительно включения оптимальных критериев для его диагноза. Об этом, в частности, свидетельствует одновременное использование нескольких параллельно существующих вариантов консенсусов, посвященных синдрому.

Затруднения и споры по поводу выделения критериев синдрома в значительной степени связаны с разными взглядами на его патогенез: при сходном мнении относительно значення ожирения и ИР, имеется разное отношение к другим составляющим и, соответственно, к целесообразности их включения в диагноз.

Существенные разногласия касаются включения диабета 2-го типа в МС: многие авторы полагают, что это заболевание является самостоятельной тяжелой патологией, нередко – следствием, а не компонентом МС.

Ниже представлены рекомендации ведущих консенсусов по МС, используемые в международной клинической практике в течение последних 10 лет. Во всех публикациях, посвя-

ценных МС, обязательно представлены ссылки на консенсусы, критерии которых были использованы для диагноза МС в той или иной группе больных.

Как видно из приведенных данных, в критерии МС, одобренные ВОЗ, включен диабет 2-го типа (табл. 1). Диагноз МС обоснован, если помимо нарушения гомеостаза глюкозы (гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, ИР или диабет 2-го типа) у пациента имеются еще 2 других его признака.

В отличие от критериев ВОЗ, Американская национальная образовательная программа по холестеролу (NCEP/АТРИИ), исключила диабет 2-го типа из критериев МС. Согласно данным этой программы, для диагноза МС необходимо наличие, как минимум, трех из пяти ниже представленных признаков (табл. 2).

В 2006 году состоялся консенсус МФД, который предложил собственное определение МС и критерии, необходимые для диагноза (табл. 3). Данные консенсуса в настоящее время остаются хронологически последними и также включают диабет 2-го типа в число критериев синдрома. Согласно критериям МФД, для диагноза МС необходимо наличие ожирения плюс любых других двух признаков из остальных, представленных в таблице 3.

Таблица 1

**Критерии, необходимые для диагноза МС, ВОЗ, 1999 [6] (World Health Organization criteria, WHO)**

Критерии	Показатели
Метаболизм глюкозы	Гипергликемия натощак, нарушение толерантности глюкозы, ИР или Д2
АД	$\geq 140/90$ мм рт. ст.
Триглицериды	$\geq 1,695$ ммоль/л
Холестерол-ЛПВП	$\leq 0,9$ ммоль/л (муж) и $\leq 1,0$ ммоль/л (жен)
ОТ/ОБ	$> 0,90$ (муж), $> 0,85$ (жен) или ИМТ $> 30$ кг/м <sup>2</sup>
Экскреция альбумина	$\geq 20$ мкг/мин или креатинин/альбумин $\geq 30$ мг/г

Таблица 2

**Критерии МС: Американская национальная образовательная программа по холестеролу (NCEP/АТРИИ), 2001 [33]**

Критерии	Показатели
Центральное ожирение, ОТ	$\geq 102$ см (муж), $\geq 88$ см (жен)
Триглицериды	$\geq 1,695$ ммоль/л
Холестерол-ЛПВП	$< 1,036$ ммоль/л (муж), $< 1,295$ ммоль/л (жен)
АД	$\geq 135/85$ мм рт. ст.
Глюкоза плазмы натощак	$\geq 6,1$ ммоль/л

Таблица 3

**Критерии МС согласно консенсусу МДФ [7] (International Diabetes Federation, IDF, 2006)**

Критерии	Показатели
Ожирение, ОТ	$\geq 80$ см (жен)
Триглицериды, ммоль/л	$> 1,7$ или лечение дислипидемии
Холестерол-ЛПВП, ммоль/л	$< 1,03$ или лечение дислипидемии
АД, мм рт. ст.	$> 130/85$ или лечение гипертензии
Глюкоза плазмы натощак*	$> 5,6$ ммоль/л или диагностирован Д2
* Рекомендуется проведение глюкозотолерантного теста	

В консенсусе отмечена нецелесообразность измерения окружности талии у пациентов с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, так как этот показатель является маркером ожирения.

Комплекс нарушений, обозначенных как МС, в настоящее время привлек большое внимание специалистов, во-первых, в связи с его широкой распространенностью, а, во-вторых, в связи с высоким процентом развития диабета и сердечно-сосудистых осложнений как исходов МС.

По разным данным, сравнительный риск развития сердечно-сосудистых эпизодов у пациентов с МС, равен 1,78 в целом [61] и 2,25 у женщин [62] в сравнении с 1,0 на популяционном уровне. Также полагают, что на фоне МС у лиц обоих полов риск инфаркта миокарда и инсульта выше в 3 раза по сравнению с пациентами без МС [19]. Связь МС с более высоким риском развития указанных осложнений, риском, превышающим таковой при тех же нозологических формах болезни, но не осложненной МС, заставляет признать взаимозависимый отрицательный вклад факторов, составляющих комплекс МС.

## 2. Патогенез метаболического синдрома

В качестве причин развития МС рассматривают генетические, социальные, эндокринные факторы, значение возраста и образа жизни (питание, физические нагрузки, состояние хронического стресса) и др.

МС иногда называют «синдромом благосостояния», так как его развитие индуцирует определенный стиль жизни: избыточное и неправильное питание, резкое ограничение физических нагрузок, вредные привычки.

Очевиден рост значения этих факторов в развитых странах в последние десятилетия. Так, например, общее увеличение калорийности пищи, использование высококалорийных продуктов в форме быстрого поглощения (“fast food”), сладких напитков, попкорна всего за 30 лет (1971–2000) привело к двукратному росту (с 14,5 до 30,9 %) числа американцев, страдающих ожирением [63].

Условия жизни современного общества во многом располагают к развитию состояния хронического стресса. Известной защитной реакцией на стресс является активация ренин-ангиотензиновой системы, повышение секреции адреналина, норадреналина, глюкокортикоидов (кортизол). Указанная активация функции нейроэндокринной системы создает условия для развития артериальной гипертензии, ИР, ожирения.

У женщин дополнительным периодом для развития хронического стресса является менопауза. Так, показано значительное повышение продукции кортизола с нарушением циркадианного ритма его биосинтеза (высокие концентрации в вечерние часы) у женщин в период менопаузального перехода [102].

Кортизол обладает гликемическим эффектом, способствует усилению аппетита, повышенному потреблению сладкого, соли и увеличению веса. То есть создаются условия для развития МС, которые в определенной степени устраняет заместительная гормональная терапия (ЗГТ) [54].

Эндокринопатии, связанные с нарушением функции гонад, – достаточно частая причина МС как у женщин, так и у мужчин. Возрастной дефицит андрогенов способствует развитию у них ИР, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и других нарушений, определяющих состояние МС.

Так, во всех случаях нарушения функции тестис (гипогонадизм) и, следовательно, снижения продукции тестостерона, независимо от их причин (врожденные, приобретенные состояния) в клинической картине присутствуют черты МС: нарушение толерантности к глюкозе, ИР, диабет 2-го типа, ожирение и др.

Поэтому в настоящее время полагают, что состояния тестикулярной дисфункции и МС – это взаимосвязанные события. С одной стороны, МС и связанные с ним ожирение, ИР, повреждают гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную регуляцию, а с другой – эти повреждения приводят к нарушению метаболизма жиров и углеводов. В результате 11-летнего наблюдения за мужчинами среднего возраста, у которых имелся МС согласно критериям ВОЗ, был установлен высокий риск развития (2,6) гипогонадизма со снижением общего тестостерона [95]. Ожирение отрицательно влияет на сперматогенез – концентрацию и качество сперматозоидов, причем нарушения пропорциональны увеличению ИМТ. Прогрессирующий гипогонадизм углубляет метаболические нарушения: ИР, ожирение, дислипидемию. Учитывая взаимозависимость патофизиологического комплекса тестикулярной дисфункции и метаболических нарушений, предложена новая номенклатура «метаболический нейроэндокринный синдром» [53]. Отмечено, что заместительная терапия тестостероном в этих случаях не только улучшает гормональные параметры, повышает содержание

андрогенов и улучшает функцию тестис, но и благоприятно влияет на метаболизм углеводов, липидов, другие нарушения метаболизма.

У женщин характерной патологией, сопровождающейся ИР, а часто и МС, является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Частота МС в случаях СПКЯ у азиатских женщин составляет 35,5 % согласно критериям МФД [75], а у индианок 37,9 и 47,5 % соответственно критериям МФД и NCEP/АТРИИ [91]. Аналогичную частоту МС у пациенток с СПКЯ приводят и европейские авторы.

Высокая частота сочетания указанных двух синдромов – СПКЯ и МС – является убедительным примером значения генетической детерминанты в развитии, а скорее – предрасположенности к метаболическим нарушениям: любые индукторы (стиль жизни, питание и др.) могут превратить предрасположенность к нарушениям метаболизма углеводов и жиров в МС.

В исследовании, посвященном изучению МС у взрослых близнецов, отмечены сходные нарушения толерантности к глюкозе, липидном обмене (снижение концентрации холестерина-ЛПВП) и общем ожирении, особенно выраженные в случаях монозиготных двоен. Однако имелись определенные различия в других показателях метаболизма, что свидетельствует о многофакторном патогенезе МС [72]. Показано, что ИР и ранняя фаза нарушения секреции инсулина характерны лишь для тех пациенток с синдромом ПКЯ, у которых в семейном анамнезе (первая линия родства) имелся диабет 2-го типа [13]. Выявлены сходные варианты полиморфизма генов, связанных с развитием диабета 2-го типа, ожирением и СПКЯ.

В большом числе исследований, посвященных МС, выявлен полиморфизм генов, связанных с нарушением функции жировых клеток и развитием ожирения, а также с развитием ИР и хронического системного воспаления как фактора патогенеза атеросклероза.

Не случайно МС еще определяют как «комплекс клинических проявлений дисрегулированной экспрессии генов».

### 3. Клинические проявления метаболического синдрома

#### Ожирение

Чрезвычайно важный и видимый клинический признак МС – ожирение. Фактически это единственный внешний симптомом МС, который с безусловностью свидетельствует о серьезных и даже жизнеопасных изменениях, происходящих в организме.

Имеет значение не только ожирение в целом, но и характер отложения жира. Особенно опасен вариант абдоминального, вернее – интраабдоминального ожирения. При таком варианте жировые отложения в значительной степени локализуются в брюшной полости, располагаясь в области сальника и между внутренними органами. Иными словами, если отложение жира на бедрах, ягодицах и других частях тела является подкожным, то абдоминальный вариант включает как подкожное, так и внутрибрюшное ожирение. Такой вариант еще называют «центральным ожирением». В отличие от подкожного, абдоминальный жир имеет иной метаболический профиль и более чувствителен к действию инсулина. Поэтому абдоминальное ожирение является важным свидетельством нарушения углеводного обмена и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых событий даже при отсутствии диабета и гипертонической болезни.

Не случайно висцеральному (центральному) ожирению в настоящее время уделяют самое пристальное внимание, используя несколько обязательных показателей для оценки характера и степени ожирения. Такими показателями являются объем талии (ОТ), отношение: объем талии/ объем бедер (ОТ/ОБ).

Клиническое значение ожирения определяет его роль в патогенезе МС, а также риски развития многих серьезных заболеваний и связанной с ними смертности.

Помимо выделения вариантов преимущественной локализации жировых отложений с особым вниманием к висцеро-абдоминальному ожирению, оценивают степени (классы) ожирения. Как ориентир с этой целью используют хорошо известный индекс массы тела (ИМТ):

$$\text{ИМТ} = \text{вес, кг} / \text{рост, м}^2.$$

ИМТ  $\geq 35$ –40 кг/м<sup>2</sup> определяют как «тяжелое ожирение», ИМТ  $\geq 44,9$ –49,9 кг/м<sup>2</sup>, как «болезнь ожирения», ИМТ  $\geq 45$ –50 кг/м<sup>2</sup>, как «сверхожирение» [90].

При ИМТ более 32 показатель смертности среди женщин удваивается в течение 16 лет [16], при ИМТ 30–35 продолжительность жизни уменьшается в среднем на 2–4 года, а при ИМТ более 40 – уменьшается в среднем на 10 лет [17].

*Таблица 4*

**Классификация росто-весовых параметров, ВОЗ, 2000**

ИМТ	Оценочные критерии
< 18,5	Дефицит веса
18,5–24,9	Нормальный вес
25,0–29,9	Избыточный вес
30,0–34,9	Ожирение, 1-ая степень
35,0–39,9	Ожирение, 2-ая степень
≥ 40,0	Ожирение, 3-я степень

В 2009 году был выполнен мета-анализ, основанный на оценке 57 проспективных исследований, в которых определяли связь причин смертности и ИМТ у 894 576 умерших в возрасте от 35 до 89 лет, 61 % составили мужчины. Анализ показал, что независимо от пола и возраста, наименьший процент погибших был с ИМТ 22,5-25,0. При ИМТ более 25,0 смертность возрастала примерно на 30 % с прибавкой каждые последующих 5,0 кг/м<sup>2</sup>. Разница становилась еще более четкой при сравнении курящих и некурящих. Высокая положительная корреляция получена между ИМТ и смертью вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), инсультом. Сравнительный риск гибели от сердечно-сосудистых заболеваний составил 1,39-1,47, от диабета 2-го типа – 2,16, от неонкологических заболеваний печени и почек – соответственно 1,82 и 1,59. Также отмечено увеличение сравнительного риска смертности от онкологической патологии. Авторы полагают, что ИМТ является хорошим показателем, а оптимальными для жизни параметрами являются 22,5-25 кг/м<sup>2</sup>. Не отмечено существенной гендерной разницы среди погибших [17].

Аналогичны данные другого исследования, выполненного на базе 23 медицинских центров в 10 странах Европы. Согласно этим данным, наименьший риск смерти, связанной с заболеваниями, индуцированными избыточным весом, отмечен в случаях ИМТ 25,3 для мужчин и 24,3 – для женщин. Авторы придают большое значение измерению ОТ, ОБ и их соотношению для оценки рисков смерти, индуцированной ожирением [37].

Являясь обязательным компонентом МС, ожирение усиливает отрицательные эффекты гипергликемии, ИР, влияния инсулина, инсулиноподобного фактора роста, ряда цитокинов, в том числе белков с гормональными свойствами, продуцируемых жировой тканью и других активных компонентов. Их сочетанное отрицательное влияние на метаболизм, индукция ангиогенеза, индукция и поддержание реакций системного воспаления, другие патологические эффекты резко повышают риски как сердечно-сосудистой, так и онкологической патологии.

В высоком проценте случаев ожирение сопутствует СПКЯ, бесплодию, гестационному диабету (ГД) и другим осложнениям беременности и родов. Повышение внутрибрюшного давления при ожирении провоцирует пролапс тазовых органов в постменопаузе.

Полагают, что обструктивное апноэ во время сна, вероятная причина внезапной смерти, является преимущественным следствием ожирения.

С ожирением связывают развитие неалкогольного жирового стеатогепатоза, желчнокаменной болезни, колоректального рака, у женщин – развитие рака молочных желез (РМЖ) и эндометрия. Согласно данным обследования миллиона женщин с различной онкологической патологией (MWS), при лишнем 10 кг/м<sup>2</sup> повышается риск развития РМЖ, риск развития рака эндометрия составляет 2,38; рака почек – 1,53, рака поджелудочной железы – 1,24 [58].

Связь МС, ожирения с аденокарциномой эндометрия убедительно представлена в обширном проспективном исследовании с охватом 290000 женщин Австрии, Норвегии и

Швеции за 1974–2005 гг. Всего в группе обследованных зарегистрировано 917 случаев рака эндометрия, 129 из них – с летальным исходом. Сравнительный риск рака эндометрия у женщин с МС составил 1,37 (доверительный интервал 1,28-1,46). Среди заболевших преобладали пациентки с наиболее высоким ИМТ, однако другие компоненты МС также влияли на развитие рака эндометрия [56].

Многие исследования посвящены связи ожирения, МС с развитием РМЖ. Более высокий риск развития РМЖ отмечен в случаях абдоминального (висцерального) варианта ожирения, о чем свидетельствуют измерения ОТ и ОТ/ОБ [101]. Установлена фактическая связь абдоминального варианта ожирения, гиперандрогении, ИР, повышенных концентраций инсулина и РМЖ.

В качестве индуктора и стимулятора злокачественного процесса привлек внимание инсулино-подобный фактор роста-1 (ИПФР-1), обладающий митогенным действием на раковые клетки молочной железы и блокирующий процессы апоптоза. Показано повышение концентрации ИПФР-1 у больных РМЖ [21].

ИПФР-1 (соматомедин Ц) представляет собой белок, состоящий из 79 аминокислот и имеет сходную с инсулином структуру. Основное место биосинтеза ИПФР-1 – печень, а основная функция – анаболическое действие. Рецепторы к ИПФР-1 имеются во всех тканях, с ним связан клеточный рост, в том числе – рост злокачественных клеток. Концентрация ИПФР-1 значительно повышена у онкологических больных.

Косвенным подтверждением влияния ожирения, ИР, МС в целом на развитие РМЖ служат данные американского исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» или «WHI», полученные в результате проспективного исследования продолжительностью 6,8 лет. В этом исследовании отчетливо показано, что у женщин в возрасте 50–59 лет заместительная терапия только конъюгированными эстрогенами (КЭЭ) без добавления медроксипрогестерон ацетата оказала благоприятное влияние на течение МС и снизила частоту развития связанных с ним осложнений. Значительная часть женщин, вошедших в исследование, страдала МС с выраженным ожирением, тяжелыми нарушениями липидного обмена, ИР, гипертонической болезнью.

К концу почти 7-летней терапии КЭЭ сравнительный риск развития РМЖ значительно снизился. В расчете на 10000 у пациенток, получавших КЭЭ, по сравнению с контрольной группой на 8 случаев в год снизилась регистрация новых случаев РМЖ, на 14 случаев – регистрация новых случаев диабета, на 13 – сердечно-сосудистых эпизодов (инфаркт миокарда, инсульт) и на 10 случаев – смертность в целом [70]. Вероятная причина – снижение тяжести метаболических нарушений, в первую очередь – степени ИР под влиянием эстрогенов.

Периодом накопления жира у женщин является физиологическая беременность. В силу генетической предрасположенности, особенностей стиля жизни у определенной части женщин субклинические нарушения метаболизма глюкозы и липидов, субклинические или клинические признаки МС сохраняются и прогрессируют, что может способствовать развитию РМЖ в дальнейшем. Согласно данным американской ассоциации исследователей рака, прибавка веса свыше 18,0 кг во время беременности повышает последующий риск развития РМЖ на 40 %.

Аналогичны данные, полученные в Финляндии на основании сравнения двух национальных регистров – ракового регистра (27 000 случаев рака МЖ) и регистра рождений. В результате сделано заключение, что значительная прибавка веса во время беременности повышает чувствительность тканей молочной железы к развитию опухоли в дальнейшем, более позднем периоде жизни, что эквивалентно риску, связанному с постменопаузальным ожирением. В случаях, где избыточный вес сохраняется после родов, риск развития РМЖ становится еще выше. Отмечено, что значительные прибавки веса при беременности проявляются развитием РМЖ только в менопаузе: каждый дополнительный 1 кг (сверх норм,

характерных для физиологической беременности) увеличивает риск развития РМЖ на 3,9 %. Допустимыми «нормами» при беременности, не оказывающими влияния на развитие РМЖ в постменопаузе, авторы считают 11–16 кг [40].

