

# Лекции

© СОСНОВА Е.А., 2016

УДК 616-056.52+616.379-008.64+616.12-008.331+616.153.915]-008.6

**Соснова Е.А.**

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Соснова Елена Алексеевна — доктор мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; [sosnova-elena@inbox.ru](mailto:sosnova-elena@inbox.ru)

*Метаболический синдром, для которого характерно наличие у одного больного тканевой инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе, первичной артериальной гипертензии, дислипидемии, а также абдоминального ожирения и гиперурикемии, не случайно вызывает большой интерес исследователей. В клинической лекции представлены данные о различных вариантах метаболического синдрома (МС) и его распространенности в популяции. Даны диагностические критерии МС и алгоритм обследования пациентов. Представлена концепция терапии метаболического синдрома.*

**Ключевые слова:** метаболический синдром; инсулинорезистентность; гиперинсулинемия; нарушение толерантности к глюкозе; артериальная гипертензия; дислипидемия; ожирение; гиперурикемия.

**Для цитирования:** Соснова Е.А. Метаболический синдром. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016; 3 (4): 172—180. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180>

**Sosnova E.A.**

## METABOLIC SYNDROME

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; V.F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology, 119991, Moscow, Russian Federation

*Metabolic syndrome characterized by tissue insulin resistance, hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, essential hypertension, dyslipidemia, and abdominal obesity and hyperuricemia in the same patient, not accidentally is causing the great interest of researchers. In clinical lecture there are presented data concerning both different variants of the metabolic syndrome (MS) and its prevalence rate in the population. There are given as well diagnostic criteria for MS as algorithm of examination of patients. There is considered the concept of the treatment of metabolic syndrome.*

**Key words:** metabolic syndrome; insulin resistance; hyperinsulinemia; impaired glucose tolerance; arterial hypertension; dyslipidemia; obesity; hyperuricemia.

**For citation:** Sosnova E.A. Metabolic syndrome. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2016; 3(4): 172—180. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180>

**For correspondence:** Elena A. Sosnova, MD, PhD, DSci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; e-mail: [sosnova-elena@inbox.ru](mailto:sosnova-elena@inbox.ru)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 20.10.2015

Accepted 05.12.2016

В последние годы большой интерес исследователей вызывает метаболический синдром, характеризующийся наличием у одного больного тканевой инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии (ГИ), нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), первичной артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, а также абдоминального ожирения и гиперурикемии.

Проблема ожирения в сочетании с различными метаболическими нарушениями и/или заболеваниями находится в центре внимания современных медицинских исследований. По данным ВОЗ за 2003 г., около 1,7 млрд человек на планете, т. е. практически каждый четвертый житель, имеют избыточную массу тела или

ожирение. За последние 10 лет частота ожирения повсеместно возросла в среднем на 75%, и во всех регионах мира прогнозируется увеличение числа тучных людей. Предполагают, что к 2025 г. ожирением будут страдать 40% мужчин и 50% женщин.

В последние десятилетия ученые и клиницисты начали рассматривать различные метаболические нарушения и/или заболевания, ассоциированные с ожирением, в комплексе и высказывать предположения об общности этих состояний.

Еще в 60-е годы прошлого столетия предпринимались попытки объединить некоторые взаимосвязанные метаболические нарушения, ускоряющие развитие со-

судистых атеросклеротических заболеваний и сахарного диабета. В 1988 г. G. Reaven впервые объединил нарушения углеводного обмена, артериальную гипертензию (АГ) и дислипидемию в понятие «синдром X» и высказал предположение, что основой этих состояний может являться ИР и компенсаторная ГИ. Автор описал синдром X у лиц с нормальной массой тела, но в дальнейшем показал, что в большинстве случаев при подобных нарушениях имеется ожирение, как правило, по абдоминальному типу. В 1989 г. N. Kaplan описал «смертельный квартет», включив абдоминальное ожирение в число важных составляющих синдрома наряду с АГ, НТГ и гипертриглицеридемией. В 1990 г. метаболические нарушения и заболевания, развивающиеся у лиц с ожирением, были объединены в понятие «метаболического синдрома» (МС). В последующие годы концепцию МС продолжали интенсивно разрабатывать, пополняя данное состояние новыми составляющими.

В медицинской литературе встречаются следующие синонимы МС:

- метаболический трисиндром (J. Camus, 1966);
- синдром избытка (A. Mehnert, 1968);
- синдром X (G. Reaven, 1988);
- смертельный квартет (N. Kaplan, 1989);
- гормональный метаболический синдром (P. Björntorp, 1991);
- метаболический синдром (M. Hanefeld, 1991);
- синдром инсулинорезистентности (S. Haffner, 1992);
- смертельный секстет (G. Enzi, 1994);
- метаболический сосудистый синдром (M. Hanefeld, 1997).

Чаще других употребляются названия «метаболический синдром» и «синдром инсулинорезистентности».

МС — это сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, являющихся факторами раннего атеросклероза, и его сердечно-сосудистых осложнений.

Основными симптомами и проявлениями МС являются:

- абдоминальное ожирение;
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
- дислипидемия;
- артериальная гипертензия;
- нарушения толерантности к глюкозе;
- ранний атеросклероз/ИБС;
- нарушения гемостаза;
- гиперурикемия и подагра;
- микроальбуминурия;
- гиперандрогения.

В последние годы многие исследователи предлагают расширить рамки МС, включив в него в качестве составляющих стеатоз печени и синдром обструктивных апноэ во сне.

## Варианты МС

По критериям компонентов можно выделить следующие варианты МС: *полный* (сочетание АГ, дис-

липидемии, ожирения, инсулинонезависимого сахарного диабета — ИНСД) и *неполный* (не включает одну из перечисленных составляющих). Ряд исследователей предлагают говорить о наличии МС при выявлении любых двух нижеперечисленных критериев: абдоминально-висцерального ожирения, ИР и ГИ, дислипидемии (липидной триады), АГ, НТГ/СД типа 2, раннего атеросклероза/ИБС, нарушения гемостаза, гиперурикемии и подагры, микроальбуминурии, гиперандрогении.

По данным других исследователей, сочетание отдельных компонентов может рассматриваться в рамках МС только при наличии обязательного установления факта ИР. Сложность ситуации заключается в том, что обе точки зрения имеют право на существование. Следует отметить, что наличие или отсутствие каких-либо проявлений МС во многом зависит от индивидуальных компенсаторных механизмов, причем у разных больных резервы компенсации различных проявлений МС могут быть выражены по-разному.

*Распространенность* МС в общей популяции высока, она колеблется в пределах 14—24% и увеличивается с возрастом. Так, среди лиц в возрасте 20—29 лет МС можно диагностировать у 6,7% жителей; 60—69 лет — у 43,5%, 70 лет и старше — у 42%.

В рамках международного проекта ВОЗ «MONICA» Ю.П. Никитин и соавт. провели эпидемиологическое исследование распространенности компонентов МС среди неорганизованной городской популяции г. Новосибирска. В исследовании были использованы дифиниции МС, разработанные ВОЗ. По результатам данного исследования 39,5% мужчин и женщин в возрасте 26—64 лет имеют 2 и более составляющих МС, 10,7% имеют 3 и более компонента. Доля лиц с двумя и более признаками МС была выше среди женщин, чем среди мужчин и составила соответственно 42,9 и 36,3%.

В 1999 г. рабочей группой ВОЗ впервые были разработаны и представлены следующие *диагностические критерии МС*:

- ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> и/или ОТ/ОБ для мужчин > 0,9, а для женщин > 0,85;
- ТГ ≥ 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл);
- ХС ЛПВП < 0,9 ммоль/л (< 35 мг/дл) для мужчин и < 1,0 ммоль/л (< 39 мг/дл) для женщин;
- АД > 160/90 мм рт. ст., а также факт гипотензивной терапии;
- глюкоза натощак ≥ 6,1 ммоль/л (110 мг/дл);
- микроальбуминурия (скорость экскреции альбуминов с мочой ≥ 20 мкг/мин или отношение альбумин/креатинин > 30);

(ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; АД — артериальное давление).