Особое внимание специалистов ожирение привлекло в 1980–1990-е годы, хотя его связь с гипертонической болезнью, диабетом 2-го типа и другой патологией известна давно. Длительное время считали, что главная функция жировой ткани – функция депо энергетических ресурсов, сохраняемых в виде эндогенных триглицеридов: в жировой ткани содержится до 87 % всех липидов организма.

Новые исследования функции жировой ткани привели к отказу от ее оценки в качестве пассивного депо энергии. Выяснено, что жировая ткань представляет собой метаболически значимый и высоко активный эндокринный орган, способный не только отвечать на сигналы других систем (нервная и эндокринная), но и обладающий способностью продуцировать ряд компонентов с гормоноподобным действием.

В комплекс, обозначаемый «жировой тканью», помимо жировых клеток (адипоциты) включают также нервную ткань, сосуды, соединительнотканый матрикс и компоненты системы иммунитета. Установлено, что функцию эндокринного органа выполняет весь комплекс жировой ткани, а не только адипоциты [45].

В жировой ткани осуществляется наиболее интенсивный и полный метаболизм стероидных гормонов (активация, конверсия и инактивация), что связано с ее способностью экспрессировать все необходимые для этого ферменты. Например, благодаря продукции P450 ароматазы, жировая ткань обеспечивает высокую степень конверсии андрогенов (андростендион, тестостерон) в эстрон и эстрадиол. При этом в жировой ткани возможно значимое увеличение пула эстрадиола, что связано с действием фермента 17 $\beta$ -гидростероиддегидрогеназы. Как известно, этот фермент конвертирует превращение эстрона в эстрадиол и эстрадиола в эстрон, однако преобладает образование объемов эстрадиола.

При выпадении функции яичников (естественная или хирургическая менопауза) жировая ткань становится одним из главных источников эстрогенов и андрогенов у женщин, концентрация которых в сыворотке крови в значительной степени зависит от массы жировой ткани. Под влиянием указанного фермента в адипоцитах осуществляется и конверсия андрогенов – андростендиона и тестостерона. Висцеральная жировая ткань также экспрессирует фермент 5 $\alpha$ -редуктазу, который обеспечивает образование дигидротестостерона, самого потенциального андрогена.

В жировой ткани происходит образование кортизола из кортизона, глюкокортикостероида, не обладающего активными свойствами. Таким образом, содержание кортизола в организме частично связано и с объемом жировой ткани. Очевидным следствием этого является углубление нарушений гомеостаза глюкозы параллельно нарастанию степени висцерального ожирения.

Локализация жировых отложений (подкожный, висцеральный жир) влияет на преимущественную секрецию тех или иных гормонов и других компонентов.

Имеются существенные различия и в путях освобождения гормонов и метаболически активных компонентов из жировой ткани: висцеральная жировая ткань секретирует продукты непосредственно в портальную систему, что оказывает прямое влияние на функцию печени. Подкожный жир секретирует продукты в системный кровоток, следовательно, влияние на функцию печени значительно меньше.

Также доказана роль адипоцитов в секреции ряда цитокинов, в том числе таких участников многих патофизиологических процессов, включая реакции системного воспаления, как IL-6 и TNF- $\alpha$ .

Открытие эндокринной функции жировой ткани, то есть ее способности продуцировать и секретировать белки, обладающие эндокринными свойствами, а также открытие рецепторов, отвечающих на действие этих белков, относят к 1994–1996 гг. [48, 69].

Первый открытый белок был назван лептином, от греческого “leptos” (тонкий, худой). Идентифицированный ген лептина был обозначен как *Lep (ob)*, а рецепторы как *LepR (db)* и *LepR (fa)*.

Полагают, что **лептин** сигнализирует о состоянии запасов энергии в организме. Эта функция лептина опосредована влиянием на аппетит: в зависимости от состояния энергетических ресурсов через соответствующие нейротрансмиттеры он индуцирует чувство голода или чувство насыщения. Показано, что лептин блокирует секрецию гипоталамусом нейропептида *У*, вызывающего чувство голода, и, таким образом, функционирует в качестве ограничителя жировых накоплений при достаточных энергетических запасах. С другой стороны, при ограничении калорийности пищи и потере массы тела его концентрация в сыворотке крови быстро снижается. Такую реакцию расценивают как адаптивный ответ на голодание и снижение энергетических ресурсов.

Хотя объем биосинтеза лептина зависит от объема жировой ткани, его продукция находится под контролем многих факторов. Так, глюкокортикостероиды, инсулин, эстрогены, некоторые цитокины (*TNF-α*) повышают биосинтез лептина, а гормон роста, свободные жирные кислоты, андрогены и ряд других компонентов снижают его продукцию. Несмотря на сравнительно недавнее открытие лептина, ему в настоящее время посвящена обширная литература и его участие в энергетическом гомеостазе организма достаточно хорошо изучено.

Открытие гормона связано с выявлением линии белых мышей, имеющих врожденный дефицит лептина за счет мутации в его гене. Такие животные обладают неограниченным аппетитом и страдают ожирением. Подобная мутация обнаружена и у части пациентов с ожирением. Введение лептина пациентам с генетической мутацией приводит к снижению аппетита и потере веса. В то же время при общем ожирении, не связанном с мутацией гена, его введение (как и эндогенные высокие уровни гормона) не способствует снижению массы тела, что заставляет думать о развитии у таких лиц резистентности к лептину [34].

В настоящее время выявлен ряд других эффектов лептина. Он участвует в секреции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг гормона, тиреотропин-рилизинг гормона (влияние на функцию щитовидной железы), снижает концентрацию глюкокортикоидов в сыворотке крови, участвует в половом созревании, влияет на функцию гонад, плаценты, предстательной железы, участвует в функции иммунной системы, формировании костной ткани, ангиогенезе.

Высокие концентрации лептина выявлены у лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, в том числе риском тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Причины: снижение эластичности сосудов (артериальная гипертензия), повышение экспрессии рецепторов к лептину на тромбоцитах.

Лептин в повышенных концентрациях способствует развитию ИР с одновременным подавлением секреции инсулина, то есть участвует в патогенезе диабета 2-го типа.

Высокие концентрации лептина блокируют биосинтез эстрадиола в гранулезной ткани яичников и продукцию тестостерона в клетках Лейдига тестис.

Другой активный компонент, продуцируемый зрелыми жировыми клетками, **адипонектин**. Он был открыт и детально исследован почти одновременно с лептином [4]. Установлена химическая структура адипонектина (полипептид, состоящий из 244 аминокислот, молекулярная масса 30 kDa). Секреция гормона происходит непосредственно в сосудистую систему, что обеспечивает его достаточно высокие концентрации в сыворотке крови. Адипо-

нектин составляет около 0,01 % от всех белков плазмы или 5-10 мкг/мл, у женщин концентрация выше. При снижении веса концентрация адипонектина повышается.

Показано, что адипонектин циркулирует в сыворотке крови в виде разных изоформ (следствие процессов гликозилирования и гидрок-силирования) и в виде соединенных молекул (тримеры, гексамеры и другие многомеры).

Действие адипонектина зависит не только от его концентрации в сыворотке крови и конкретной изоформы, но и от подтипов рецепторов к адипонектину.

Установлены, как минимум, два вида рецепторов к адипонектину (AdipoR 1 и AdipoR 2). AdipoR 1 локализуется преимущественно в мышечной ткани, плохо связываются с полноценной молекулой, лучше – с протеолитически расщепленными фрагментами адипонектина, также обладающими биологической активностью. AdipoR 2 преимущественно представлены в печени, обладают меняющейся способностью связываться как с полной молекулой, так и с расщепленным вариантом адипонектина.

Биологические эффекты адипонектина направлены на поддержание нормального жирового и углеводного обмена. Он влияет на метаболизм глюкозы и липидов в тканях, чувствительных к инсулину и повышает их чувствительность к инсулину, способствует снижению триглицеридов в сыворотке крови, улучшает утилизацию жирных кислот.

При ожирении, ИР уровень адипонектина снижен, а его введение улучшает метаболические параметры [47]. В то же время установлено, что некоторые варианты молекул этого полиморфного полипептида могут быть связаны с ожирением и ИР.

В разных типах ткани адипонектин оказывает разное действие. В печени он усиливает процессы окисления жирных кислот, повышает ее чувствительность к инсулину, блокирует продукцию глюкозы (глюконеогенез). В сосудистой стенке он блокирует образование пенистых клеток из моноцитов – макрофагов, снижает экспрессию адгезивных молекул, снижает пролиферацию гладкомышечных клеток в ответ на влияние факторов роста. Он также стимулирует продукцию оксида азота и ангиогенез. В мышечной ткани адипонектин стимулирует усвоение глюкозы и окисление жирных кислот. Эти и другие эффекты позволяют считать адипонектин «уникальным гормоном, продуцируемым адипоцитами, обладающим антидиабетическими, антиатерогенными и противовоспалительными свойствами» [47]. Показана обратная зависимость между концентрацией адипонектина и уровнем атерогенных липидов (холестерол-ЛПНП, – ЛП<a>) у пациенток с СПКЯ [86].

Адипонектин индуцирует продукцию эндотелием синтазы оксида азота, тем самым опосредовано влияя на его биосинтез.

Снижение концентраций адипонектина в сыворотке крови у больных ожирением способствует развитию артериальной гипертензии, повышает риск развития диабета 2-го типа и ИБС. ИР, сопутствующая ожирению, также блокирует защитные свойства адипонектина.

В 2001 году был идентифицирован еще один продукт жировой ткани – **резистин**, полипептид, цитокин, состоящий из 108 аминокислот (12 kDa). Продукцию резистина, очевидно, осуществляют предшественники зрелых адипоцитов – преадипоциты. Назван «резистином» в связи с первоначально полученными данными относительно его стимулирующего влияния на ИР и ожирение [5]. В настоящее время известно, что резистин, несомненно, участвует в энергетическом гомеостазе, однако эти его функции окончательно не уточнены.

При дальнейшем изучении обнаружена связь резистина с системными воспалительными реакциями, его способность усиливать экспрессию провоспалительных цитокинов. Полагают, что резистин проявляет черты провоспалительного цитокина, являясь связующим звеном между системным воспалением, ИР и ожирением. Также установлено повышение его концентрации у лиц с хроническими воспалительными заболеваниями почек, не страдающих ИР. Возможно, что резистин могут продуцировать клетки, находящиеся в состоянии воспаления.

Показаны экспрессия резистина в тестис и его влияние на биосинтез тестостерона.

Несомненно, новые открытия активных компонентов жировой ткани (адипокины) будут продолжены. Целесообразно упомянуть несколько недавних открытий.

**Висфатин**, фермент, известный более 50 лет под названием «моноклеотид-синтаза никотинамида» и другими названиями в качестве катализатора биосинтеза никотинамида, позже именуемый «фактор, стимулирующий колонии пре-В-клеток», в настоящее время определен как «новый гормон, продуцируемый жировой тканью» [100]. Продукция висфатина осуществляется преимущественно в висцеральном, а не в подкожном жире. Относится к цитокинам из класса белков, является ускорителем созревания В-клеток, ингибитором их апоптоза. Освобождается из жировой ткани непосредственно в сосудистую систему, концентрация резко повышается в случаях травм, инфекций. Полагают, что висфатин оказывает инсулино-подобный эффект, активизирует рецепторы к инсулину, снижает продукцию глюкозы в печени и ее концентрацию в сыворотке крови. О связи висфатина с углеводным обменом свидетельствует его повышенная концентрация у женщин с СПКЯ, причем более высокая – у пациенток без сопутствующего ожирения. Содержание висфатина в сыворотке крови у пациенток с синдромом ПК Я связано с уровнем холестерина-ЛПВП и индексом свободного тестостерона. Поэтому допускают его роль в метаболизме липидов и предлагают использовать в качестве маркера гиперандрогении [67].

Кроме того, висфатин обладает функциями иммунной системы и ранее был описан в качестве фактора роста для ранних В-клеток, о чем свидетельствует одно из представленных выше названий. Повидимому, секреция висфатина осуществляется макрофагами жировой ткани, продуцирующими медиаторы воспаления. Отмечено доза-зависимое влияние висфатина на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов (IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  и др.). Это обстоятельство, а также положительная корреляция между висфатином и С-реактивным белком (СРБ), позволяют связать его функцию с системным воспалением как элементом патогенеза МС.

Жировая ткань продуцирует фактически все белки ренин-ангиотензиновой системы (РАС). *Это ренин, ангиотензин I, ангиотензин II, ангиотензиноген, ряд других ферментов, участников конверсии продуктов в системе РАС, а также – рецепторы к ангиотензину 1-го и 2-го типов.* Ангиотензин II и ряд других компонентов РАС стимулируют рост жировых клеток, блокируют липолиз, повышают биосинтез глюкозы (глюконеогенез) и ее образование из запасных полисахаридов (гликогена из), снижают поглощение глюкозы тканями [92].

Хорошо известна связь ожирения с развитием артериальной гипертензии. Имеется несколько причин для такой связи, включая активацию симпатической нервной системы (СНС) и продукцию адипоцитами ангиотензина, хотя преимущественным местом биосинтеза последнего является печень. Учитывая влияние РАС на сосудистый тонус, экспрессия жировой тканью всех ее компонентов неизбежно влияет на развитие и течение артериальной гипертензии.

Связь ожирения с активацией СНС впервые была установлена по увеличению экскреции норадреналина с мочой параллельно нарастанию веса тела. Активаторами СНС являются повышенные концентрации инсулина (усиление передачи импульсов по симпатическим нервам) и лептина (повышение тонуса СНС). Активация СНС является еще одним стимулятором артериальной гипертензии.

## Инсулинорезистентность и диабет 2-го типа

Как и ожирение, ИР является важнейшим, если не главным компонентом патогенеза и клиники МС. Именно с ИР связано ухудшение толерантности к глюкозе, и это состояние рассматривают как промежуточное между нормальной толерантностью и диабетом 2-го типа. Оно сопровождается дисфункцией  $\beta$ -клеток.

В настоящее время установлены многие эффекты инсулина: помимо влияния на углеводный обмен, инсулин регулирует продукцию в печени и секрецию холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), способствует разрушению эндогенных триглицеридов в жировой ткани (липолизис), участвует в биосинтезе и разрушении белков, выполняет другие функции. Но одной из основных функций инсулина является регуляция углеводного обмена: обеспечение тканей глюкозой, стимуляция (регуляция) биосинтеза печенью глюкозы и гликогена.

Существуют несколько достаточно доступных методов оценки степени ИР: определение концентрации инсулина в сыворотке крови натощак, определение соотношения базальных (натощак) концентраций глюкозы и инсулина, гомеостатическая модельная оценка (Homeostatic Model Assessment или НОМА). Последний метод получил широкое практическое применение в настоящее время.

Поскольку речь идет о гомеостазе инсулина и оценке ИР, метод называют НОМА-ИР. Концентрацию глюкозы и инсулина всегда определяют натощак.

$$\text{НОМА-ИР} = (\text{Глюкоза, ммоль/л} \times \text{Инсулин, мкЕд/мл}): 22,5$$

Ответ в ммоль/л.

Для получения ответа не в молярных, а в весовых единицах, в знаменатель включают число 405.

$$\text{НОМА-ИР} = (\text{Глюкоза, мг/100 мл} \times \text{Инсулин, мкЕд/мл}): 405$$

Ответ в мг/100 мл.

Значения  $\text{НОМА-ИР} > 2,27$  рассматривают как показатель ИР.

При необходимости оценки объема функционирующих ( $\beta$ -клеток) используют ниже следующие формулы:

$$\text{НОМА-}\beta = (20 \times \text{Инсулин, мкЕд/мл}): (\text{Глюкоза, ммоль/л} - 3,5)$$

Ответ получают в %.

Если концентрацию глюкозы определяют в мг/100 мл, то в формулу вводят другие цифры. Ответ также получают в %.

$$\text{НОМА-}\beta = (360 \times \text{Инсулин, мкЕд/мл}): (\text{Глюкоза, мг/100 мл} - 63)$$

Предложено выделять чувствительные и устойчивые к действию инсулина фенотипы [66]. Инсулин-чувствительными считают лиц с нормальным весом, правильным питанием, ведущих достаточно активный образ жизни. Инсулин-резистентные пациенты, как правило, имеют избыточный вес вплоть до ожирения, нарушения метаболизма глюкозы с возможным повышением ее концентрации в плазме крови. Нагрузочные пробы у них свидетельствуют о снижении толерантности к глюкозе.

Выше отмечено, что развитие ИР индуцирует комбинация ожирения, низкой физической активности и использования атерогенной диеты. Конечно, важнейшая роль остается за генетическими факторами, генетическими возможностями  $\beta$ -клеточного аппарата поджелудочной железы. Начальные стадии ИР характеризуются включением компенсаторного механизма в виде увеличения объема ( $\beta$ -клеток и/или усиления продукции инсулина в ответ на повышение концентрации глюкозы в плазме крови. Такая компенсация достаточно длительно обеспечивает сохранение нормогликемии, несмотря на наличие ожирения и резистентности к инсулину. В дальнейшем, емкость секреторной активности  $\beta$ -клеток и/или их

объем снижается. Наступает фаза декомпенсации в виде диабета 2-го типа, характеризующаяся как нарушением функции, так и снижением объема (3-клеток).

ИР сопровождается ответом инсулин-зависимых органов и тканей. В этом ответе очень значимым является развитие ИР жировой ткани, так как от ее общего объема зависит обмен свободных жирных кислот.

Резистентность жировой ткани к инсулину способствует сохранению и увеличению запасов эндогенных триглицеридов.

В результате происходит увеличение объема и транспорта выделяющихся свободных жирных кислот.

Если в нормальных условиях инсулин ограничивает липолиз (разрушение эндогенных триглицеридов в жировых клетках до свободных жирных кислот), то при развитии ИР он неспособен адекватно подавлять этот процесс.

В результате в плазму освобождаются более высокие концентрации свободных жирных кислот. В свою очередь повышение уровня свободных жирных кислот усиливает ИР. Известно, что процессы липолиза легче и быстрее развиваются в висцеральных жировых клетках по сравнению с подкожными. Кроме того, освобождение свободных жирных кислот из висцерального жира способствует их поступлению непосредственно в портальную систему. В результате печень «купаются в жирных кислотах» и вследствие этого становится резистентной к действию инсулина [28].

Свободные жирные кислоты, поступающие из висцеральной жировой ткани, нарушают функциональное состояние печени. Прежде всего, это касается регуляции углеводного обмена: возрастает продукция глюкозы.

При развитии ИР и под влиянием поступающих жирных кислот возрастает продукция в печени и секреция ЛПОНП, триглицеридов, а, следовательно, и их задержка в тканях. Иными словами, как следствие ИР, развивается дислипидемия со снижением концентрации ЛПВП и увеличением секреции атерогенных фракций.