При сахарном диабете типа 2 или нарушении толерантности к глюкозе для диагностики МС достаточно двух из вышеперечисленных критериев.

При отсутствии нарушений углеводного обмена рекомендуется установить факт инсулинорезистентности (ИР).

Известно, что «золотым стандартом» измерения чувствительности тканей к инсулину является эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, предложенный R.A. De Fronzo и соавт. Вследствие инвазивности, дороговизны и сложности исполнения данный метод исследования используют только в специализированных научных учреждениях и не применяют в широкой клинической практике. Предложенные модификации теста с внутривенной инфузией глюкозы и последующим введением толбутамида для подавления эндогенной продукции глюкозы печенью также являются трудоемкими и достаточно дорогими, в связи с чем широкого применения в клинической практике не нашли.

В настоящее время в клинической практике в основном применяют пероральный тест толерантности к глюкозе (ОГТТ). Пациенту натощак измеряют уровень глюкозы и инсулина в сыворотке крови, после чего проводят нагрузку 75 г глюкозы. В дальнейшем с интервалами 1 и 2 ч определяют уровни глюкозы и инсулина в плазме крови. Важно отметить, что ОГТТ позволяет определять не резистентность тканей к инсулину, а наличие и выраженность ГИ. В то же время известно, что именно компенсаторная ГИ является следствием ИР и связующим звеном в патогенезе развития клинических проявлений МС. Таким образом, выявление ГИ является не менее важным, чем ИР.

Проблема заключается в том, что в настоящее время отсутствуют единые общепринятые критерии ГИ. По данным литературы, данный показатель варьирует в пределах 5,3—25,0 мкЕд/мл. Основная трудность в разработке единых диагностических критериев ГИ заключается в методе определения и наборах для определения концентрации инсулина.

Наряду с определением уровня инсулина прямым методом, существуют расчетные показатели, характеризующие инсулиновый ответ.

Наиболее распространенными расчетными показателями, используемыми для оценки ИР, являются:

**Таблица 1. Некоторые клинические и лабораторные показатели, позволяющие предположить наличие синдрома инсулинорезистентности (Зимин Ю.В., 1998)**

| Показатель                                         | Условия, при которых возможно наличие синдрома                                   |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Инсулинонезависимый сахарный диабет                | +                                                                                |
| Гипертоническая болезнь                            | +                                                                                |
| Ранняя ИБС у родителей                             | +                                                                                |
| Ожирение — индекс массы тела и/или отношение ОТ/ОБ | > 30 кг/м <sup>2</sup><br>> 0,85                                                 |
| Уровень АД                                         | > 140/90 мм рт. ст.                                                              |
| Концентрация триглицеридов                         | > 2,2 ммоль/л (193 мг/дл)                                                        |
| Концентрация липопротеидов высокой плотности       | ≤ 1,0 ммоль/л (38,5 мг/дл) для женщин<br>и ≤ 0,9 ммоль/л (34,7 мг/дл) для мужчин |

# 1. Индекс Haffner S.M. (Homeostasis Model Assessments — HOMA)

$$\text{HOMA} = [\text{тощаковый инсулин (мкЕд/мл)} \times \text{тощаковая гликемия (ммоль/л)}] / 22,5$$

Нормальные значения данного показателя не должны превышать 2,2.

# 2. Индекс Caro F. — отношение концентрации глюкозы крови натощак (ммоль/л) к уровню иммунореактивного инсулина (мкЕд/мл).

Нормальное значение данного показателя не должно быть менее 0,33.

Состояние углеводного обмена можно оценивать по критериям Американской ассоциации диабета, согласно которым углеводный обмен считается нормальным при концентрации глюкозы в плазме венозной крови натощак менее 6,7 ммоль/л, а через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы — менее 7,8 ммоль/л. При содержании глюкозы натощак менее 6,7 ммоль/л и более 7,8 ммоль/л через 2 ч после нагрузки диагностируют нарушение толерантности к глюкозе. Если уровень глюкозы плазмы более 6,7 ммоль/л натощак и/или более 11,1 ммоль/л через 2 ч, то выставляют диагноз сахарного диабета.