Поступление в печень больших количеств свободных жирных кислот приводит к их отложению в гепатоцитах в виде триглицеридов: *развивается неалкогольный стеатогепатоз*. Определенное влияние на жировое перерождение гепатоцитов оказывают такие факторы как увеличение продукции липидов в печени, дисфункция митохондрий гепатоцитов, конверсия глюкозы до жирных кислот и триглицеридов и др. [15]. В целом же развитие стеатогепатоза индуцируют те же участники патогенеза МС. Однако главным фактором, способствующим аккумуляции гепатоцитами триглицеридов, остается ИР.

Заболевание может протекать в разных вариантах: умеренный стеатоз, тяжелый стеатогепатоз и цирроз. Полагают, что та или иная форма стеатогепатоза сочетается с диабетом 2-го типа в 70 %, а с ожирением – в 95 % случаев [15]. Объем жировых отложений в печени во много раз больше у пациентов с МС по сравнению с теми, у кого этот синдром отсутствует. У женщин с МС стеатогепатоз диагностируют в 11 раз чаще, чем при отсутствии клиники МС [50]. Есть данные, что частота стеатогепатоза не зависит от гендерных различий, возраста, ИМТ.

Объем жировых отложений увеличивается по мере увеличения компонентов МС. Степень ожирения печени положительно коррелирует со всеми признаками МС, определенными согласно критериям МФД, 2006, но больше всего – с ОТ [50].

Развитие неалкогольного стеатогепатоза сопровождается увеличением в печени биосинтеза СРБ и ингибитора активатора плаз-миногена 1-го типа (ПАИ-1), тем самым повышая риск развития сосудистых нарушений.

Клиническими признаками стеатогепатоза являются повышение концентрации инсулина и С-пептида в сыворотке крови, триглицеридемия, в меньшей степени, особенно у женщин, информативны показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратамино-транс-

феразы (АСТ). Спорным остается вопрос относительно диагностической ценности УЗ исследования. С диагностической целью выполняют биопсию печени.

ИР часто является прологом к развитию диабета 2-го типа, возникающего при воздействии комплекса факторов (генетические, экзогенные). Заболевание, проявляющееся постоянной гипергликемией, связано с нарушением продукции и/или действия инсулина.

МС, включающий не только ИР, гиперинсулинемию, но и ожирение, дислипидемию, представляет еще более высокий риск развития диабета 2-го типа. Не случайно МС оценивают как крайнюю степень риска развития диабета 2-го типа или диабет 2-го типа даже включают в критерии МС. Так, в двух из трех ныне действующих международных критериев МС (ВОЗ и МФД) диабет 2-го типа представлен как клинический показатель синдрома (см. табл. 1, 3).

В то же время с такой трактовкой согласны не все, полагая диабет 2-го типа отдельным заболеванием, развитию которого способствует МС. Риски развития диабета 2-го типа на фоне МС, по данным авторов, исключающих диабет из клиники синдрома, пятикратно превышают таковые у лиц без МС [35].

Позиция противников признания диабета 2-го типа составной частью МС представляется мало оправданной и не имеющей ответа на вопрос, куда же девается МС после развития у пациента диабета 2-го типа? Несомненно, что все клинические проявления синдрома (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и др.) остаются, утяжеляя течение диабета. Поэтому вычленение диабета из МС может приводить к недооценке важных сопутствующих клинических событий, а, следовательно, к возможности недостаточного обследования и неполноценного лечения больных.

Следуя логике разделения МС и диабета, в ряде случаев подсчитывают риски сердечно-сосудистой патологии у лиц с МС. В то же время, сердечно-сосудистая патология (гипертоническая болезнь) уже заложена в оценочные критерии МС и, следовательно, можно считать лишь риски развития острых сердечно-сосудистых событий в группе лиц с МС.

Совершенно очевидна патофизиологическая зависимость, взаимовлияние и взаимная индукция всех компонентов, составляющих МС и образующих порочный круг. Выделение любого из них из этой связи неверно и нецелесообразно ни с позиций патогенеза каждой отдельной патологии (ожирение, диабет, сердечно-сосудистая патология и др.), ни с клинической точки зрения.

Состояние ИР, объемы секреции инсулина в последние годы связывают с витамин D-эндокринной системой. Зависимость секреции инсулина от концентрации витамина D в сыворотке крови стала известна с момента идентификации в поджелудочной железе рецепторов к его активному метаболиту (1,25-дигидроксивитамин D3).

Следует напомнить, что номенклатура «витамин D-эндокринная система» введена и получила признание в связи со сложностью метаболизма и многогранностью функций этого гормона. «Витамин D» обладает несколькими активными компонентами, тесно взаимосвязан с другими гормонами, в том числе с инсулином, влияет на многие процессы жизнедеятельности организма.

Хорошо известны две активных формы гормона: меньшая часть представлена эргокальциферолом (D2), поступающим с пищей, большая – холекальциферолом (D3), образуемым при воздействии на кожу солнечных лучей.

Открытие участия витамина D в биосинтезе инсулина индуцировало серию исследований, в результате которых выявлено повышение рисков развития сердечно-сосудистой патологии (гипертоническая болезнь, инфаркт, инсульт), рисков развития состояний гипергликемии, ИР, диабета, ожирения и другой патологии, а также увеличение частоты летальных исходов от указанной патологии на фоне дефицита витамина D [84, 98].

Главным маркером состояния «витамин D-эндокринной» системы является его метаболит 25 гидроксивитамин D, или 25(OH)D.

Полагают, что пороговым уровнем концентрации витамина D является показатель менее 15 нг/мл. При таких концентрациях риски сердечно-сосудистых эпизодов более чем двукратно возрастают, особенно на фоне с гипертонической болезни. Установлено, что одним из значимых факторов риска дефицита витамина D является ожирение, а нарушение секреции инсулина и состояние ИР на фоне недостаточности витамина D индуцирует и поддерживает избыточный вес [42, 85].

Зависимость между избыточным весом, повышением концентрации гликозилированного гемоглобина и снижением концентрации 25(OH)D в сыворотке крови отмечена у 80 % пациентов с ожирением против 68 % лиц с нормальной массой тела [43]. Новые данные относительно участия витамина D в развитии как отдельных патологических состояний, так и МС в целом, привели к выводу о целесообразности приема витамина D с целью профилактики развития МС, диабета 2-го типа и другой патологии.

## Сердечно-сосудистая патология

Связи сердечно-сосудистых заболеваний с МС посвящено огромное число работ.

Сердечно-сосудистую патологию и, в первую очередь, гипертоническую болезнь относят к одному из главных критериев и одновременно главных исходов МС.

Выше были отмечены факторы ожирения, влияющие на развитие артериальной гипертензии. Это участие ренин-ангиотензиновой системы, все компоненты которой представлены в жировой ткани, активация СНС, связанная с ожирением, разнонаправленное влияние на состояние сосудистой системы активных белков жировой ткани.

Другими индукторами гипертонической болезни и сердечнососудистых осложнений являются гипергликемия и ИР.

Зависимость ИР и ГБ известна с 1980-х годов. В своем обзоре Cornier и соавт. выделяют несколько доказанных путей воздействия инсулина на сосудистую систему:

1. Способствует освобождению оксида азота, оказывая сосудорасширяющее действие. Однако при развитии ИР и МС сосудорасширяющий эффект инсулина может быть утрачен.

2. Влияет на канальцевый аппарат почек, усиливая реабсорбцию натрия. При ИР этот эффект сохраняется, облегчая развитие артериальной гипертензии.

3. Развитие ИР оказывает как непосредственное влияние на сосудистый тонус, так и опосредованное – за счет воздействия увеличенных объемов свободных жирных кислот. Помимо непосредственного вазоконстрикторного действия, жирные кислоты способствуют активации СНС, особенно в условиях ИР.

4. Усиление влияния ангиотензин-альдостероновой системы при ожирении, в результате которой усиливается продукция мощного вазопрессора – ангиотензина II [94].

К указанным факторам следует добавить состояние гипергликемии. Даже непостоянная и нерезкая гипергликемия индуцирует продукцию вазоактивных простаноидов (эндотелии) и способствует развитию дисфункции эндотелия.

Под влиянием ИР и гипергликемии значительно повышается коагуляционный потенциал крови. Отрицательное влияние гипергликемии на гемостаз проявляется усилением агрегации тромбоцитов, повышением активности факторов гемокоагуляции, блокадой антикоагулянтной защиты и фибринолиза.

Фибринолитическая система достаточно сложна, схематично представлена предшественником (плазминоген), активной субстанцией (плазмин) и рядом энзимов, активирующих или блокирующих функцию фибринолиза.

К числу мощных блокаторов активации системы фибринолиза относится ПАИ-1. Этот энзим, помимо печени, продуцируют клетки эндотелия, находящиеся в контакте с фибробластами, клетки мезотелия брюшины, возможно – адипоциты. На экспрессию ПАИ-1 влияют медиаторы воспаления, ЛПНП, ЛП(а) и другие факторы, участники развития МС. Показана роль ПАИ-1 в процессах ангиогенеза и атерогенеза. Концентрация белка высоко коррелирует с висцеральным ожирением, общим объемом жировой ткани и возрастом [55].

Нарушение функции эндотелия неизбежно сопровождается повышением концентрации ПАИ-1. Высокая экспрессия ПАИ-1, оказывая отрицательное влияние на состояние системы фибринолиза, повышает риски развития тромбоэмболических осложнений.

Очевидны комплексное воздействие и синергичный эффект всех компонентов МС (ИР, ожирение, гипергомоцистеинемия и др.) на повышение коагуляционного потенциала крови и ухудшение функции системы фибринолиза. В то же время отдельные компоненты системы гемостаза в условиях МС вносят свою дополнительную «лепту» в отрицательное развитие событий: тромбоцитам принадлежит важная роль в развитии артериальных тромбозов, фибриноген – участник процессов системного воспаления, значимо влияющий на вязкость

крови. Не случайно его, наряду с С-РБ, относят к факторам прогноза сердечно-сосудистых событий.

Большое значение имеет полиморфизм генов, кодирующих факторы системы гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической систем. Так, например, функция ПАИ-1, заключающаяся в блокаде активации системы фибринолиза, может быть усилена генетической мутацией этого белка (мутация 4G/5G). Усилению коагуляционного потенциала белков и, следовательно, развитию состояний тромбофилии способствует их генетический полиморфизм: мутация G455A – в гене фибриногена, мутация G20210A – в гене протромбина, мутация Лейден – в гене фактора V и др.

В генезе сосудистых событий при МС принимает участие гомоцистеин, который относят к независимым факторам риска развития тромбозов и артериальной гипертензии. Гомоцистеин является продуктом метаболизма незаменимой аминокислоты – метионина. Процесс обмена метионина имеет двусторонний характер: часть гомоцистеина подвергается реметилированию, то есть обратному превращению в метионин, а часть – конвертируется в цистеин и в таком виде удаляется из организма. Генетические мутации энзимов, участвующих в реметилировании (метилентетрафолат редуктаза) и превращении в цистеин (цистатинон β-синтаза) нарушают эти процессы, что способствует накоплению гомоцистеина. Оба процесса происходят при участии витаминов группы В (фолиевая кислота, витамины В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub>). Повышению концентрации гомоцистеина способствуют курение, применение некоторых препаратов (метотрексат), снижению – прием витаминов В-комплекса, у женщин в менопаузе – ЗГТ.

Сосудистая патология неразрывно связана с атеросклерозом.

Классическое определение атеросклероза хорошо известно: «неизменный дегенеративный процесс, связанный с возрастом, индуцированный повышением холестерина». Ниже приведена нормальная липидограмма (табл. 5). Если известна концентрация триглицеридов, то разделив ее на 2,18, можно получить представление относительно концентрации ЛПОНП (табл. 5).

В течение последних 10–15 лет представления о патогенезе атеросклероза значительно изменены и дополнены. Значение дислипидемии с повышением концентрации атерогенных фракций липопротеинов в патогенезе атеросклероза остается неизменным и фактически ключевым. В то же время исследованы и признаны чрезвычайно важными для развития атеросклероза многие другие факторы, в первую очередь – компоненты системы иммунитета с их влиянием на развитие процесса хронического системного воспаления. Как значимые факторы атеросклероза также признаны ИР и диабет 2-го типа [49].

К провоспалительным факторам системы иммунитета относят ряд цитокинов и в первую очередь TNF-α, IL-18, IL-6, межклеточные адгезивные молекулы, многие другие белки и пептиды, перечень участников постоянно расширяется.

*Таблица 5*

**Липидограмма**

Общий холестерол, ммоль/л	3,7–5,0
Холестерол-ЛПОНП, ммоль/л	0,2–0,8
Холестерол-ЛПНП, ммоль/л	2,1–3,0
Холестерол-ЛПВП, ммоль/л	1,6–2,5
Триглицериды, ммоль/л	0,5–1,7
Липопротеин (а), мг/100мл	2,1–50,0
ЛПОНП, ммоль/л = триглицериды : 2,18	

Показана почти ключевая роль межклеточных адгезивных молекул (гемоаттрактанты) в развитии воспаления: являясь медиаторами миграции и адгезии лейкоцитов к субэндотелию, они инициируют и поддерживают воспалительный процесс. В реакциях воспаления участвует и резистин. Концентрация факторов, обладающих провоспалительными свойствами, повышается у пациентов с МС. Так, повышение концентрации TNF- $\alpha$ , IL-18 находят при увеличении веса тела, а их концентрация снижается (нормализуется) при восстановлении липидного профиля и высоком (нормальном) уровне холестерина-ЛПВП.

Соответственно изменившимся взглядам на патогенез атеросклероза изменился набор критериев его контроля: помимо липидограммы как показателя рисков атеросклеротических изменений, доказана диагностическая ценность ряда цитокинов, выдвигаемых в маркеры процесса, но в первую очередь – СРБ.

СРБ функционирует аналогично IgG, но лишен антигенной специфичности. Источник биосинтеза – печень, концентрация в сыворотке крови менее 10 мг/л. В настоящее время имеется тенденция определения высокочувствительного СРБ, что позволяет улавливать его самые низкие концентрации. Полагают, что определение СРБ более информативно в отношении сердечно-сосудистых событий, чем определение холестерина-ЛПНП [22]. Информативность СРБ выше у женщин, чем у мужчин. Ниже приведены концентрации высокочувствительного СРБ как прогностический фактор острых сердечно-сосудистых событий (табл. 6).

Неизбежные на фоне длительных метаболических расстройств микрососудистые нарушения (микроангиопатия) поражают клубочковый аппарат почек. Первым симптомом поражения клубочков является микроальбуминурия, один из ранних маркеров поражения эндотелия.

Таблица 6

**Риск сосудистых осложнений в зависимости от концентрации высокочувствительного СРБ [22]**

Концентрация СРБ, мг/л	Риск
0,1–0,7	Отсутствует
0,8–1,1	Минимальный
1,2–1,9	Низкий
2,0–3,9	Умеренный
4,0 и более	Высокий

Следует напомнить, что клубочковый аппарат почек представляет собой видоизмененный сосуд: афферентная (приводящая) артериола разделяется на 3–4 ветви (клубочек почечных капилляров), затем ветви собираются в эфферентную (отводящую) артериолу.

Фильтрационный барьер представлен тремя слоями: 1) эндотелий капилляров гломерулы, перфорированный окнами, 2) базальная мембрана в виде гелеподобного образования, 3) однорядный слой подоцитов, между ножками которых имеются щелевидные пространства. Через эти пространства фильтрат поступает в капсулу Боумена.

Клубочковая фильтрация избирательна для размера и заряда частиц: молекулы радиусом менее 2,5 нм (вода, ионы, мочевины) свободно проходят через фильтр. Фильтрация частиц радиусом 4 нм и более ограничена: она затруднена для (-) заряженных частиц и доступна нейтральным и (+) заряженным молекулам. Таким образом, потеря (фильтрации) альбумина (молекулярная масса  $\approx$  3,6 нм) мешает (-) заряд: альбумин фактически не поступает в ультрафильтрат. Соотношение: концентрация альбумина в плазме крови и концентрация в моче в норме составляет 4000:1.

Нарушение способности почечного фильтра регулировать проницаемость для белков характеризуется прогрессирующей протеинурией с развитием нефротического синдрома.

Под микроальбуминурией понимают экскрецию с мочой 30-300 мкг альбумина в сутки. Более высокий порог потери белка определяют как протеинурию, то есть свидетельство уже более серьезного поражения почек. Соответственно этому выделяют следующие стадии: 1) микроальбуминурия, 2) протеинурия в сочетании с артериальной гипертензией, 3) нефротический синдром с повышением концентрации креатинина, мочевины, позднее – калия. Нефротический синдром – это всегда риск развития конечной стадии заболевания почек (КСЗП), требующей гемодиализа, трансплантации почки.

Тяжесть протеинурии определяют по концентрации белка и креатинина в моче, рассчитывая их отношение. Для этой цели возможно использование любой порции мочи, так как скорость экскреции креатинина с мочой практически постоянна в течение суток. В норме отношение белок/креатинин равняется 0,2.

Несмотря на то, что все факторы МС участвуют в патогенезе микроангиопатии (повышение активности ренин-ангиотензин альдостероновой системы (РААС), дислипидемия, гипергликемия, хроническое повышение давления в клубочках почек, гиперкоагуляция, хроническое системное воспаление), главными ее индукторами остаются диабет и гипертоническая болезнь. Не случайно на конференции, обозначенной как «Международный почечный день» (12.03.2009), прозвучал призыв: «гипертензия и хронические заболевания почек – брак, который следует прекратить». Эти состояния объединяет простая связь: нарушения функции почек – значимая причина развития гипертензии, а гипертоническая болезнь – основной индуктор нарушения функции почек.

Доказательством прочной и постоянной связи метаболических и сосудистых нарушений, сохраняющихся на протяжении всей жизни и в ряде случаев быстро прогрессирующих, является беременность как фактор огромной нагрузки на сосудистую систему. У рожавших женщин чаще, чем у нерожавших причиной смертей в дальнейшей жизни становится сердечно-сосудистая патология: ИБС, инсульт, КСЗП [41].

Еще больше зависимость между сосудистой патологией, связанной с нею летальностью и осложнением беременности преэклампсией/эклампсией. Преэклампсия по существу является остро возникающим поражением сосудов, остро развивающейся дисфункцией эндотелия, а во многих случаях – обострением, то есть острым проявлением ранее существовавшей патологии. Не случайно у женщин, перенесших преэклампсию во время беременности, в 8 раз увеличены риски развития тяжелых сосудистых эпизодов и сокращена продолжительность жизни: они умирают в среднем в течение следующих 13 лет [51]. Аналогичны данные других ретроспективных анализов: осложнение беременности преэклампсией резко повышает риски сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности.

Сравнение данных регистра рождений с 1967 года и почечного регистра с 1980 года, выполненное в Норвегии, показало, что при осложнении одной беременности преэкламп-

сией сравнительный риск развития КСЗП, требующей трансплантации почки, составляет 4,7 (по сравнению с 1,0 в контроле). Осложнение преэклампсией двух беременностей повышает риск развития КСЗП до 6,4. У повторнорожавших женщин с осложнением беременности преэклампсией одной или двух из трех беременностей риск КСЗП соответственно составляет 6,3 и 15,5. Иными словами, преэклампсию рассматривают в качестве фактора прогноза (предиктора) высокого риска КСЗП в будущем [73].