Ю.В. Зимин (1998 г.) предложил доступный и адекватный метод оценки состояния ИР, состоящий из двух этапов.

Первый этап направлен на целенаправленное выявление признаков ИР (табл. 1).

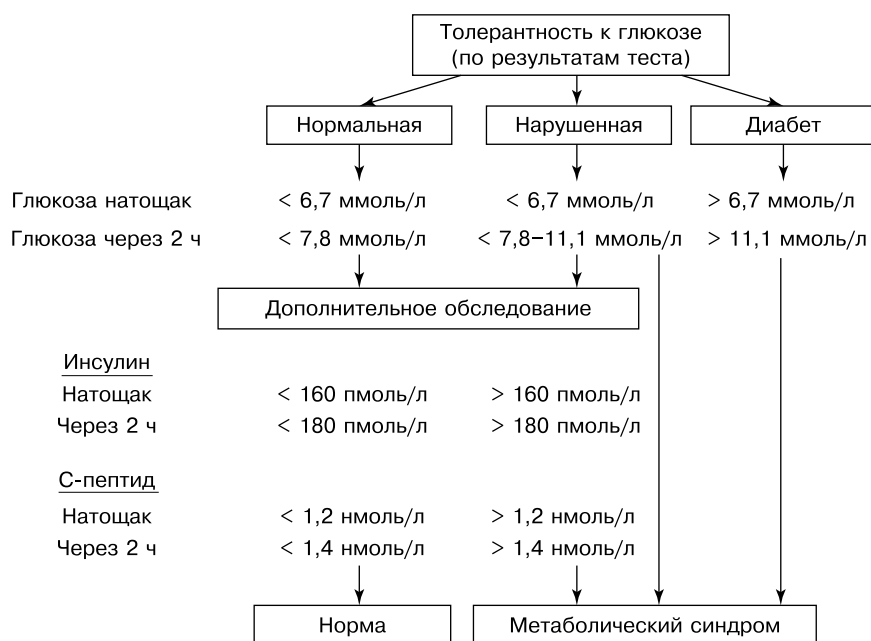
Второй этап заключается в проведении стандартизованного ОГТТ и его оценке в соответствии с международными стандартами Американской ассоциации диабета. Это позволяет обнаружить НТГ, что является несомненным следствием ИР, или выявить скрыто протекающий СД.

Согласно данным Ю.В. Зимина, исследование концентрации С-пептида лучше отражает уровень секреции инсулина поджелудочной железой и является достаточно чувствительным непрямым тестом диагностики ИР (см. рисунок).

Так, согласно его данным, о МС можно говорить не только при наличии сахарного диабета 2 типа и НТГ. Лабораторными критериями МС могут

являться уровень инсулина натощак более 160 пмоль/л и его изменения в процессе ОГТТ более 180 пмоль/л, а также концентрация С-пептида натощак более 1,2 нмоль/л и его изменения в процессе ОГТТ более 1,4 нмоль/л.

В наибольшей степени требованиям современной клинической практики отвечают критерии МС, разработанные комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину — The National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment



**Опорные критерии диагностики метаболического синдрома (Зимин Ю.В., 1998 г.).**

Panel III (АТР III), опубликованные в 2001 г. Согласно АТР III, выделяют следующие *основные компоненты и критерии МС*:

- абдоминальное ожирение (ОТ более 103 см у мужчин и более 88 см у женщин);
- уровень ТГ более или равен 1,7 ммоль/л (150 мг/дл);
- уровень ХС ЛПВП менее 1 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и менее 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин;
- артериальная гипертензия (АД более или равно 130/85 мм рт. ст.);
- уровень глюкозы натощак более или равен 6,1 ммоль/л (110 мг/дл).

По мере изучения понятие МС постепенно расширяется. В него стали включать повышение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП); гиперурикемию; микроальбуминурию; гиперандрогению у женщин; гипертрофию миокарда; эндотелиальную дисфункцию; повышенное содержание фибриногена в крови; увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов; увеличение уровня циркулирующего ингибитора тканевого активатора плазминогена типа 1; С-реактивного протеина и других адипоцитокинов; активацию симпатического отдела нервной системы; неалкогольный стеатоз печени и холелитиаз; синдром обструктивного апноэ во время сна.

Ведущим клиническим признаком МС является абдоминально-висцеральное ожирение, а наиболее ранними проявлениями, наряду с ожирением, — дислипидемия и АГ.

Разумеется, не все составляющие МС встречаются у одного больного одновременно, их проявления и сочетания зависят от взаимодействия генетических и внешних факторов. Нередко нарушения, объединенные рам-

ками МС, начинают формироваться в подростковом и юношеском возрасте и в течение длительного времени протекают бессимптомно.

Многочисленные исследования показали, что определение регионального распределения жировой ткани является определяющим при клиническом обследовании больных с МС. Установлено прогрессирование ИР при увеличении массы жировой ткани. Особенно тесная взаимосвязь выявлена между ИР и массой абдоминальной жировой ткани.

Для оценки распределения жировой ткани в организме обычно используют показатель соотношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). При абдоминальном типе ожирения данный показатель у мужчин более 1,0, у женщин — более 0,85. Применение компьютер-

ной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет более точно исследовать топографию жировой ткани в абдоминальной области. С помощью КТ и МРТ установлено, что интраабдоминальная жировая ткань при нормальном значении ИМТ составляет у мужчин 15—17%, а у женщин — 7,0—7,6% от массы всей жировой ткани в организме. В метаболическом плане наиболее активной частью интраабдоминальной жировой ткани является интраперитонеальная жировая ткань, составляющая у мужчин и женщин соответственно 11 и 5% от общего содержания жира.

Установлено, что площадь висцерального жира более 130 см<sup>2</sup> у мужчин и более 110 см<sup>2</sup> у женщин, как правило, сочетается с ИР и метаболическими нарушениями. Доказано также, что ОТ является достоверным антропометрическим показателем избыточного накопления висцерального жира. В настоящее время для диагностики висцерального ожирения клиницисты используют столь доступный и легко определяемый показатель, как ОТ. Опасный порог накопления висцеральной жировой ткани размером 130 см<sup>2</sup> у лиц обоего пола в возрасте до 40 лет соответствует окружности талии (ОТ) более 100 см, а в возрасте 40—60 лет — уже 90 см.

Экспериментальные и клинические исследования с использованием клэмп-теста достоверно подтвердили прямую зависимость между степенью развития висцеральной жировой ткани и выраженностью ИР.

Y. Matsuzawa и соавт. установили, что накопление жира в висцеральных депо даже при нормальных показателях ИМТ, как правило, сопровождается метаболическими и гемодинамическими нарушениями, а у 40% пациентов с коронарной болезнью сердца имеется висцеральное ожирение даже на фоне нормальной массы

тела. Авторы предложили объединить НТГ, дислипидемию и АГ в «синдром висцерального жира».

Инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, как правило, сопутствуют нарушения липидного обмена с развитием **атерогенной дислипидемии**. Атерогенная дислипидемия характеризуется гипертриглицеридемией, повышенным уровнем ХС ЛПНП, снижением концентрации ХС ЛПВП, повышением уровня аполипопротеида В, увеличением содержания атерогенных малой плотности частиц ЛПНП, а также высоким уровнем незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК) плазмы и выраженным подъемом уровня липопротеидов, богатых триглицеридами.

Наиболее частым вариантом дислипидемии при МС является «липидная триада»: гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС ЛПВП и повышение фракций малых плотных частиц ЛПНП. Важно отметить, что каждая составляющая данной триады представляет собой независимый фактор риска ИБС, а наличие всех составляющих триады у пациентов без СД типа 2 увеличивает риск коронарной болезни сердца в 3—5 раз.

Сочетание же ГИ, повышенного уровня апопротеида В и увеличения фракции малых плотных частиц ЛПНП, встречающееся у пациентов с МС, известно как «атерогенная метаболическая триада».

Установлено, что гипертриглицеридемия способствует повышению уровня ХС ЛПНП, образованию малых плотных частиц ЛПНП, **нарушению гемостаза** и на данном основании может рассматриваться как состояние прокоагуляции.