Выше отмечено, что риски развития сосудистой патологии повышаются на фоне гипергликемии, тем более – на фоне диабета.

Поэтому еще одним фактором риска неблагоприятных последующих событий у женщин является ГД, тем более – в сочетании с МС. Развитие ретинопатии отмечено у 8-10 % женщин с МС и ГД в анамнезе.

В генезе сосудистой патологии как составляющего компонента МС прослеживаются несомненные генетические детерминанты.

В настоящее время доказана генетическая предрасположенность (полиморфизм соответствующих генов и др.) к развитию гипертонической болезни, атеросклероза, ИР, диабета 2-го типа, МС в целом. В то же время генетические риски МС можно снизить, возможно, даже почти исключить соответствующим стилем жизни и питания.

У женщин генетическая детерминанта МС или высоких рисков его развития прослеживается в нескольких состояниях: СПКЯ, ГД, состояние менопаузы (пери- и постменопауза).

## Синдром поликистозных яичников

СПКЯ является самой частой причиной МС у женщин репродуктивного возраста. Очевидна аналогия МС у пациенток с СПКЯ и мужчин с дисфункцией гонад. Согласно критериям NСЕР/АТРШ (табл. 2), МС сопутствует пациенткам с СПКЯ в 37,9 %, а согласно критериям МФД (табл. 3) – в 47,5 %.

Более чем в 90 % случаев МС развивается у женщин моложе 30 лет.

Согласно представленным выше критериям, у подростков с СПКЯ частота МС соответственно составляет 28,0 и 31,9 % [75].

У женщин с СПКЯ в позднем репродуктивном возрасте частота МС встречается в 4,4 раза чаще, чем у женщин, не имеющих этой патологии [32].

Несмотря на то, что использование разных критериев оценки МС несколько изменяет его частоту при СПКЯ, в целом тенденция очевидна: имеется большая связь между этими состояниями.

Связь нарушений метаболизма углеводов и гиперандрогении впервые была описана в 1921 году во французской литературе и названа «диабетом бородатых женщин». В то же время на СПКЯ не только как на репродуктивную проблему, но и проблему нарушенного метаболизма обратили внимание лишь в начале 1980-х годов, когда была установлена зависимость СПКЯ и гиперинсулинемии.

Последующие исследования показали, что у больных диабетом 2-го типа в возрасте 18–45 лет СПКЯ встречается в 1,5–2 раза чаще, чем у женщин, не имеющих этой патологии [74], причем ранние проявления нарушения секреции инсулина и ИР встречаются только у тех женщин с СПКЯ, у которых в семейном анамнезе отмечен диабет 2-го типа [13]. Суммируя данные литературы, можно сказать, что у 30–50 % женщин с СПКЯ развивается МС и также часто – диабет 2-го типа.

Очевидно, что ИР является общим фактором патогенеза как для СПКЯ, так и для МС. Отмечено, что ИР характерна не только для пациенток с СПКЯ, имеющих избыточный вес, но и для женщин с нормальной массой тела. В то же время СПКЯ и ожирение оказывают синергичное неблагоприятное влияние на метаболизм глюкозы. Поэтому степень ИР у пациенток с СПКЯ зависит от тяжести ожирения.

Полагают, что гиперинсулинемия является одной из ведущих причин андрогенизации при СПКЯ. Инсулин влияет непосредственно на тека-ткань и клетки стромы яичников, стимулируя продукцию тестостерона. Совместно с инсулиноподобным фактором роста-1 (ИПФР-1) он стимулирует пролиферацию стероидогенных клеток тека-ткани и защищает их от апоптоза. Кроме того, на фоне ИР стероидогенные клетки становятся более чувствительными к АКТГ (кора надпочечников) и лютеинизирующему гормону (ЛГ) (яичники). В результате усиливается биосинтез андрогенов в коре надпочечников и в тека-ткани.

Андрогены блокируют фолликулогенез на стадии антральных фолликулов (5–8 мм), что нарушает созревание доминантного фолликула и приводит к ановуляции. В случаях выраженной ИР находят морфологические признаки гипертекоза, но чаще – островки лютеинизированных тека-клеток яичниковой стромы. Это заставляет считать, что гиперинсулинемия, свойственная СПКЯ, нарушает как морфологию, так и функцию яичников [93].

С другой стороны, полагают, что избыток андрогенов оказывает опосредованный ИР отрицательный эффект на функцию (3-клеток у женщин с СПКЯ).

Также не исключается прямое или опосредованное влияние инсулина на секрецию гонадотропинов: ЛГ и фолликулостимулирующего гормона. О таком влиянии свидетельствует состояние фолликулярного аппарата у пациенток с СПКЯ, характеризующееся хаотичностью роста фолликулов, отсутствием созревания доминантного фолликула и другими

нарушениями. Хроническая ановуляция, характерная для СПКЯ, тесно связана с ИР [27]. Поэтому о вероятности ИР всегда следует помнить при обследовании пациенток с андрогенизацией и отсутствием созревания доминантного фолликула. Не случайно в качестве эффективного средства индукции овуляции при СПКЯ в течение последних 10 лет применяют препараты, используемые диабетологами для лечения ИР (троглитазон, но преимущественно метформин).

Как известно, пул свободного тестостерона зависит от концентрации секс-гормон связывающего глобулина (СГСГ), биосинтез которого осуществляется в печени. Инсулин блокирует биосинтез СГСГ, тем самым влияя на увеличение пула свободного (биологически активного) тестостерона. Гиперандрогения проявляется избыточным ростом волос с нехарактерной для женщин локализацией, акне и андронидным вариантом ожирения.

Выше отмечено, что такой вариант ожирения усиливает состояние ИР. Именно у пациенток с СПКЯ, ожирением и гиперандрогенией нередко диагностируют нигроидный акантоз как наиболее выраженное клиническое проявление ИР. Он характеризуется утолщением эпидермиса, пигментацией и сосочковой дистрофией кожи. Отмечают симметрично расположенные ворсинчатые и бородавчатые разрастания темного цвета в подмышечных впадинах, в области промежности, наружных половых органов, шеи (задняя поверхность), в пахово-бедренных складках.

Проявления МС в случаях СПКЯ не ограничиваются ИР и ожирением, но также связаны с развитием дислипидемии и поражением сердечно-сосудистой системы.

К нарушениям обмена липидов у пациенток с СПКЯ предрасполагают гиперандрогения, абдоминальный вариант ожирения и ИР. Поэтому дислипидемия очень характерна для СПКЯ. Она характеризуется повышением концентрации триглицеридов (маркер ИР), повышением концентрации атерогенных фракций холестерина (ЛПОНП, ЛП(а), ЛПНП), снижением концентрации холестерина-ЛПВП. Как правило, дислипидемия плохо поддается коррекции. Поэтому не случайно в рейтинге оценочных факторов МС главное место у пациенток с СПКЯ принадлежит не уровню гликемии (отклонения показателя отмечены у 46,7 и 36,2 % соответственно выше указанным критериям МС), а дислипидемии. Повышение концентрации триглицеридов, снижение концентрации ЛПВП, согласно представленным критериям, отмечено соответственно у 98,7 и 98,9 % пациенток [91].

Отрицательное влияние дислипидемии, хронические нарушения гемостаза, проявляющиеся в усилении коагуляционного потенциала, снижении антикоагулянтной защиты и фибринолиза, включая повышение концентрации ПАИ-1, создают условия для развития сосудистой патологии (тромбоз, тромбоэмболия) и поражения коронарных артерий, условия для развития гипертонической болезни.

Как известно, основная часть сосудистого объема представлена периферическим руслом (микрокровооток). Текучесть крови по мелким сосудам и, следовательно, сопротивление кровотоку в тканях тесно связано с реологическими свойствами крови (вязкость плазмы). Повышение вязкости плазмы, с одной стороны, ухудшает условия кровообращения, а с другой – нарушает кровоснабжение и тем самым способствует повреждению тканей. Поэтому вязкость плазмы является еще одним прогностическим показателем нежелательных сосудистых событий.

Недавно выполненные исследования вязкости крови у пациенток с СПКЯ показали ее значительное повышение, зависящее от степени ИР и веса тела, который, в конечном итоге, также является показателем ИР. Отмечено повышение вязкости крови даже у очень молодых пациенток с небольшим увеличением веса тела. Авторы полагают, что повышение вязкости крови, наряду с дислипидемией, ИР, повышает риски сердечно-сосудистых событий. Полученные данные, по мнению авторов, заставляют с осторожностью относиться к назначению

оральных контрацептивов пациенткам с СПКЯ, так как эти препараты также повышают вязкость крови [65].

Еще один фактор сосудистого повреждения – реакции системного воспаления, участвующие в развитии атеросклероза. Эти реакции, свойственные МС, характерны и для СПКЯ, о чем свидетельствует значительное повышение концентрации СРБ, одного из ведущих маркеров системного воспаления. Концентрация СРБ положительно коррелирует с ИМТ, пулом андрогенов, триглицеридами, ЛПНП, инсулином и НОМА-IR. Аналогичная связь показана и для гомоцистеина, основного участника реакций обмена метионина, обладающего рядом негативных свойств, включая отрицательное влияние на гемостаз (повышение коагуляционного потенциала, снижение антикоагулянтной защиты).

Наконец, развитию сосудистых повреждений при МС, включая таковой при СПКЯ, способствует оксидативный стресс. Под оксидативным стрессом понимают дисбаланс между продукцией реактивного кислорода и антиоксидантной защитой. Реактивный кислород необходим для жизнедеятельности организма, его продукты играют роль передатчиков сигналов, регуляторов жизнедеятельности клеток (клеточный рост, дифференцировка, время выхода в апоптоз). Избыточные продукты реактивного кислорода становятся медиаторами пролиферативных процессов в разных типах тканей (клеток), включая эндотелий, обладают повреждающими, цитотоксическими свойствами. Оксидативный стресс тесно связан с реакциями системного воспаления. Лабораторным индикатором оксидативного стресса является малоновый диальдегид (малондиальдегид, P2-изопростан).

У пациенток с СПКЯ наблюдают повышенные концентрации продуктов, связанных с развитием окислительного стресса. Полагают, что помимо отрицательного влияния на сосудистую систему, оксидативный стресс ухудшает процессы передачи инсулиновых сигналов тканям, что способствует компенсаторному повышению инсулина и отражается на усиленной стимуляции пролиферации тека-ткани яичников.

Согласно данным многочисленных исследований, посвященных состоянию сердечно-сосудистой системы у пациенток с СПКЯ, частота тяжелых сердечно-сосудистых эпизодов у них в течение жизни и особенно после наступления менопаузы в 4–8 раз выше по сравнению с женщинами, не имевшими этой патологии.

Особенно высокую заболеваемость (гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда и др.) отмечают у пациенток, подвергшихся клиновидной резекции яичников. Это обстоятельство, наряду с резким уменьшением овариального резерва и многими другими отрицательными эффектами клиновидной резекции яичников, привело к полному отказу от данного вмешательства уже в 1980-х годах.

Нарушение функции эндотелия, снижение эластичности сосудистой стенки, своеобразная «готовность» к развитию микроциркуляторных изменений и микротромбозов ухудшают адаптацию сердечно-сосудистой системы к беременности, предрасполагают к развитию осложнений. Самыми частыми осложнениями беременности у пациенток с СПКЯ являются невынашивание и пре-эклампсия. Невынашивание беременности чаще проявляется в первом триместре. Среди причин невынашивания имеют значение плохое качество ооцитов, характерное для состояний длительной ановуляции, и «сосудистое отторжение эмбриона» как следствие микроциркуляторной несостоятельности маточно-плацентарного комплекса.

Беременность усугубляет нарушения углеводного обмена и состояние ИР: повышается риск развития ГД.

В обширном мета-анализе, включившем 720 беременных с СПКЯ и 4505 здоровых женщин (контроль), убедительно представлены риски развития осложнений беременности при СПКЯ. Согласно полученным данным, риск развития гипертензии, индуцированной беременностью, равен 3,67, риск развития преэклампсии, равен 3,47 (или суммарный риск

гестоза 7,14), риск преждевременных родов – 1,75 и риск ГД – 2,94 [18]. Следует напомнить, что контрольная цифра в мета-анализе всегда равна единице.

Таким образом, СПКЯ наделен всеми чертами МС. Очевидны и сходные генетические нарушения, характерные для этих двух синдромов, и в первую очередь – их объединяющая ИР. О генетической природе СПКЯ свидетельствуют клинические признаки: полиморфность симптомов с их разной выраженностью у разных пациенток и семейная предрасположенность с наличием подобной патологии у пробандов (матерей, бабушек), сестер.

Показано, что у пациенток с СПКЯ, имеющих в семейном анамнезе диабет 2-го типа, более выражена андрогенизация, а дефект (3-клеточной системы глубже и тяжелее по сравнению с теми, у кого нет такого анамнеза. Даже при сохраненной толерантности к глюкозе в случаях СПКЯ имеются другие признаки поражения (3-клеток, более очевидные у пациенток с семейным анамнезом диабета [44].

Наследственную природу СПКЯ подтверждают многочисленные данные генетических исследований: у половины пациенток обнаружен полиморфизм в гене тирозинкиназы (энзим, регулирующий активность рецепторов к инсулину), у значительного числа – полиморфизм генов, участников биосинтеза тестостерона и др.

акusher-lib.ru

## Гестационный диабет

ГД является еще одним осложнением, которое представляет высокий риск развития МС и/или диабета 2-го типа в дальнейшей жизни.

Беременность является испытанием для многих органов и систем, в том числе для (3-клеток поджелудочной железы. Не случайно беременность рассматривают как физиологический стрессовый тест для (3-клеток. Большие потребности глюкозы для плодово-плацентарного комплекса обеспечивает состояние относительной ИР материнских тканей. Это приводит к снижению потребления глюкозы тканями матери с ее освобождением для нужд плода. Поэтому физиологическая беременность сопровождается снижением концентрации циркулирующей глюкозы натощак с ее кратковременным повышением после пищевой нагрузки. Основная роль в снижении толерантности материнских тканей к глюкозе принадлежит прогестерону.

Состояние, именуемое ГД, отличается от физиологической ситуации отсутствием компенсаторного повышения продукции инсулина в ответ на снижение чувствительности к нему тканей во время беременности. Очевидно, что повышение биосинтеза инсулина возможно только при условии нормальных резервов  $\beta$ -клеточной системы.

С учетом последующего развития событий, выделяют три варианта ГД:

1) состояние ранее не диагностированного нарушения толерантности к глюкозе. После родов это состояние сохраняется или реализуется в диабет 2-го типа;

2) ухудшение толерантности к глюкозе, связанное с беременностью, которое полностью проходит после родов, хотя у женщины сохраняется риск развития диабета 2-го типа в будущей жизни;

3) реже – аутоиммунная деструкция  $\beta$ -клеток в начальной фазе инсулин-зависимого диабета. Это состояние быстро (не более, чем в течение 2 лет) реализуется в инсулин-зависимый диабет, то есть диабет 1-го типа [25].

Нарушения обмена, связанные с развитием ГД, аналогичны таковым при МС: усиливается липолиз с освобождением свободных жирных кислот, повышается концентрация триглицеридов. О нарушении углеводного обмена свидетельствует увеличение массы тела новорожденных детей, имеющих признаки функциональной незрелости (диабетическая фетопатия).

Независимо от качества контроля и коррекции уровня гликемии, у беременных с ГД значительно повышается риск последующего развития не только диабета, но и/или МС. В проспективном исследовании было установлено, что не только ГД, но и преходящее нарушение толерантности к глюкозе во время беременности могут быть симптомами (свидетельствами) латентно протекающего МС [38]. По данным авторов, при обследовании пациентов спустя 3 месяца после родов, МС, согласно критериям МФД, диагностирован у 17,6 % женщин, имевших нарушение толерантности к глюкозе во время беременности, и у 20,0 % женщин, перенесших ГД. Авторы полагают, что и нарушение толерантности к глюкозе и ГД следует относить к факторам прогноза МС.

Обследование женщин в возрасте 38–48 лет, у которых в среднем 9,8 лет назад беременность была осложнена ГД с коррекцией гликемии только диетой, выявило у них 3-кратное увеличение частоты МС по сравнению с контролем [97]. Таким образом, очевидна взаимосвязь и взаимозависимость этих состояний.

## Метаболический синдром в менопаузе

Если в периоде репродукции МС встречается сравнительно редко, в основном как следствие определенных эндокринных нарушений, то в периоде менопаузального перехода и постменопаузы его частота значительно возрастает. Что же индуцирует развитие МС в менопаузе? В качестве индукторов чаще всего рассматривают возраст и гипогонадизм. Очевидно, что такая постановка вопроса неверна, так как изменения, происходящие в менопаузе, имеют многофакторный генез.

Безусловно, основным, но далеко не единственным индуктором МС является прогрессирующая потеря фолликулярного пула яичников, которая ускоряется уже в 38–39 лет. В менопаузе и ранней постменопаузе концентрация циркулирующего эстрадиола составляет всего 15–25 пг/мл по сравнению с 60–1000 пг/мл в разные периоды нормального менструального цикла. Иными словами, концентрация эстрадиола у женщин к 50–55 годам многократно снижена в отличие от тестостерона, уровень которого в это время ниже лишь на треть по сравнению с периодом репродукции. Снижается продукция в печени СГСГ, что также способствует увеличению концентрации свободного тестостерона. Результат – усиление андрогенного влияния на метаболизм. Нарушение баланса половых стероидов в сторону андрогенов клинически проявляется висцеро-абдоминальным отложением жира, изменением липидного профиля с повышением фракций атерогенных липидов, индукцией процессов ИР.

Как известно, эстрогены обеспечивают не только процесс репродукции, но также участвуют в регуляции функции сердечно-сосудистой системы, регуляции функции мозга, костном турновере, влияют на уродинамику, коллагеновые структуры, участвуют в метаболических процессах, выполняют многие другие функции.

Показано, что эстрогены замедляют развитие гипертрофии мышечного слоя коронарных артерий, ограничивают влияние на эндотелий провоспалительных белков и цитокинов, участвуют в контроле сосудистого тонуса, благоприятно влияют на липидный спектр, способствуя замедлению процессов атеросклероза, а низкодозированная ЗГТ (1 мг/сут эстрадиола) оказывает такой же эффект на липидный спектр, как и статины.

Снижение концентрации циркулирующего эстрадиола приводит к снижению биосинтеза и активности оксида азота, снижению эластичности сосудистой стенки, повышению АД. Эти нарушения клинически проявляются в виде «вегето-сосудистых» симптомов: пациентки жалуются на «приливы», потливость, состояние напряжения, отмечаются нестабильное АД, затрудненная коррекция артериальной гипертензии.

Ригидность, снижение эластичности сосудов выражаются в больших величинах пульсового давления и даже – в развитии изолированной артериальной гипертензии, характеризующейся высоким систолическим и близким к норме или нормальным диастолическим давлением. Полагают, что эта особенность течения гипертонической болезни в постменопаузе стимулирует быстрое развитие гипертрофии левого желудочка и является независимым предвестником нежелательных коронарных событий [20].