Нарушения со стороны свертывающей системы крови при МС характеризуются повышением уровня фибриногена и содержания ингибиторов фибринолиза — фактора VII и ингибитора активатора плазминогена-1.

**Артериальная гипертензия** является одним из ранних и частых клинических проявлений МС. Многочисленные исследования выявили тесную взаимосвязь между НТГ, СД и АГ. Вместе с тем роль ГИ в генезе АГ до настоящего времени является предметом дискуссий. Введение инсулина оказывает сосудорасширяющее действие, обусловленное, по-видимому, прямым влиянием на гладкомышечные клетки сосудов или усилением синтеза и секреции эндотелиального фактора релаксации — окиси азота. В условиях ИР происходит нарушение процессов эндотелийзависимой вазодилатации. Возможно, при МС в развитии АГ ведущее значение имеет комплексное влияние ГИ и метаболических нарушений.

Инсулинорезистентность периферических тканей лежит в основе развития **сахарного диабета типа 2 (СД-2)**. В условиях ИР происходит снижение утилизации глюкозы в мышечных клетках, повышается продукция глюкозы печенью, что приводит к развитию гипергликемии. При адекватной способности  $\beta$ -клеток компенсировать повышение уровня глюкозы в крови избыточной продукцией инсулина сохраняется состояние нормогликемии, однако впоследствии при нараста-

нии выраженности ИР  $\beta$ -клетки перестают справляться с увеличением нагрузки глюкозой, и происходит истощение их инсулиносекреторной способности с развитием СД-2. Возникающая при СД типа 2 гипергликемия способствует дальнейшему прогрессированию нарушений секреции инсулина  $\beta$ -клетками (феномен глюкозотоксичности) и усугублению периферической ИР.

В последнее время появляется все больше данных о **гиперурикемии** как одной из составляющих МС. Значимое повышение уровня мочевой кислоты обнаружено у пациентов с АГ и ИБС. В то же время окончательно не выяснено, является ли гиперурикемия независимым фактором риска ИБС либо только маркером дегенеративных изменений сосудов. Точные механизмы воздействия повышенного уровня мочевой кислоты на риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы пока не установлены, однако можно предположить, что гиперурикемия оказывает влияние на адгезию и агрегацию тромбоцитов, на образование свободных радикалов и выработку цитокинов. Повышение уровня мочевой кислоты при МС может быть следствием нарушения ее почечной экскреции, обусловленного повышением канальцевой реабсорбции натрия, индуцированной инсулином.

**Микроальбуминурию** в последнее время также рассматривают как одну из составляющих МС. По мнению большинства исследователей, она является значимым прогностическим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости, особенно у пациентов с СД типа 2. Дело в том, что данный показатель отражает генерализованное нарушение функции эндотелия сосудов.

ИР и компенсаторная ГИ играют важную роль в развитии **гиперандрогении** у женщин с абдоминальным типом ожирения. Механизмы стимулирующего действия инсулина на стероидогенез в яичниках опосредуются через активацию ферментов стероидогенеза, что и приводит к гиперандрогении с хронической ановуляцией. Данные пациентки имеют повышенный риск развития дислипидемии, АГ, заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также СД типа 2.

Многие исследователи сравнивают МС с айсбергом, на поверхности которого лежат единичные клинические проявления в виде СД-2, АГ, ИБС. Именно эти заболевания являются исходом метаболических расстройств, обусловленных ИР и ГИ, протекающих бессимптомно и не диагностируемых в течение длительного времени.

К сожалению, в клинической практике выявление метаболических нарушений чаще всего происходит случайно. Для раннего выявления групп высокого риска необходимо иметь четкий алгоритм диагностического поиска возможных составляющих МС.