Изменение гормонального профиля со значительным снижением влияния эстрогенов и усилением андрогенного эффекта на метаболизм, сосудистую систему, другие ткани, проявляется независимо от возраста. В случаях наступления ранней менопаузы сравнительный риск сердечно-сосудистых событий и инфаркта миокарда соответственно составляет 1,27 и 2,03, и еще повышается до 4,55 в случаях хирургической кастрации [71]. Ранняя менопауза 7-кратно повышает риск развития ИБС в каждую следующую декаду жизни [31].

В последние годы показано защитное действие в отношении сосудистой системы еще одного гормона яичников – релаксина, относящегося по своему строению к гормонам из

семьи инсулиноподобных пептидов. Известна его роль в процессе созревания фолликулов, овуляции и имплантации. То есть, релаксин обеспечивает индукцию и сохранение беременности. Сравнительно недавно установлено, что релаксин оказывает благоприятное влияние на сосудистую систему, причем эффект реализуется через оксид азота, который является посредником воздействия релаксина на сосудистую стенку. Показано, что в случаях атеросклероза, диабета 2-го типа концентрация релаксина снижена [81]. Так как релаксин продуцируют яичники, с их выпадением биосинтез релаксина резко снижается. Следовательно, сосудистая система в менопаузе фактически лишается еще одного защитного фактора.

Менопауза и ранняя постменопауза с пиком в 50–59 лет – время для дополнительных прибавок массы тела: ежегодная средняя прибавка веса в этот период составляет не менее 0,5 кг. Местом преимущественного отложения жира становятся не бедра (гинекоидный вариант), а живот. Среди причин увеличения веса рассматривают снижение физической активности, повышение аппетита за счет снижения концентрации анорексигенных пептидов, меняющиеся вкусовые предпочтения, гипофункцию щитовидной железы, ИР, снижение скорости метаболических процессов, генетические факторы и сохранение (повышение) биосинтеза кортизола.

Причины повышения уровня кортизола:

- 1) увеличение объема жировой ткани, где кортизон конвертируется в активный гормон;
- 2) состояние хронического стресса, связанное с менопаузой и старением организма.

Эти вопросы уже обсуждены выше.

Помимо эстрогенов, препятствием к развитию абдоминального варианта ожирения является и прогестерон, эффективный антагонист альдостерона. В то же время фактическое прекращение биосинтеза прогестерона начинается еще до потери фолликулярного аппарата яичников. Нарушения фолликулогенеза с прекращением созревания доминантного фолликула и ановуляцией развиваются гораздо раньше – с началом менопаузального перехода, то есть в возрасте 40–45 лет. Вследствие ановуляции теряется главный источник биосинтеза прогестерона – желтое тело. В результате активность альдостерона возрастает, индуцируя накопление висцерального жира, задержку натрия, воды, что предрасполагает к отекам и артериальной гипертензии.

Очевидно, как следствие комплекса факторов (снижение резервов (3-клеток поджелудочной железы, прогрессирующее увеличение объема жировой ткани с висцеро-абдоминальным отложением, нарастающий дефицит эстрогенов и др.) развивается и прогрессирует ИР. Ожирение и ИР влияют на активацию РААС и СНС.

Связанная с ожирением активация СНС, помимо повышения сосудистого тонуса, способствует усилению биосинтеза ренина и повышает его активность в плазме. Следствие – дополнительная стимуляция РААС. В результате происходит усиление реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек, увеличивается объем внеклеточной жидкости, происходит потеря калия и магния (влияние альдостерона как независимого фактора риска развития сердечнососудистой патологии), прогрессирует дисфункция эндотелия, нарушается функция барорецепторов эндотелия, повышается тонус сосудов, снижается их эластичность и прогрессирует пролиферация слоя гладких мышечных клеток.

Метаболические нарушения усугубляются по мере перехода от перименопаузы к постменопаузе с нарастанием длительности последней. Показано, что в пременопаузе частота ИР и диабета 2-го типа соответственно равна 3,7 и 3,1 %, а в постменопаузе – уже 8,4 и 17,6 % [103].

Частота МС у женщин в менопаузе достигает 20–30 % и более. Самые частые проявления МС в менопаузе: увеличение ОТ, повышение АД, снижение концентрации ЛПВП и повышение уровня триглицеридов [88]. Авторы обращают внимание на значения ОТ как маркера абдоминального ожирения, полагая, что такой вариант ожирения больше влияет

на состояние гиперандрогении, чем менопауза и значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых событий.

К ожирению как важному симптому и одновременно фактору, индуцирующему развитие МС в менопаузе, привлечено большое внимание. Это связано с его гормональным влиянием на патогенез МС, то есть продукцией жировой тканью адипонектина, резистина и других, отмеченных выше биологически активных субстанций. К числу последних относят и фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), являющийся цитокином со многими функциями.

В неполном перечне функций TNF- $\alpha$  – влияние на метаболизм липидов, участие во многих реакциях системы иммунитета, реакциях системного воспаления и др. В последние годы стало известно его значение в развитии ИР и, возможно, диабета 2-го типа. TNF- $\alpha$  блокирует перенос инсулинового сигнала к тканям и его концентрация повышается при ИР и диабете 2-го типа. Концентрация TNF- $\alpha$  положительно коррелирует с уровнем циркулирующего инсулина, триглицеридов и НОМА-IR. Полагают, что TNF- $\alpha$  является информативным маркером состояния ИР у женщин в менопаузе [80].

Менопауза сопряжена с развитием дислипидемии, которую можно наблюдать у большинства женщин даже в отсутствии МС. Информативным критерием состояния метаболизма липидов, помимо липидограммы является определение концентрации апобелков в сыворотке крови.

Функция апобелков – связывание липидов, что обеспечивает циркуляцию последних в сыворотке крови в форме липопротеинов. Липопротеины низкой плотности связывают апобелки В (полная молекула – апобелок В-100), а липопротеины высокой плотности – апобелки А (информативный показатель – апобелок А-1). Таким образом, концентрация тех или иных апобелков в сыворотке крови фактически отражает состояние липидного спектра.

Таблица 7

**Динамика концентрации апобелков в сыворотке крови у женщин 40–45 лет с сохраненным овуляторным циклом и находящихся на ЗГТ эстрадиолом (2 мг/сут № 28) с дидрогестероном (10 мг/сут № 14, 2-я фаза цикла). Препарат «Фемостон 2/10» [2]**

Показатели	МЦ: ФФ	ЗГТ: ЭФ	Разница	МЦ: ЛФ	ЗГТ: ПФ	Разница
АПО А-1, ммоль/л	1,68±0,03	1,86±0,03	+ 0,18	1,61±0,04	1,93±0,05	+ 0,32*
АПО В-100, ммоль/л	1,02±0,04	0,81±0,02	- 0,21*	1,12±0,06	0,88±0,03	- 0,24*
* — (95% CI), МЦ — менструальный цикл, ФФ — фолликулярная фаза, ЭФ — эстрогеновая фаза, ЛФ — лютеиновая фаза, ПФ — прогестагеновая фаза						

Согласно собственным данным, у женщин с нормальным менструальным циклом концентрация апобелка А-1 выше в фолликулярную и снижается в лютеиновую фазу цикла. Напротив, концентрация апобелка В-100 ниже в фолликулярную и выше в лютеиновую фазу нормального менструального цикла (табл. 7).

Эти данные отражают зависимость продукции липидов (холестерол-ЛПВП, – ЛПНП) от циклических изменений гормонального профиля у женщин репродуктивного возраста. О неблагоприятном изменении профиля липидов с наступлением перименопаузы свидетельствуют постоянно повышенные концентрации апобелков В-100.

В то же время ЗГТ меняет липидный профиль в более благоприятную сторону. Так, в сравнении с профилем липопротеинов у женщин 40–45 лет, но с сохраненным овуляторным циклом, у женщин того же возраста, получающих циклическую ЗГТ микронизированным

эстрадиолом (2 мг/сут, цикл 28 дней) и дидрогестероном (10 мг/сут с 15-го по 28-й дни), отмечена более благоприятная динамика апобелков. В фазу приема эстрадиола («эстрогеновая фаза») концентрация апобелков А-1 у них выше, а концентрация апобелков В-100 достоверно ниже, чем в фолликулярную фазу и лютеиновую фазу овуляторного менструального цикла.

Известно не совсем благоприятное влияние прогестерона через его метаболиты на липидный профиль и другие параметры. Дидрогестерон лишен этих отрицательных качеств. В сравнении с концентрацией апобелков у женщин в лютеиновую фазу менструального цикла, у пациенток, находившихся на ЗГТ, в период приема дидрогестерона («прогестагеновая фаза») концентрация апобелков А-1 была также достоверно выше, а концентрация апобелков В-100 – достоверно ниже, чем у женщин во 2-ю фазу нормального менструального цикла (табл. 7).

В постменопаузе, тем более осложненной МС, увеличивается частота сосудистых тромбозов, превышая таковую в пременопаузе в 2,5 раза [83]. Соответственно растет летальность от тромбозов и тромбоэмболических осложнений: в 45 лет ее частота составляет 1:100000, а в 60 лет уже 1:10000 [82].

ЗГТ в определенной степени обеспечивает профилактику или замедление развития МС: назначение эстрогенов поддерживает функцию эндотелия, тормозит формирование андроида варианта ожирения, улучшает состояние липидного профиля, замедляя развитие атеросклероза и, следовательно, снижая риск сердечно-сосудистых событий. Выше отмечено, что хорошим маркером дисфункции эндотелия является оценка микроальбуминурии. Этот показатель остается стабильно нормальным у здоровых женщин в пери- и постменопаузе, получающих ЗГТ.

Общими чертами МС и связанных с ним сосудистых нарушений у женщин в менопаузе являются:

- 1) увеличение ИМТ, висцерально-абдоминальный вариант ожирения;
- 2) снижение способности к усвоению глюкозы, состояние ИР с высоким риском развития (развитием) диабета 2-го типа;
- 3) состояние дислипидемии со снижением концентрации холестерина-ЛПВП и повышением концентрации атерогенных липидов;
- 4) усиление влияния стрессовых факторов (оксидативный стресс, психологический, физиологический стресс с повышением биосинтеза кортизола);
- 5) снижение функции щитовидной железы с отрицательным влиянием на метаболизм липидов;
- 6) снижение емкости сосудистого русла за счет атеросклероза, пролиферации гладкомышечных волокон в артериальной стенке, снижения числа капилляров;
- 7) активация коагуляционного каскада, снижение функции фибринолитической системы с повышенным риском развития тромбозов;
- 8) микроциркуляторные нарушения, связанные с дисфункцией эндотелия, ухудшением эластичности сосудистой стенки, электролитными нарушениями;
- 9) активация факторов, способствующих повышению тонуса сосудов и артериальной гипертензии (активация РААС, СНС и др.);
- 10) развитие гипертонической болезни, высокий риск сердечнососудистых осложнений;
- 11) связь указанных факторов с гинекологической (СПКЯ, др.) и акушерской патологией (преэклампсия, ГД), имевшейся в репродуктивном возрасте;
- 12) зависимость течения МС от стадии менопаузального перехода, то есть – от быстроменяющегося гормонального статуса (пременопауза, перименопауза, постменопауза, ранний, поздний периоды).

Сложно обсуждать вопросы профилактики МС у женщин в пери- и постменопаузе. Очевидно, что решение такого вопроса во многом зависит от конкретной пациентки, ее культурного уровня, социального статуса, мотивации и даже способности принятия определенных волевых решений. Профилактика МС невозможна без осознания необходимости и целесообразности постоянного контроля всего комплекса поддержки организма самой пациенткой (питание, стиль жизни, физическая активность, своевременное выявление и коррекция отдельных клинических проявлений синдрома).

Принято считать, что сердечно-сосудистая патология, МС – это преимущественный удел мужчин. Однако в последние годы представления меняются в связи с появлением новых данных относительно более высоких рисков развития этих патологических состояний у женщин. В проспективном исследовании (более 9 лет наблюдения), выполненном в Дании с охватом 2493 пациентов в возрасте 41–72 года, сравнительный риск впервые возникших сердечно-сосудистых эпизодов и связанной с ними смерти у женщин оказался равным 2,63, а у мужчин – 1,98 [61].

Гендерные различия установлены в состоянии липидного обмена (концентрация атерогенных фракций липидов после 60 лет у женщин выше, чем у мужчин), в течении диабета 2-го типа, гипертонической болезни. У женщин отмечено более «молчаливое» течение ИБС с относительной редкостью болевого синдрома. Некоторая «стертость» клинических проявлений ИБС, диабета 2-го типа, характерная для течения этой патологии у женщин, способствует их более позднему выявлению по сравнению с таковым у мужчин. Не случайно эти факты привлекли большое внимание кардиологов, о чем свидетельствуют созданные в последние годы программы помощи женщинам: «Женское сердце» (Европейские кардиологи, 2006), «Консенсус европейских кардиологов и гинекологов» (2007), «Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе» (2008, Москва).

## 4. Лечение

### Физические нагрузки

Потеря веса (прекращение его увеличения) невозможна без физических нагрузок. Не подлежит сомнению факт превышения калорийности пищи над расходом энергетических запасов у основной массы населения и особенно жителей городов как в нашей стране, так и в большинстве стран мира. Тем более это положение правомочно для лиц с МС.

Однако функция врача в этом вопросе, как правило, ограничивается лишь советом, дальнейшие действия, связанные с увеличением расхода набираемых с пищей калорий (отказ от транспортных услуг, увеличение физических нагрузок на службе или в быту, спорт и прочее) фактически зависят только от пациента.

Если доказано, что в развитии МС, ИР, дислипидемии и гипертонической болезни низкая физическая активность, индуцирующая развитие ожирения, играет значительную отрицательную роль, то отмечен и обратный эффект, а именно улучшение всех показателей, характеризующих МС, при переходе на другой уровень физической активности.

Важным следствием физических упражнений является повышение потребностей мышечной ткани в глюкозе и, следовательно, увеличение участия инсулина в этом процессе, что способствует снижению степени ИР. Соответственно этому снижается влияние жирных кислот на функцию печени, что косвенно отражается на улучшении профиля липидограммы.

Даже незначительная потеря веса (до 10 %) снижает концентрацию триглицеридов в сыворотке крови [64].

Снижение объемов жировой ткани улучшает функцию РААС, СНС, в результате возможно снижение степени артериальной гипертензии и/или облегчение ее контроля с помощью антигипертензивных препаратов.

Показано, что нормализация (снижение) веса вследствие изменения стиля жизни является основным фактором, влияющим на снижение частоты диабета [29].

## Диета

Повышение физической активности, безусловно, должно сочетаться со снижением калорийности пищи.

Как известно, в мире существует огромное количество разнообразных диет и различных рекомендаций по их использованию.

Многочисленные авторы предлагают ограничение жиров, вплоть до полного отказа от их применения, или ограничение углеводов, также с разной степенью допущения в пищу содержащих их продуктов. Есть рекомендации по исключению и тех и других компонентов с сохранением лишь белков и т. д.

Назначение правильной диетотерапии, учитывающей особенности клинических проявлений МС, – это удел специалистов – диетологов, диabetологов.

В то же время, очевидно, что главные принципы правильной диеты (с ограничением жиров и/или углеводов), показанной при МС и связанном с ним ожирении, должны включать:

1) снижение общей калорийности пищи, которая должна зависеть от исходной массы тела и других данных;

2) правильный состав продуктов. Это означает преимущественное потребление полиненасыщенных жиров (линолиевая, линоленовая, олеиновая и др.), комплексных углеводов (полисахаридов) с полным отказом от конфет, кремов, выпечки и др.

Следует отметить, что в отличие от жиров, необходимых в качестве переносчиков жирорастворимых витаминов и для биосинтеза эйкозаноидов (простагландинов, простациклинов, тромбоксанов), углеводы только вносят основной вклад в энергообеспечение организма. Полагают, что в общем объеме калорий углеводы должны составлять 45–60 %, снижение необходимо при ИР и диабете 2-го типа. Уменьшение доли углеводов способствует ослаблению нагрузки на (3-клетки поджелудочной железы, снижению концентрации триглицеридов, улучшению метаболизма липидов. Поэтому у пациентов с ИР доля жиров может быть больше за счет снижения доли углеводов, что способствует лучшей нормализации веса.

При сохранении чувствительности к инсулину пациенткам с ожирением предлагают снижение объема жиров за счет увеличения объема углеводов в рационе. Пределы колебаний жиров в рационе в зависимости от чувствительности к инсулину составляют от 20 до 40 %. Безусловное предпочтение отдают полиненасыщенным жирам. В обширном исследовании, посвященном состоянию здоровья медицинских сестер, было показано, что даже незначительное увеличение доли насыщенных (сатурированных) жиров в рационе (на 5 %) связано с 17 % повышением риска развития ИБС [24].

Согласно современным представлениям, даже у здоровых лиц доля белков в общем рационе не должна превышать 10–35 %. Полагают, что увеличение доли потребления белков может индуцировать развитие МС, поэтому пациентам с МС рекомендуется их ограничение.

Пищевые продукты должны быть богаты кальцием (профилактика остеопороза), калием, магнием. Помимо продуктов с достаточным содержанием макро- и микроэлементов, возможны, а во многих случаях необходимы их специальные добавки.

Исключение составляет натрий, влияющий на повышение осмоляльности плазмы и, следовательно, на увеличение ее объема, признанный индуктор микрососудистых нарушений и артериальной гипертензии. Полагают, что суточное потребление натрия (пищевая соль) не должно превышать 3,5 грамм.

Суточные потребности в калии больше, около 2,5–4,5 грамм. Полагают, что снижение концентрации калия в сыворотке крови может быть одним из факторов генеза артериальной

гипертензии. Показано, что добавки калия в пищевой рацион способствуют снижению САД и ДАД соответственно на 3,11 и 1,97 мм рт. ст. [30].

акusher-lib.ru

## **Медикаментозное лечение**

Почти в любой работе, посвященной лечению МС, повторяется тезис, что лучшим методом его профилактики и лечения является изменение стиля жизни. Что касается медикаментозного лечения, то оно всегда комплексное, с использованием средств разнонаправленного действия: коррекция дислипидемии, ИР, артериальной гипертензии, антикоагулянтная терапия и др.

акusher-lib.ru

## Коррекция дислипидемии

Коррекция дислипидемии со снижением концентрации атерогенных липидов и повышением концентрации ЛПВП является важным фактором лечения МС. Для этой цели современная медицина располагает достаточно эффективными препаратами.

К ним относятся блокаторы абсорбции желчных кислот и холестерина в кишечнике (эзетрол), фибраты (липантил) и безусловные лидеры в этой группе – ингибиторы биосинтеза холестерина или статины (аторвастатин, ловастатин, симвастатин и др.).

Поэтому статины относят к препаратам выбора, как эффективно снижающим концентрацию атерогенных фракций липидов и обладающим рядом других эффектов, улучшающих состояние сосудов. Так, статины обладают антиоксидантным действием, что защищает эндотелий от «окисленных» ЛПНП, наиболее агрессивных факторов развития атеросклероза. Статинам присущи иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства. Показано, что назначение статинов снижает концентрацию в сыворотке крови СРБ, 11-6, межклеточных адгезивных молекул и других маркеров системной воспалительной реакции. Наконец, статины улучшают функцию эндотелия и перфузию миокарда, участвуя в регуляции экспрессии синтазы оксида азота, катализатора его образования и способствуют увеличению продолжительности действия оксида азота. Все указанные эффекты направлены на улучшение функции сердечно-сосудистой системы и защиту от прогрессирующего атеросклероза.