#### **Программа обследования больных с МС:**

- семейный анамнез (выявление наследственной предрасположенности к ожирению, СД, АГ, ИБС, подагре);
- социальный анамнез (особенности образа жизни,

пищевые пристрастия, режим питания, профессия и должность, стрессовые ситуации);

- акушерский и гинекологический анамнез (масса тела при рождении, нарушения менструального цикла, возраст менархе, преждевременное адренархе, невынашивание беременности, гестационный сахарный диабет, гестационная АГ);
- выявление признаков избытка андрогенов у женщин (гирсутизм, вульгарные угри, андрогенное облысение, себорея);
- выявление клинических признаков ИР (нарушение дыхания во время сна, негроидный акантоз, булимические проявления, тромботические осложнения);
- антропометрические данные (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии и бедер, отношение ОТ/ОБ);
- измерение уровня АД;
- определение липидного спектра сыворотки крови (общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности);
- определение содержания глюкозы в крови натощак;
- определение содержания инсулина в крови натощак;
- проведение теста на толерантность к глюкозе с одновременным определением уровня инсулина;
- определение уровня мочевой кислоты;
- определение уровня глобулина, связывающего половые стероиды;
- определение уровня лептина;
- определение уровня гормонов репродуктивной системы женщин (общий тестостерон с вычислением индекса свободных андрогенов, ЛГ, ФСГ, соотношения ЛГ/ФСГ);
- ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез у женщин.

Исходя из алгоритма обследования больных с МС, не вызывает сомнения, что именно женщины наиболее уязвимы по развитию данной патологии.

Изменение уровня эстрогенов и гестагенов как на протяжении менструального цикла, так и в различные возрастные периоды жизни может влиять на чувствительность к инсулину, обмен липидов и липопротеидов (табл. 2).

При рассмотрении влияния эстрогенов на метаболические процессы необходимо учитывать, что по мере превращения эстрадиола сначала в эстрон и далее в эстриол, его эстрогенное действие ослабевает. Среди андрогенов наиболее выраженным андрогенным эффектом обладает дигидротестостерон, образующийся в волосяных фолликулах кожи из тестостерона под воздействием фермента 5- $\alpha$ -редуктазы. Более слабым андрогеном является тестостерон. Еще менее выраженным андрогенным действием обладают андростендиол и дигидроэпиандростерон. Кроме

того, эффекты эстрогенов и андрогенов, в том числе и метаболические, обусловлены действием свободной фракции этих веществ, величина которой зависит как от степени связывания с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), так и от концентрации данного глобулина в сыворотке крови. Так, ГСПС связывает около 45% находящегося в крови эстрадиола и около 90% общего тестостерона. В результате изменение концентрации в крови ГСПС под действием различных факторов приводит к резкому повышению или снижению уровня свободного тестостерона, значительно меньше затрагивая концентрацию свободного эстрадиола в крови. Эстрогены и тиреоидные гормоны (особенно трийодтиронин) стимулируют синтез ГСПС в печени. Все прочие гормоны обладают противоположным воздействием.

Физиологические колебания соотношения эстрогенов, прогестерона и андрогенов в различные возрастные периоды жизни женщины, а также на протяжении менструального цикла и во время беременности обуславливают соответствующие изменения метаболических процессов. Аналогичным образом патологическое изменение соотношения этих гормонов (дефицит эстрогенов и избыток андрогенов) может приводить к развитию у женщины МС.

В гинекологической эндокринологии многие синдромы связаны с ожирением. При любой форме ожирения выявляются нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, приводящие к яичниковой недостаточности. Установлено, что у женщин с ожирением, особенно его андронидным типом, имеет место ИР, ГИ, гиперандрогения, повышение процессов ароматизации андрогенов в эстрогены на периферии, нарушение секреции гонадотропинов, уменьшение концентрации ГСПС, уменьшение концентрации СТГ, уменьшение концентрации ИФР-связывающих протеинов, повышение уровня лептина, нарушение нейрорегуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. По-видимому, все вышеперечисленные особенности могут являться звеньями патогенеза процессов, приводящих к нарушению овуляции.