Так, назначение пациенткам в постменопаузе 10 мг/сут аторва-статина уже через 2 недели улучшает состояние сосудистого тонуса, оцениваемого в плечевой артерии. Этот эффект сохраняется и спустя 4 и 8 недель [87].

Таким образом, назначение статинов реально снижает риск сердечно-сосудистых осложнений [23]. В мета-анализе 24 работ (165 792 наблюдения с использованием статинов) выяснено, что снижение на 1 ммоль/л концентрации холестерина-ЛПНП уменьшает риск развития инсульта на 21,1 %. В одном из 24 исследований указанного мета-анализа проведена оценка риска повторного инсульта у пациентов, получающих лечение статинами. Сравнительный риск рецидива инсульта в группе составил 0,84 [8].

В настоящее время появились сторонники достаточно резкого снижения концентраций холестерина-ЛПНП у пациентов с МС, так как риски развития сердечно-сосудистых эпизодов всегда выше при воздействии не одного (дислипидемия), а нескольких факторов, входящих в комплекс МС (ожирение, ИР и др.). Полагают, что более интенсивное снижение концентрации атерогенных липидов лучше защитит сосудистую систему, снизив риск воздействия других отрицательных компонентов синдрома.

Одновременно опубликовано большое число работ, предупреждающих об опасности такой радикальной позиции у пожилых людей (постменопауза). Проблема заключается в том, что липиды в значительных количествах содержатся в мозговых тканях и являются субстратом для биосинтеза половых стероидов в ЦНС. Нейроны и глия экспрессируют все необходимые ферменты для биосинтеза тестостерона и его конверсии в дигидротестостерон и эстрадиол (5- $\alpha$  редуктаза, ароматаза). Рецепторы к половым стероидам содержатся в гипоталамусе, гипокампе, миндалевидном теле, фронтальных отделах коры (обучение, память) и других отделах головного мозга. Дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерон сульфат называют «нейростероидами», так как их концентрация в тканях мозга в 5-10 раз выше, чем в сыворотке крови.

Половые стероиды крайне необходимы для нормальной функции мозга: они контролируют память, обучение, интеллект в целом (когнитивная функция мозга), контролируют моторику (влияние на мозжечек), блокируют образование и влияние токсических продуктов, регулируют пути распространения боли и многое другое. При выпадении функции

гонад (тестис, яичники) и резком снижении поступления стероидов с кровью, их преимущественным источником остается локальный биосинтез в ЦНС, для чего требуется холестерол-ЛПНП.

Последствия снижения концентрации стероидов, в первую очередь эстрадиола, женщины ощущают уже в перименопаузе, когда появляются симптомы психо-эмоциональной нестабильности, раздражительность, невротизация, симптомы депрессии, затруднения контактов с окружающими, определенное уплощение личности. Многие женщины уже в этот период обращают внимание на ухудшение памяти. По данным опроса 230 женщин среднего возраста (47 лет), ухудшение памяти отметили 62 % [59]. Нарушения функции мозга могут прогрессировать очень быстро: происходит дегенерация нейронов коры, гипокампа, миндалевидного тела, нарушаются неврологические циклы, нарушается биосинтез и активность нейропептидов, нарастают ишемические явления, связанные с ухудшением мозгового кровообращения. Частота деменции после 65 лет удваивается каждые 5 лет, приближаясь к 90 % к 1990-м годам [68].

Представленные данные заставляют с большой осторожностью назначать статины пожилым пациентам с МС. Полагают, что разное влияние одних и тех же факторов (защитное в старости, опасное в среднем возрасте) связано с изменениями метаболизма, его адаптацией к условиям стареющего организма. В реальности, видимо, все проще: независимо от возраста, функцию мозга поддерживают половые стероидные гормоны, в связи с чем мозг постоянно нуждается в холестероле-ЛПНП как источнике для их биосинтеза.

В результате 6-летнего наблюдения 1200 пациентов пожилого возраста с низкими концентрациями холестерина сделан вывод о снижении у них когнитивной функции и скорости обработки информации. Авторы рассматривают низкие уровни холестерина как показатель снижения умственной деятельности в пожилом возрасте [99].

В 3-месячном рандомизированном исследовании с назначением обычной диеты и диеты с низким содержанием жиров было показано прогрессивное ухудшение возможностей решения тестовых задач, требующих повышенного внимания. Худшие результаты получены у лиц с наиболее низким содержанием холестерина [78].

Возможно, что взаимозависимость концентраций холестерина и функции мозга у пожилых и старых людей связана с определенными генетическими факторами. Так, обследование стариков с сохраненной когнитивной функцией (возраст  $\geq 85$  лет, колебания 85-101 год) показало, что у лиц, не являющихся носителями аллеля аполипопротеина Е4 (апоЕ4), более высокие концентрации общего холестерина и холестерина-ЛПНП связаны с лучшей когнитивной функцией. У носителей аллеля апоЕ4 такой связи фактически не получено [14].

Как известно, аполипопротеин Е (апоЕ) входит в состав экзогенных триглицеридов (хиломикроны) и липопротеинов очень низкой плотности. Доказаны выраженные защитные свойства апоЕ в отношении развития атеросклероза. Изменения в структуре гена (полиморфизм) апоЕ способствуют образованию его трех изоформ: апоЕ2, апоЕ3 и апоЕ4. Показано, что носители аллеля апоЕ4 имеют увеличенный риск развития деменции, включая болезнь Альцгеймера.

Аналогичных сообщений достаточно много. Полагают, что у лиц с МС старше 70 лет ниже риски снижения когнитивной функции [96]. Также представлены данные относительно связи более высоких концентраций общего холестерина со снижением риска смерти среди пожилых людей [36, 52].

Учитывая представленные данные, не исключена целесообразность ограничения применения статинов у лиц старшего возраста с МС. Возможно, что в этих случаях следует шире использовать препараты с преимущественным влиянием на триглицериды. К ним относятся блокаторы абсорбции желчных кислот и особенно липантил (фибраты).

Еще одна возможность воздействия на состояние дислипидемии (гипертриглицеридемия) – это применение омега-3 жирных полиненасыщенных кислот (ПНЖК). Высокие концентрации ПНЖК содержат жир морских рыб. Исследования, выполненные в течение последних 2–3 десятилетий, показали, что ПНЖК обладают противовоспалительными свойствами, способствуют снижению рисков развития тромбозов и аритмий. Они также влияют на состояние клеточных мембран и избирательно снижают высокие концентрации триглицеридов. Поэтому основными показаниями для их применения стали гипертриглицеридемия и профилактика ИБС. ПНЖК обладают положительным действием на реакции системного воспалительного процесса, улучшают функцию эндотелия, снижают агрегацию тромбоцитов и АД [57].

К препаратам этой группы относится Омакор, который содержит незаменимые ПНЖК, и токоферола ацетат. Омакор эффективно снижает холестерол-ЛПОНП и, следовательно, концентрацию триглицеридов, умеренно блокирует агрегацию тромбоцитов, оказывая слабое гипокоагуляционное действие.

акusher-lib.ru

## Коррекция артериальной гипертензии

Согласно определению, гипертоническая болезнь (артериальная гипертензия) – это состояние хронического повышения артериального давления. Поэтому диагноз артериальной гипертензии достаточно прост. Многократно пересмотрены и определены стадии гипертонической болезни. Согласно данным американской ассоциации сердца (2003), выделены следующие состояния артериального давления: нормальное АД, стадия прегипертензии, артериальная гипертензия, стадии 1 и 2, изолированная систолическая гипертензия (табл. 8).

Несмотря на кажущуюся простоту диагноза артериальной гипертензии, сложно выделить, диагностировать ее начальную стадию. Это видно как из представленной таблицы, где АД 120/80 мм рт. ст. включено в состояние прегипертензии, так и из всех трех ныне действующих критериев МС. Так, в критериях МС, одобренных ВОЗ, 1999 (табл. 1), границей нормы фактически обозначено АД 140/90 мм рт. ст. В критериях NCEP/АТРИИ (2001) и МФД (2006) за норму принято АД 130/85 мм рт. ст. Важным отличием пересмотра МФД является сохранение нормальных показателей АД в качестве критериев МС, если эти показатели получены в результате назначения антигипертензивных препаратов.

Таким образом, налицо фактическая неопределенность границ между состоянием нормотензии и начальными стадиями артериальной гипертензии. Поэтому очевидна целесообразность включения в обследование пациенток и других лабораторных критериев состояния сосудистой системы. К ним следует отнести СРБ как маркер хронического системного воспаления, показатели активации системы гемостаза. К таким показателям следует отнести активацию тромбоцитов, концентрацию фибриногена и Д-димеров.

Таблица 8  
Стадии артериальной гипертензии [76]

Состояния	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Норма	90–119	60–79
Прегипертензия	120–139	80–89
Артериальная гипертензия, стадия 1	140–159	90–99
Артериальная гипертензия, стадия 2	≥160	≥100
Изолированная систолическая гипертензия	≥140	≥90

Очевидно, что при назначении медикаментозного лечения артериальной гипертензии необходимо учитывать фоновую патологию (заболевания почек, диабет и др.), сочетанные состояния, связанные с патологией сосудов и сердца, многие другие аспекты. Поэтому назначение антигипертензивных препаратов – это функция терапевтов и кардиологов.

Следует лишь отметить, что препаратами первой линии антигипертензивной терапии при МС являются антагонисты рецепторов к ангиотензину II или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

К фармакологическим агентам, блокаторам рецепторов к ангиотензину II относятся лозартан (препараты «Козаар», «Вазотенз» и др.), эпросан (препараты «Теветен», «Теветен-600», «Теветен плюс»), валзартан (препарат «Диован»).

К фармакологическим агентам, ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента, относятся каптоприл (препарат «Капотен»), эналаприл (препараты «Энап», «Эналаприл», «Ренитек» и др.), фозиноприл натрия (препарат «Моноприл») и многие другие.

Показана высокая эффективность указанных фармакологических агентов в отношении ограничения развития альбуминурии и прогрессирования нефротического синдрома у больных диабетом [9]. Также отмечено усиление действия препаратов этих двух групп со снижением последующих рисков сердечно-сосудистых событий при их сочетании с небольшими добавками тиазидоподобных диуретических средств. Несмотря на определенные побочные эффекты, свойственные тиазидовым салуретикам (потеря калия, задержка выведения мочевой кислоты, возможность усиления ИР и др.), их добавки повышают эффективность лечения. К препаратам, сочетанным с гидрохлоротиазидом, относятся «Теветен плюс», «Энап» и «Вазотенз». В последний препарат также добавлен калий.

У пациентов с МС при артериальной гипертензии в последние годы широко используют моксонидин («Физиотенз»), препарат с центральным механизмом действия, подавляющий вазопрессорную активность СНС, что наблюдается при ожирении. Назначение препарата повышает чувствительность тканей к инсулину и способствует снижению концентрации глюкозы натощак у больных МС и диабетом 2-го типа.

Возникает вопрос, возможна ли полная нормализация АД у пациентов с прогрессирующей гипертонической болезнью? Вероятно, в этих случаях возможно лишь приближение к определенным пределам (130–140/90 мм рт. ст.), что нередко требует сочетанного назначения двух и даже трех антигипертензивных препаратов.

## Профилактика тромбозмболических осложнений

Профилактика тромбозмболических осложнений у женщин с МС остается сложным вопросом. Этот вопрос тем более возникает при назначении гормональных контрацептивов у пациенток с синдромом ПКЯ и назначении ЗГТ женщинам в менопаузе.

Комбинированные оральные контрацептивы, особенно содержащие прогестагены с антиандрогенными свойствами, являются необходимым элементом лечения СПКЯ, способствуют биосинтезу глобулина, связывающего свободный тестостерон (СГСГ), облегчают нормализацию менструального цикла.

Что касается состояния пери- и постменопаузы, то уже само по себе увеличение возраста является фактором повышения частоты тромбозов и тромбозмболий. ЗГТ при ее правильном назначении, как правило, не влияет на риски развития этих осложнений. Тем не менее такую вероятность следует всегда учитывать, применяя ЗГТ.

Классической демонстрацией влияния неправильного режима ЗГТ на увеличение частоты тромбозов и определенное увеличение частоты сердечно-сосудистых эпизодов у старых женщин является хорошо известное американское исследование «Инициатива во имя здоровья женщин» (“Women’s Health Initiative”, “WHI”, 2002).

Необходимо отметить, что это исследование отличает очень неудачный дизайн: ЗГТ назначали преимущественно старым и очень старым женщинам, большая часть пациенток имела противопоказания для ЗГТ в силу тяжелой сопутствующей соматической патологии (выраженное ожирение, тяжелые формы гипертонической болезни, диабет). Отсутствовал индивидуальный подход к ЗГТ, всем пациенткам назначали или монотерапию КЭЭ в стандартно высокой дозе 0,625 мг/сут (женщины с удаленной маткой) или непрерывную комбинированную терапию КЭЭ (0,625 мг/сут) в сочетании с медроксипрогестерон ацетатом (2,5 мг/сут).

Частота острых эпизодов, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, была зарегистрирована преимущественно в первый год лечения, тогда как в последующие годы их сравнительный риск оказался ниже популяционного уровня рисков, что было обозначено как «эффект раннего повреждения» или “Early Harm”.

В группе лиц, получавших только КЭЭ, частота тромбозов была близка к таковой в группе, получавшей плацебо. Терапия с применением медроксипрогестерон ацетата способствовала резкому повышению частоты тромбозов, которая составила 34:10000 в год по сравнению с 16:10000 в группе плацебо.

Столь высокая частота тромбозов была связана со свойством медроксипрогестерон ацетата индуцировать экспрессию рецепторов к тромбину в эндотелии сосудов. Рецепторы к тромбину экспрессируют ткани, контактирующие с кровью: эндотелий, гладкомышечные клетки сосудов и тромбоциты. Так как тромбин является ключевым фактором коагуляционного каскада, то повышение экспрессии его рецепторов приводит к увеличению риска развития тромботических осложнений и атеросклероза.

Известными стимуляторами экспрессии рецепторов к тромбину являются глюкокортикостероиды. Но глюкокортикоидным эффектом также обладают прогестерон и многие его производные прогестагены, в первую очередь – медроксипрогестерон ацетат (табл. 9).

При дальнейшем пересмотре данных исследования WHI в группе пациенток 50–59 лет (оптимальный возраст для применения ЗГТ), оказалось, что даже назначение «условных эстрогенов», каковыми являются КЭЭ (экстракт из мочи беременных кобыл), весьма эффективно сохраняет здоровье женщин по сравнению с таковым в группе плацебо.

**Прогестагены: экспрессия рецепторов к тромбину и степень связывания (аффинитет) глюкокортикоидных рецепторов**

Гормон	Экспрессия ТР	Аффинитет к ГР, %
Дексаметазон	++	100
МПА	++	29
Гестоден	+	27
3-кетодезогестрел	+	14
Прогестерон	+	10
ЛНГ	Нет	1
НЕТА	Нет	0
Дидрогестерон	Нет	0

ТР — рецепторы к тромбину  
 ГР — рецепторы к глюкокортикостероидам  
 МПА — медроксипрогестерон ацетат  
 ЛНГ — левоноргестрел  
 НЕТА — норэтистерон ацетат

Последующие многоцентровые исследования, выполненные в странах Евросоюза, подтвердили необходимость и высокую эффективность ЗГТ при соблюдении ряда правил и условий, среди которых немаловажное значение имеет качество препарата и, особенно, входящего в него прогестагена.

Согласно собственным данным, положительным влиянием на метаболизм обладают препараты, содержащие нейтральные для обменных процессов прогестагены. Таковыми, в первую очередь, являются дидрогестерон и дроспиренон, которые в сочетании с эстрадиолом положительно влияют на профиль липопротеинов, снижают ИР, не обладают протромботическим действием. Сохранение нормального коагуляционного потенциала на фоне ЗГТ с применением указанных прогестагенов подтверждает динамика показателей активации системы гемостаза (Д-димер, МНО, внутрисо суд истая активация тромбоцитов и др.).

Например, у пациенток в пери- и постменопаузе назначение микронизированного эстрадиола (2 мг/сут, № 28) с циклическим добавлением дидрогестерона (10 мг/сут с 15-го по 28-й дни), хотя и не приводит к полной нормализации функции тромбоцитов, но и не ухудшает, а даже способствует тенденции к некоторому ее улучшению (табл. 10).

*Таблица 10*

**Внутрисосудистая активация тромбоцитов у пациенток на фоне циклической ЗГТ в пери- и постменопаузе [2]**

Показатели	Норма	Через 3–6 месяцев ЗГТ		
		До ЗГТ	«Э фаза»*	«П фаза»*
Дискоциты,%	81–91	72,2±6	79,0±3	78,8±2
Дискоэхиноциты,%	5,5–14	17,7±2	11,0±4	11,8±3
Сфероциты,%	0,5–3,0	3,3±0,4	5,2±2	3,5±3
Сферозхиноциты,%	0–2,5	7,0±0,7	5,0±1	5,8±2
Активированные тромбоциты,%	8–18	27,7±2	22,8±4	21,1±3
Тромбоциты, вовлеченные в агрегаты,%	6,0–7,7	12,0±2	11,2±3	10,0±1
Малые агрегаты (2–3 тромбоцита), %	2–4	5,0±0,5	4,7±1	5,1±1
Большие агрегаты (≥ 4 тромбоцита), %	≤ 0,1	0,8±0,1	0,6±1	0,3±0,5
* «Э фаза»: эстрогеновая фаза циклической ЗГТ				
* «П фаза»: прогестагеновая фаза циклической ЗГТ				

Так как женщины, находящиеся на ЗГТ, по сути представляют диспансерную группу, это создает благоприятные условия для их более тщательного обследования, наблюдения, выявления фоновой патологии и проведения мероприятий, направленных на предупреждение развития тех или иных осложнений.

Применительно к профилактике тромбозов и ТЭЛА, при назначении ЗГТ представляется целесообразным выполнение следующей программы.

1. Перед назначением ЗГТ:

- оценить личный и семейный соматический анамнез (тромбозы, инфаркт миокарда, инсульт и др.);
- оценить акушерский анамнез пациентки (осложненный свидетельствует о возможном носительстве наследственной, приобретенной тромбофилии);
- исключить аутоиммунные заболевания к моменту начала ЗГТ (системная красная волчанка, первичный антифосфолипидный синдром и др.);
- оценить жалобы пациентки (головокружения, мигрени могут свидетельствовать о дисфункции тромбоцитов);
- по показаниям провести обследование на наследственные формы тромбофилии.

2. В процессе ЗГТ:

- индивидуальный подбор препарата и дозы эстрогенов, предпочтение низкодозированной ЗГТ;
- в группах риска тромбозов – назначение трансдермальных препаратов;
- категорическое исключение гормональных контрацептивов для использования в качестве препаратов ЗГТ;
- прекращение ЗГТ во время иммобилизации (длительные заболевания, операции);
- контроль состояния гемостаза по 1–2 тестам коагулограммы (Д-димер, внутрисосудистая активация тромбоцитов, др.) с интервалами в 3–4 месяца, особенно в первый год назначения ЗГТ;
- курсовые добавки гидролаз (системная энзимотерапия);
- физическая активность.

Хорошим методом сохранения состояния нормокоагуляции при МС, вообще, и при назначении гормональных препаратов, в частности, является применение гидролаз в виде системной энзимотерапии (СЭТ).

Помимо доказанного иммуномодулирующего эффекта препараты СЭТ (Вобэнзим, Флогэнзим) нормализуют активность тромбоцитов, блокируют их связывание с фибриногеном, усиливают реакции фибринолиза. Обширные исследования влияния гидролаз на

внутрисосудистую активацию тромбоцитов показали достоверную нормализацию их морфологии и функции: восстановление соотношения неактивных и активированных форм, снижение числа клеток, вовлеченных в агрегаты, снижение (нормализацию) числа малых и больших агрегатов [3].

Нормализация функции тромбоцитов с помощью гидролаз имеет важное значение для восстановления периферического кровотока, так как именно тромбоциты тесно взаимодействуют с эндотелием микроциркуляторного русла, значимо провоцируя развитие и сохранение сосудистых нарушений при МС. Не случайно широко применяемыми средствами контроля в таких случаях являются ацетилсалициловая кислота (блокирует биосинтез тромбосана А<sub>2</sub>) и дипиридамол (блокада АДФ).

Клиническое улучшение пациентки отмечают к 3-4-й неделям приема препаратов гидролаз: исчезают (уменьшаются) жалобы на головные боли (мигрень), шум в ушах, головокружения, улучшается концентрация внимания, сон, легче достигается стабилизация АД с помощью антигипертензивных средств.

Оптимальными являются курсовые приемы препаратов: начальный курс 4–6 недель, повторные – до 3 недель с перерывами по 4–6 недель. Доза для Вобэнзима и Флогэнзима соответственно составляет 15 и 9 таблеток в сутки, разделенных на три приема. СЭТ особенно показана в первые месяцы, годы применения гормональных контрацептивов (пациентки с СПКЯ) и ЗГТ в качестве профилактики «эффекта раннего повреждения» у пожилых женщин с МС.

## Лечение инсулинорезистентности

Лечение предваряет обязательное обследование, которое включает оценку семейного анамнеза (диабет), наличие других признаков МС, возраст (прогрессирование нарушений углеводного обмена с возрастом), жалобы (полиурия, жажда, повышение аппетита, изменения кожи по типу нигроидного акантоза, упорное течение вагинального кандидоза и др.) и выполнение определенных лабораторных тестов.

Классическими методами признаны определение концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак (не менее чем после 8-часового перерыва в приеме пищи), определение гликозилированного гемоглобина (табл. 11) и проведение пробы на толерантность к глюкозе (табл. 12).

Таблица 11

Степени гликемии в зависимости от концентрации гликозилированного гемоглобина [89]

Концентрация гликозилированного Нв, %	Гликемия, ммоль/л
6,0	6,99
7,0	8,55
8,0	10,16
9,0	11,77
10,0	13,32
11,0	14,93
12,0	16,54

Таблица 12

Результаты перорального теста на толерантность к глюкозе

Время исследования	Глюкоза плазмы, ммоль/л
Натощак, перед пробой	3,9–6,7
Через 2 часа после приема 75 г глюкозы	≥ 11,1

В качестве ориентировочного диагноза возможно определение концентрации глюкозы в «случайное» время: цифры  $\geq 11,1$  ммоль/л принимают в качестве доказательства гипергликемии. Для оценки состояния ИР важно определение концентрации инсулина и С-пептида плазмы, что отмечено выше.

У беременных группы риска развития ГД (семейный анамнез диабета, избыточный вес, СПКЯ и др.) после окончания процесса плацентации (16 недель) целесообразно проведение пробы на толерантность к глюкозе. Проба была предложена и разработана академиком В. Г. Барановым и выполняется на фоне питания, включающего ежедневное потребление 250–300 г углеводов. На фоне 10-часового голодания пациентка получает нагрузку глюкозой, которая зависит от площади поверхности тела (ППТ), определяемой по формуле Du Bois and Du Bois [26].

Целесообразно заметить, что в последующие годы был создан еще ряд более простых формул определения ППТ, например формула R. D. Mosteller, 1987 [60]. Интерес к показателю ППТ не случаен, так как позволяет рассчитывать нормативы функций различных органов (классический пример – расчет клубочковой фильтрации). Методологические ошибки при определении ППТ привели к стандартизации показателя, за норму взята цифра 1,73 м<sup>2</sup> (усредненная цифра для мужчин 1,9 м<sup>2</sup>, для женщин 1,6 м<sup>2</sup>) (табл. 13).

Таблица 13

**Расчет поверхности площади тела**

Автор	Расчет площади поверхности тела
Du Bois and Du Bois, 1916	$0,007184 \times (P^* \times 0,725) \times (B^{**} \times 0,425)$
R. D. Mosteller, 1987	$(\sqrt{P^* \times B^{**}}) : 3600$
P* — рост, см; B** — вес, кг	

Таблица 14

**Нормальные показатели орального глюкозотолерантного теста у беременных женщин**

Время исследования	Гликемия, ммоль/л
Исходный показатель натощак	5,5
1 час после нагрузки глюкозой	9,4
2 часа после нагрузки глюкозой	7,7

При расчете на ППТ нагрузка глюкозой, как правило, остается в пределах 50-75-100 г per os. Согласно данным НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отга РАМН, для диагноза ГД необходимо превышение двух из трех концентраций глюкозы в капиллярной крови, представленных в таблице 14.

Главная задача – поддержание нормального (близкого к норме) уровня глюкозы в сыворотке крови, для чего помимо диеты, физических нагрузок и других подходов, в целом общих с лечением МС, используют специальную медикаментозную терапию.

Среди множества препаратов, назначаемых диабетологами для профилактики и лечения диабета 2-го типа, особое место в настоящее время занимает метформин.

Метформин относят к группе бигуанидов, то есть к классу лекарств с определенным типом молекулы. Его синтез осуществлен еще в 1920-е годы, тогда же стала известна способность метформина снижать концентрацию глюкозы в сыворотке крови. Некоторое внимание к его лечебным свойствам было проявлено в 1940-1950-е годы, но настоящий интерес возник лишь с середины 1990-х годов. Препарат регистрируют под многими названиями, в нашей стране – под названиями «Сиофор» и «Багомет».

Метформин снижает глюконеогенез в печени, ограничивает всасывание глюкозы в пищеварительном тракте и повышает утилизацию глюкозы тканями. Эти свойства препарата обеспечивают снижение концентрации глюкозы на 15–20 % и снижение концентрации гликозилированного гемоглобина на 1,0–1,5 %. Способность метформина снижать степень гликемии обеспечила ему название «глюкофаг» и применение для лечения диабета (1957). Помимо этого, метформин положительно влияет на липидный спектр, снижая кон-

центрацию холестерина-ЛПНП и триглицеридов, но не оказывая влияния на ЛПВП. Еще одним положительным свойством препарата является блокада действия ПАИ-1, что повышает защиту от тромбозов инфаркта миокарда.

Побочные эффекты метформина проявляются в возможном развитии лактоацидоза, в связи с чем рекомендуется дважды в год контролировать концентрацию молочной кислоты (лактата, норма 0,9–1,7 ммоль/л) и ограничивать сочетание его приема с аспирином, этанолом, преднизолоном. Хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, серьезная патология печени являются основанием для отказа от назначения метформина. Препарат снимают перед предстоящими оперативными вмешательствами, обследованием с использованием рентгено-радиоизлучения.

Масштабное лечение синдрома ПК Я метформином, продиктованное отрицательным влиянием ИР на клиническую картину ПКЯ, включая нарушение функции яичников (усиление биосинтеза тестостерона, нарушение фолликулогенеза, хроническая ановуляция), началось с 2000–2001 гг.

Вскоре было отмечено, что метформин (500–850 мг № 1–2/сут) не только улучшает состояние, связанное с МС, но способствует снижению уровня ЛГ, тестостерона, 17-оксипрогестерона и индуцирует овуляцию при включении его в состав проводимой терапии (устранение выраженных симптомов андрогенизации, нормализация менструального цикла с помощью прогестагенов). Применение препарата в течение 4–8 месяцев способствует появлению овуляторных циклов, зачатую, снижает частоту самопроизвольных аборт, что характерно для случаев беременности, наступивших после длительного периода ановуляции. Показано, что метформин улучшает качество ооцитов/эмбрионов, повышает восприимчивость эндометрия к имплантации бластоцисты. Он эффективно индуцирует овуляцию у пациенток, резистентных к кломифена цитрату, что особенно важно, учитывая многие побочные эффекты последнего.

Кломифена цитрат [39] принято называть «золотым стандартом» индуктора овуляции. Являясь селективным модулятором эстрогеновых рецепторов, он по-разному влияет на эстроген-зависимые ткани, в том числе – препятствует секреторной трансформации эндометрия, необходимой для имплантации бластоцисты, нарушает цикличность секреции шейной слизи и др.

Эти свойства кломифена цитрата объясняют его невысокую эффективность в циклах стимуляции и сохранением возможности зачатия в ближайшие 1–3 месяца после его отмены. Низкий потенциал кломифена цитрата привел к устаревшим и опасным рекомендациям увеличения стимулирующей дозы с 50 до 200 мг/сут, что также не помогло улучшению результатов его использования из-за достаточно частой резистентности к препарату. Поэтому в настоящее время стремятся ограничивать не только дозы, но и число допустимых циклов стимуляции овуляции кломифена цитратом.

Применение метформина значительно улучшило эффективность помощи при бесплодии: во многих рандомизированных исследованиях доказаны преимущества метформина по сравнению с кломифена цитратом как по числу зачатий, так и по исходам беременностей. Назначение метформина (850 мг № 2/сут) в течение шести месяцев по сравнению с кломифена цитратом (3–7-й дни кровотечения отмены) приводит к двукратному повышению частоты овуляций (соответственно 15,1 и 7,2 %), трехкратному повышению числа зачатий (соответственно 37,5 и 9,7 %). Число живорожденных детей на приеме метформина увеличивается в 2,5 раза, соответственно достигая 83,9 по сравнению с 36,3 % на применении кломифена цитрата [77].

Хорошие результаты достигаются в случаях применения кломифена цитрата на фоне лечения метформином и прогестагенами. При этом обязательным правилом является назначение кломифена цитрата в момент рекрутирования нового пула фолликулов (2–6-й дни мен-

струального цикла). Назначение метформина при СПКЯ целесообразно и в плане подготовки к лечению бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, так как способствует снижению частоты развития и тяжести синдрома гиперстимуляции яичников.

Еще одно показание для применения метформина – ГД. Согласно классификации американского департамента по контролю за продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration, FDA) метформин относится к категории В с учетом рисков для плода. Это означает его достаточную безопасность, отсутствие тератогенного действия и, следовательно, возможность применения при беременности, если имеются соответствующие показания. Таким показанием является ГД. Отмечено более благоприятное течение беременности и снижение частоты развития ГД при назначении метформина беременным женщинам группы риска по этому заболеванию. Не было описано случаев развития лактоацидоза у матерей, гипергликемии у новорожденных, каких либо отклонений в развитии детей первых 1,5 лет жизни (наблюдение в течение 18 месяцев). Более того, имеются данные, что дети, матери которых при беременности получали метформин в связи с ГД, в дальнейшем оказываются более здоровыми, чем те, матери которых получали лечение препаратами инсулина [11].

При МС используют и другие препараты, влияющие на уровень гликемии, снижающие ИР, повышающие толерантность к глюкозе. Это производные сульфонилмочевины II-го поколения, стимулирующие биосинтез инсулина (диабетон, глемаз, манинил, амарил и др.)? тиазолидиндионы, повышающие чувствительность тканей к инсулину (пиоглитазон, розиглитазон и др.), препараты комбинированного состава (глибомет, авандамет, глюкованс и др.)\* У разных препаратов имеются свои показания, противопоказания, побочные эффекты. Необходимым опытом их назначения обладают врачи – эндокринологи, диabetологи.

Появились первые обнадеживающие данные относительно эффективного влияния системной энзимотерапии на состояние ИР. Целесообразность применения препаратов СЭТ (Вобэнзим, Флогэнзим) при МС уже обсуждена выше. Она в значительной степени связана с выраженными антикоагулянтными и противовоспалительными свойствами препаратов СЭТ.

Положительное влияние СЭТ на состояние ИР продемонстрировано в недавно выполненном экспериментальном исследовании на кроликах воспроизводили состояние ИР. Одной группе животных одновременно с помощью внутривентрикулярного зонда вводили вобэнзим. Через 8 недель от начала эксперимента у животных, получавших вобэнзим, в два раза ниже по сравнению с контрольной группой было содержание свободных жирных кислот, имелась тенденция к более низким концентрациям глюкозы и гликозилированного гемоглобина в сыворотке крови, отмечены другие положительные результаты [1].

## Лечение ожирения (бариатрия)

Полагают, что избыточный вес ( $\text{ИМТ} \leq 30 \text{ кг/м}^2$ ) может быть устранен без использования специальных средств, если отсутствует сопутствующая патология. Но МС представляет собой именно сочетанную патологию, при которой показано комплексное лечение. Поэтому очевидна необходимость снижения веса с использованием специальных методов и средств. К относительно безопасным средствам относят ксеникал (Ксеникал, Орлистат).

За счет расщепления липаз желудочно-кишечного тракта Ксеникал снижает абсорбцию жира (экзогенных триглицеридов) в кишечнике. Таким образом, потеря веса связана с уменьшением поступающих в организм калорий. Длительное (4 года) рандомизированное исследование выявило еще одно свойство этого препарата, а именно значимое снижение риска развития диабета 2-го типа. Препарат имеет относительно мало противопоказаний, в числе которых холестаз и синдром хронической мальабсорбции.

Еще одним методом лечения ожирения, получающим все большее применение, является «хирургия снижения веса» или бариатрическая хирургия. Преимуществом хирургических методов лечения ожирения является достижение быстрого эффекта, который нельзя получить на фоне применения фармакологических средств, а также отсутствие дополнительного побочного влияния на разные органы и системы, тем более поврежденные за счет МС с выраженным ожирением.

Хирургические методы коррекции ожирения также способствуют снижению частоты развития сердечно-сосудистых эпизодов, улучшают течение артериальной гипертензии, обеспечивают профилактику развития диабета 2-го типа и другой патологии. Преимущества метода отчетливо показаны в обширном мета-анализе, включившем 136 исследований с общим числом 22 094 пациента, в числе которых 72,6 % составляли женщины (средний возраст 39 лет, колебания 16–64 года). По данным мета-анализа, в результате хирургического лечения ожирения в 86,0 % случаев фактически был излечен диабет или отмечено значительное улучшение его течения, в 78,5 % нормализовалось АД или отмечено улучшение течения артериальной гипертензии, отмечено улучшение состояния липидного обмена, резкое снижение частоты обструктивного апноэ и др. [11].

В то же время бариатрическая хирургия сопряжена с рядом осложнений и рисков, связанных с анестезиологическим обеспечением пациентов, имеющих тяжелые степени ожирения, и с течением послеоперационного периода (гнойно-септические осложнения, тромбозы, обострение течения фоновой патологии). Поэтому показания к хирургическому лечению ожирения, как правило, ограничены его высокими степенями ( $\text{ИМТ} \geq 40$ ) и условием отсутствия декомпенсированных форм диабета, гипертонической болезни, отсутствием тромбофилических состояний и др.

Более чем полувековой опыт этого хирургического направления привел к определенному отбору относительно безопасных и эффективных оперативных вмешательств. В настоящее время к ним в основном относятся: 1) операции, ограничивающие объем пищи (рестриктивные вмешательства), 2) операции, уменьшающие всасывание (создание мальабсорбции) и 3) комбинации указанных целей, то есть сочетание уменьшения поступления пищи и всасывания питательных веществ.

Одним из наиболее безопасных вмешательств, ограничивающих объем пищи, является бандажирование желудка с помощью наложения на его верхнюю часть регулируемого силиконового кольца. Другая операция – шунтирование желудка, то есть его разделение на большой и малый объемы с обеспечением малого объема коротким обходным путем для пищи. Операция приводит к резкому ограничению всасывания питательных веществ (мальабсорб-

ция). Достаточно широко используют применение внутрижелудочных баллонов, что вызывает чувство быстрого насыщения.

Согласно данным мета-анализа, бандажирование желудка обеспечивает в среднем 47,5 % потери веса, шунтирование желудка – 61,6 %, гастропластика – 68,2 %, билиопанкреатическое шунтирование – 70,1 % потери веса. Соответственно эффективности операции в отношении потери веса тела увеличивается смертность (0-30 дней), связанная с характером хирургического вмешательства.

Так, рестриктивные операции (бандажирование и гастропластика) сопровождаются 0,1 % летальностью, шунтирование желудка – 0,5 % и билиопанкреатическое шунтирование сопровождаются 1,1 % летальностью [11].

акusher-lib.ru

## Рекомендуемая литература

1. Коваленко В. М., Талаева Т. В., Братусь В. В. Возможности корректирующего влияния СЭТ на компоненты синдрома ИР // Украинский кардиологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 192–202.
2. Репина М. А. Заместительная гормональная терапия в вопросах и ответах. – М.: МЕДпресс-информ, 2005.
3. Репина М. А. Менопаузальный метаболический синдром и системная энзимотерапия // Системная энзимотерапия в гинекологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – С. 96–101.
4. A novel serum protein similar to Clq, produced exclusively in adipocytes / Scherer P. E., Williams S., Fogliano M. [et al.] // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 26746–26749.
5. Adipose-derived resistin and resistin-like molecule-p selectively impair insulin action on glucose production / Rajala M. W., Obici S., Scherer P. E. [et al.] // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111. —P. 225–230.
6. Alberti K. G., Zimmet P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Provisional report of a WHO consultation // Diabet. Med. – 1998. – Vol. 15. —P. 539–553.
7. Alberti K. G., Zimmet P. Z., Shaw J. MS – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation // Diabet. Med. – 2006. – Vol. 23. – P. 469–480.
8. Amarenco P., Labreuche B. S. Lipid management in the prevention of stroke // Lancet Neurol. – 2009. – Vol. 8. – P. 453–463.
9. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy / Barnett A. H., Bain S. C., Bouter P. [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. —P. 1952–1961.
10. Balkau D., Charles M. A. Comment on the provisional report from WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) // Diabet. Med. – 1999. – Vol. 16. – P. 442–443.
11. Bariatric Surgery / Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E. [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292. —P. 1724–1737.
12. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes / Nicholson W., Bolen S., Witkop C. T. [et al.] // Obstetr. Gynecol. – 2009. – Vol. 113. —P. 193–205.
13. Beta cell function and insulin sensitivity in women with POS: Influence of the family history of type 2 diabetes mellitus / Vrbikova J., Bendlova B., Vankova M. [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2009. – Vol. 25. – P. 597–603.
14. Better memory functioning Associated with higher cholesterol levels in very elderly subjects without the APOE4 allele / West R., Beerli M. S., Schmeidler J. [et al.] // Am. J. Geriatr. Psy-chiatr. – 2008. – Vol. 16. – P. 781–785.
15. Bloomgarden Z. T. IR syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // Diabetes Care. – 2005. —Vol. 28.—Vol. 1518–1523.
16. Body weight and mortality among women / Manson J. E., Willet W. C., Stampfer M. J. [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 677–685.
17. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies / Whitlock G., Lewington S., Sherliker P. [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 373. —P. 1083–1096.
18. Boomsma C. M., Fauser B. M., Macklon N. S. Pregnancy complications in women with POS // Semin. Reprod. Med. – 2008. – Vol. 26. – P. 72–84.

19. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the MS / Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. [et al.] // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 683–689.
20. *Chobaman A. V., Bakris G. C., Black H. R.* The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560–2572.
21. Circulating concentrations of IGF1 and risk of breast cancer / Hankinson S. E., Willett W. C., Colditz G. A [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1393–1396.
22. C-reactive protein, the MS, and risk of incident cardiovascular events / Ridker P. M., Buring J. E., Cook N. R. [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 391–397.
23. *Davignon J.* Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins // *Circulation*. – 2004. – P. 109. —P. III 39–43.
24. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women / Hu F. B., Stampfer M. J., Manson J. E. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 1491–1499.
25. *Dornhorst A., Garling C.* Management of gestational diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 1995. —Vol. 333. —P. 1281–1283.
26. *Du Bois D., Du Bois E. F.* A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known // *Arch. Intern. Med.* – 1916. – Vol. 17. – P. 863–871.
27. *Dunaif A., Finegood D. T.* Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the POS // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81. – P. 942–947.
28. *Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z.* The metabolic syndrome // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. —P. 1415–1428.
29. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes / Hamman R. F., Wing R. R., Edelstein S. L. [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 2102–2107.
30. Effects of oral potassium on blood pressure / Whelton P. K., He J., Cutler J. A. [et al.] // *JAMA*. – 1997. – Vol. 277. – P. 1624–1632.
31. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy / Mack W., Slater C. C., Xiang M. [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 82. – P. 391–397.
32. Evidence for association between POS and atherosclerosis in middle-aged women / Talbott E. O., Guzick D. C., Sutton-Tyrrell K. [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2000. – Vol. 20. —P. 2414–2421.
33. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Panel III (ATPIII) // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486–2497.
34. *Flier J. S.* Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic // *Cell*. – 2004. – Vol. 116. – P. 337–350.
35. *Ford E. S., Li C., Sattar N.* MS and incident diabetes // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31. – P. 1898–1904.
36. *Forette B., Torrat D., Wolmark Y.* Cholesterol as risk factor for mortality in elderly women // *Lancet*. – 1989. – Vol. 333. – P. 868–870.
37. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe / Pischon T., Boeing H., Hoffmann K. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2105–2120.
38. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of MS in young women / Retnakaran R., Qi Y., Connelly P. W. [et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metabol.* – 2010. – Vol. 95. – P. 2670–2677.
39. Gonadotrophin inhibiting and anti-fecundity effects of chloramiphene / Holtkamp D. E., Greslin J. G., Root C. A. [et al.] // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1960. – Vol. 105. – P. 197–201.
40. *Hilakivi-Clarke L.* Pregnancy weight gain and premenopausal breast cancer risk // *J. Reprod. Med.* – 2005. – Vol. 50. – P. 811–816.

41. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life / Wilson B. J., Watson M. S., Prescott G. J [et al.] // *BMJ*. – 2003. – Vol. 326. – P. 845–857.
42. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance / Chiu K.C., Chu A., Go V. [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 79. – P. 820–825.
43. *Hypponen E., Power Ch.* Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 2244–2246.
44. Insulin secretory defects in POS / Ehrmann D. A., Sturis J., Byrne M. M. [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 520–527.
45. Integrative physiology of human adipose tissue / Frayn K. N., Karpe F., Fielding B. A [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2003. – Vol. 27. – P. 875–888.
46. *Kaplan N. M.* The deadly quartet // *Arch. Intern. Med.* – 1989. – Vol. 149. – P. 1514–1520.
47. *Kershaw E. E., Flier J. S.* Adipose tissue as an endocrine organ // *J. Clin. Endocrin. Metabol.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2548–2556.
48. *Lee G. H., Proenca R., Montez J. M.* Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice // *Nature*. – 1996. — Vol. 379. — P. 632–635.
49. *Libby P.* Changing concepts of atherogenesis // *J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 247. – P. 349–358.
50. Liver fat in the MS / Kotronen A., Westerbacka J., Bergholm R. [et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 3490–3497.
51. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia: population based cohort study / Irgens H. U., Reisaeter L., Irgens L. M. [et al.] // *BMJ*. – 2001. – Vol. 323. – P. 1213–1217.
52. Low total cholesterol and increased risk of dying / Brescianini S., Maggi S., Farchi G [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2003. – Vol. 51. – P. 991–996.
53. *Marin P.* Effects of androgens in men with the metabolic syndrome // *Aging Male*. – 1998. – Vol. 1. — P. 129–136.
54. Menopause, mild psychological stress and salivary cortisol / Patacchioli F. R., Simeoni S., Monnazzi P. [et al.] // *Maturitas*. – 2006. – Vol. 55. – P. 150–155.
55. *Mertens /., Van Gaal L. F.* Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system // *Obes. Rev.* – 2002. — Vol. 3. — P. 85–101.
56. Metabolic syndrome and endometrial carcinoma / Bjorge T., Stocks T., Lukanova A. [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 171. – P. 892–902.
57. Meydani M. Omega-3 fatty acids alter soluble markers of endothelial function in coronary heart disease patients // *Nutr. Rev.* – 2000. – Vol. 58. – P. 56–59.
58. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and HRT in the Million Women Study // *Lancet*. – 2003. – Vol. 363. – P. 419–427.
59. *Mitchell E. S., Woods N. F.* Midlife women’s attributions about perceived memory changes // *J. Women Health Gend. Based Med.* – 2001. – Vol. 10. – P. 351–362.
60. *Mosteller R. D.* Simplified calculation of body surface area // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317. — P. 1098–1103.
61. MS and risk of incident cardiovascular events and death / Gami A. S., Witt B. J., Howard D. E. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 403–414.
62. MS as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus / Wilson P. W., D’Agostino R. B., Parise H. [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 3066–3072.
63. MS rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002 / Cook S., Auinger P., Li C. [et al.] // *J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 152. – P. 165–170.
64. Nutritional therapy for high blood pressure / Stamler R., Stamler J., Grimm R. [et al.] // *JAMA*. – 1987. – Vol. 257. – P. 1484–1491.

65. Obesity and insulin resistance increase plasma viscosity in young women with POS / Ver-vita V., Saltamavros A. D., Adonakis G. [et al.] // *Gynecol. Endocrin.* – 2009. – Vol. 25. – P. 640–646.
66. *Pacini G.* The hyperbolic equilibrium between insulin sensitivity and secretion // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2006. – Vol. 16. – P. 22–27.
67. Plasma Visfatin level in lean women with PCOS / Gen R., Akbay E., Muslu N. [et al.] // *Gynec. Endocrin.* – 2009. – Vol. 25. – P. 241–245.
68. *Plassman B. L., Langa K. M., Fisher G. G.* Prevalence of dementia in the US // *Neuroepidemiology.* – 2007. – Vol. 29. – P. 125–132.
69. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue / Zhang Y., Proenca R., Maffei M. [et al.] // *Nature.* – 1994. – Vol. 372. – P. 425–432.
70. Postmenopausal hormone therapy and risk of CVD by age and years since menopause / Ros-souw J. E., Prentice R. L., Manson J. E. [et al.] // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P. 1465–1477.
71. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis / Atsma F., Bartelink M. L., Bartelink E. L. [et al.] // *Menopause.* — 2006. – Vol. 13. – P. 265–279.
72. *Poulsen P., Vaag A.* Genetic versus aetiology of the MS among male and female twins // *Diabetologia.* – 2001. – Vol. 44. – P. 537–543.
73. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease / Vikse B. E., Irgens L. M., Leivestad Ph. D. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 800–809.
74. Prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women with type 2 diabetes / Amini M., Horri N., Farmani M. [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 24. – P. 423–428.
75. Prevalence of the MS in Asian women with POS: using the international diabetes federation criteria / Weerakiet S, Bunnag P., Phakdeekitcharoen B. [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23. – P. 153–160.
76. Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients / Pierdomencio S. D., Di Nicola M., Esposito A. L. [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 22. – P. 842–847.
77. Prospective clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first line treatment for ovulation induction in women with POS / Palomba S., Orio F., Falbo A. [et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metabol.* – 2005. – P. 90. – P. 4068–4074.
78. Randomized trial of the effects of cholesterol – lowering dietary treatment on psychological function / Wardle J., Rogers P., Judd P. [et al.] // *JAMA.* – 2000. – Vol. 108. – P. 547–553.
79. *Reaven G. M.* Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
80. Relationship between serum adipocytokine levels and metabolic syndrome in menopausal women / Park H. T., Cho S. H., Cho G. J. [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 25. — P. 27–32.
81. Relaxin expression correlates significantly with serum fibrinogen variation in response to antidiabetic treatment in women with type 2 diabetes mellitus / Schondorf T., Lubben G., Hoopmann M. [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23. – P. 356–361.
82. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal estrogens / Jick H., Derby L. E., Myers M. W. [et al.] // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348. – P. 981–983.
83. Risk of venous thromboembolism in users HRT / Daly E., Vessey M. P., Hawkins M. M [et al.] // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348. – P. 977–980.

84. Serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycemic status and IR / Forouhi N. G, Luan J., Cooper A. [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 2619–2625.
85. Serum 25-hydroxyvitamin D levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus / Scragg R., Holdaway I., Singh V. [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1995. – Vol. 27. – P. 181–188.
86. Serum resistin and adiponectin levels in women with POS / Yilmaz M., Bukan N., Demirci H. [et al.] // *Gynec. Endocrin.* – 2009. – Vol. 25. – P. 246–252.
87. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in women / Marche-si S., Lupattelli G., Siepi D. [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 617–621.
88. *Siseles N., Berg G.* MS and cardiovascular risk factors in the menopausal transition // *Gynecol. Endocrin.* – 2010. – Vol. 26. – P. 1–3.
89. Standards of Medical Care in Diabetes 2010 // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, suppl. 1. —P. 511-561
90. *Sturm R.* Increases in morbid obesity in the USA: 2000–2005 // *Public Health*. – 2007. – Vol. 121. —P. 492–496.
91. *Sudhindra Mohan Bhattacharya* Prevalence of MS in women with POS, using two proposed definitions // *Gynec. Endocrin.* – 2010. – Vol. 26. – P. 516–520.
92. The adipose-tissue rennin-angiotensin-aldosterone system / Engeli S., Schling P., Gorzelniak K. [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2003. – Vol. 35. – P. 807–825.
93. The clinical, biochemical and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization / Dunaif A., Hoffman A. R., Scully R. E. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol. 66. – P. 545–552.
94. The metabolic syndrome / Cornier M. A., Dabelea D., Teri L. [et al.] // *Endocrine Rev.* – 2008. – Vol. 29. – P. 777–822.
95. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men / Laaksonen D. E., Niskanen L., Punnonen K. [et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metabol.* – 2005. – Vol. 90. —P. 712–719.
96. The MS is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old / Van den Berg E., Biesses G. J., de Craen A. [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 979–985.
97. The prevalence of the MS in a Danish population of women with previous GDM / Lauenborg J., Mathiesen E., Hansen T. [et al.] // *Clin. Endocrin. Metabol.* – 2010. – Vol. 95. – P. 670–677.
98. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes / Pittas A. G., Lau J., Hu F. B. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 2017–2029.
99. Total cholesterol and oxysterols: early markers for cognitive decline in elderly? / Van den Kommer T. N., Dik M. G., Comijs H. C. [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2008. – Vol. 16. —P. 781–785.
100. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin / Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. [et al.] // *Science*. – 2005. – Vol. 307. – P. 426–430.
101. Waist circumference, waist/hip ratio and risk breast cancer in the Nurses' Health Study / Huang Z., Willett W. C., Colditz G. A [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1999. – Vol. 150. – P. 1316–1324.
102. *Woods N. F., Mitchell E. S., Smith-Dijulio K.* Cortisol levels during the menopausal transition and early postmenopause // *Menopause*. – 2009. – Vol. 16. – P. 708–718.
103. *Wu S. I., Chou P., Tsai S. T.* The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance // *J. Clin. Epidem.* – 2001. – Vol. 54. – P. 117–120.

Бланк заказа литературы ООО «Издательство Н-Л» (812) 784-97-51, [nl@n-l.ru](mailto:nl@n-l.ru)

№ п/п	МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОСОБИЯ	Цена	Кол-во
1	Акушерские кровотечения: пособие для врачей. М. А. Репина, Т. У. Кузьминых и др.; под ред. Э. К. Айламазяна, 2009. 60 с.	80	
2	Алгоритмы и тактика ведения патологических родов: методические рекомендации. 2-е изд. Е. В. Мозговая, В. В. Абрамченко, Т. У. Кузьминых, Н. Л. Крамарева; Под ред. Э. К. Айламазяна, 2010, 60 с.	80	
3	Антибактериальная терапия в акушерстве: методические рекомендации, Кучеренко М. А.; ред. Э. К. Айламазян, 2010, 52 с.	80	
4	Аутоиммунный оофорит (патогенез, клиника, диагностика, лечение): пособие для врачей. Габелова К. А., Гэгзян А. М., Потин В. В., Рулев В. В.; ред. Э. К. Айламазян. 2010. 32 с.	70	
5	Болезни сердца и беременность: методические рекомендации, Репина М.А. и др., 2010, 56 с.	80	
6	Гиперпролактинемическая недостаточность яичников: пособие для врачей. В. В. Потин и др.; ред. Э. К. Айламазян, 2009. 24 с.	70	
7	Гирсутизм. Пособие для врачей. Е.Л. Соболева, В.В.Потин, М.А.Тарасова; Под ред. Э.К.Айламазяна, 2007, 52 с.	70	
8	Диагностика и лечение опухолей яичника. Пособие для врачей. А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева, 2001, 48 с.	50	
9	Железодефицитная анемия беременных: мет. рекомендации. А. М. Тайпурова; Под ред. Э. К. Айламазяна, 2008. 36 с.	70	
10	Инфекции мочевыводящих путей у беременных. Гестационные сим- физиопатии: мет. рек. Е. В. Мозговая и др., 2008, 40 с.	70	
11	Инфузионно-трансфузионная терапия акушерских кровотечений. 2-е изд. Э.К. Айламазян, Б.А. Барышев, 2008, 56 с.	70	
12	Кардиотокография: учебно-методическое пособие. Н. Г. Павлова, И. Ю. Коган, Н. Н. Константинова, 2009. 28 с.	70	
13	Клиническая интерпретация результатов микроскопического метода диагностики урогенитальных инфекций: рекомендации для врачей, Соколовский Е. В., Кисина В. И., Савичева А. М. и др., 2010, 88 с.	80	
14	Комплексное лечение рака шейки матки: новая медицинская технология, С. Я. Максимов и др., 2008, 20 с.	60	
15	Консультирование по вопросам репродуктивного здоровья и выбору метода контрацепции: практическое пособие для врачей, М. А. Тарасова и др.; Под ред. Э. К. Айламазяна, 2008. 116 с.	100	
16	Мастопатия: фиброзно-кистозная болезнь молочных желез (патогенез, диагностика, лечение): учебно-методическое пособие. И. Ю. Коган и др.; Под ред. Э. К. Айламазяна, 2008. 52 с.: ил.	70	
17	Медикаментозная терапия и профилактика гестоза: метод. реком. Е. В. Мозговая, О. Н. Аржанова, 2008, 40 с.	70	
18	Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H1N1), у беременных женщин: учебно-мет. пособие. Э. К. Айламазян и др. 2010, 36 с.	70	
19	Наружный генитальный эндометриоз: пособие для врачей. Ярмолинская М.И. и др., 2010, 84 с.	80	
20	Наследственные нарушения системы гемостаза и берем.: мет. рекомендации. М. А. Репина и др., 2008, 40 с.	70	
21	Ожирение и репродуктивная система женщины: Пособие для врачей. Е. В. Мишарина, Н. В. Боровик, В. В. Потин, и др, 2010. 68 с.	80	

22	Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья: методические рекомендации. В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко и др., 2009, 68 с.	80	
23	Плацентарная недостаточность Н.Г. Павлова, О.Н. Аржанова и др. / под ред. Э. К. Айламазяна, 2007, 32 с.	70	
24	Подготовка беременных к родам. Методическое пособие. Т. У. Кузьминых, 2007, 36 с. с ил.	60	
25	Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта. Методические рекомендации для лечащих врачей. А.М. Савичева, Е.В. Соколовский, М. Домейка, 2007, 60 с.	70	
26	Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта. Методические рекомендации для специалистов лабораторной диагностики. А.М. Савичева и др., 2007, 64 с.	70	
27	Предменструальный синдром, мет. пособие. М.А.Тарасова и др./ под ред. Э. К. Айламазяна, 2007, 48 с.	70	
28	Пролапс тазовых органов у женщин: этиология, патогенез, принципы диагностики: пособие для врачей. В. Ф. Беженарь, и др./ под ред. Э. К. Айламазяна, 2010, 48 с., цветн. иллюстр.	80	
29	Пролапс тазовых органов у женщин. Пособие для врачей. М.Ю. Коршунов, Е.И. Сазыкина, 2003, 16 с.	50	
30	Профилактика и лечение невынашивания беременности: учебное пособие. Н. Г. Кошелева и др., 2009, 76 с.	80	
31	Регионарная аналгезия родов. Методические рекомендации. А. А. Андреевко и др., 2008 г., 52 с.	70	
32	Репродуктивное здоровье женщины в спорте. Методическое пособие. Д.А. Ниаури и др., 2003, 28 с.	50	
33	Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: пособие для врачей. В. В. Потин и др., 2008, 40 с.	70	
34	Современные алгоритмы пренатальной диагностики наследственных болезней: мет. рек. В. С. Баранов и др., 2009, 116 с.: ил.	100	
35	Стрессовое недержание мочи у женщин. Пособие для врачей. М.Ю. Коршунов и др., 2003, 16 с.	50	
36	Тромбофилии в акушерской практике. Методические рекомендации. М.С. Зайнулина и др., 2009, 56 с.	80	
37	Узкий таз в акушерской практике. Учебное пособие. Р.К. Рыжова, Н.П. Смирнова, 2007, 60 с. с ил.	60	
38	Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии. Пособие для врачей. А.М. Савичева и др., 2002, 48 с.	50	
39	Щитовидная железа и репродуктивная система женщины: пособие для врачей В.В. Потин и др., 2008, 48 с.	70	
40	Эктопическая беременность: Методические рекомендации. А. Н. Баранов, Н. Г. Истомина. 2010. 32 с.	80	
41	Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Методические рекомендации. Е.В. Мозговая и др., 2003, 32 с.	50	

**По ценам издательства пособия можно приобрести:** в ООО «Издательство Н-Л» по адресу: Санкт-Петербург, ул. Автовская, д. 17, 1-й этаж. Пн. – пт.: с 10 до 18, **Телефон: (812) 784-97-51**

**Наши книги можно заказать по почте после предварительной оплаты**