Связь между количеством жировой ткани и содержанием эстрогенов была выявлена рядом исследований. П. Синтери и П. Макдональд обнаружили, что в жировой ткани происходит ароматизация андрогенов и

**Таблица 2. Влияние различных гормонов на метаболические процессы у здоровых женщин**

| Гормоны                    | Влияние на метаболические процессы                                                                                  |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Эстрогены                  | Антиатерогенный эффект                                                                                              |
| Гестагены, прогестерон     | Слабый проатерогенный эффект                                                                                        |
| Андрогены                  | Проатерогенный эффект                                                                                               |
| Глюкокортикоиды            | Способствуют развитию ИР                                                                                            |
| Соматотропный гормон (СТГ) | Способствуют развитию ИР                                                                                            |
| Пролактин (ПРЛ)            | Стимулирует синтез андрогенов в надпочечниках. Повышает чувствительность рецепторов к нормальному уровню андрогенов |

таким путем образуется треть циркулирующих эстрогенов. Чем меньше масса тела к моменту менархе, тем больше в крови концентрация ГСПС. Избыток жировой ткани приводит к накоплению в крови стероидов, в результате чего и количество, и активность циркулирующих в крови эстрогенов снижаются. Аномальное функционирование гипоталамуса приводит к нерегулярным менструальным циклам, гипоменструальному синдрому, ановуляции и вторичной аменорее. Многие исследователи полагают, что ранний возраст менархе является независимым прогностическим фактором нарастания индекса массы тела и других осложнений ожирения.

При изучении менструальной функции у женщин с ожирением репродуктивного возраста установлено нарушение тонической и циклической секреции гонадотропинов, приводящее в 63% наблюдений к ановуляторным кровотечениям с последующим развитием гипоменструального синдрома либо ациклических кровотечений на фоне гиперпластических процессов эндометрия. Ожирение также может приводить к аменорее и бесплодию. Механизмы данного явления неизвестны, хотя отмечено, что для восстановления нормального менструального цикла порой достаточно снижения массы тела на 10—15%.

По мнению большинства исследователей, нарушения менструального цикла при ожирении носят вторичный характер. Установлена прямая зависимость между нарастанием массы тела и тяжестью овариальных нарушений, сопровождающихся ановуляцией, недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла и снижающейся кратностью наступления беременностей.

В последнее время интенсивно изучают роль андройдного типа ожирения в генезе хронической ановуляции при синдроме поликистозных яичников и гиперплазии эндометрия. Выявлены основные метаболические и гормональные нарушения, сопутствующие андройдному ожирению и приводящие к нарушениям в системе репродукции. Это повышение уровня кортизола, тестостерона и андростендиола у женщин, снижение продукции прогестерона и СТГ, а также повышение уровня инсулина и норадреналина.

Известно, что в развитии и прогрессировании ожирения и распределении жировой ткани принимает участие целый ряд гормонов гипоталамо-гипофизарной оси и периферических эндокринных желез. Вовлечение в патогенез ожирения этих гормонов может быть как первичным, так и вторичным.

При ИР инсулин проникает в область гипоталамуса, что приводит к повышенному выбросу кортикотропин-рилизинг-гормона (КТРГ). КТРГ запускает ряд гормональных изменений в гипофизе и на периферии. При этом в гипофизе усиливается секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) и пролактина и снижается продукция соматотропного (СТГ) и тиреотропного (ТТГ) гормонов. Под воздействием повышенной стимуляции АКТГ усиливается продукция кортизола надпо-

чечниками. Помимо этого гиперлептинемия, имеющаяся при МС, также оказывает стимулирующее влияние на секрецию КТРГ. Увеличение продукции КТРГ может приводить к повышению уровня ФСГ в предовуляторный период и снижению секреции ЛГ, что вызывает нарушения менструального цикла и развитие гирсутизма. При снижении массы тела наблюдается нормализация менструальной функции. Таким образом, изменения менструального цикла при ожирении не связаны с первичной патологией яичников. У больных с ожирением также повышается уровень свободных андрогенов и изменяется обмен эстрогенов. Повышение уровня активных эстрогенов может приводить к увеличению частоты развития рака эндометрия, наблюдаемого при ожирении.

По данным В.Н. Серова, у женщин с МС наиболее распространенным вариантом патологии репродуктивной системы (более 40%) является нормогонадотропная недостаточность функции яичников. При этом гормональная недостаточность яичников у женщин с МС сопровождается однонаправленными вариантами нарушений менструального цикла, обусловленными степенью тяжести ожирения, типом распределения жировой ткани и сопутствующими метаболическими осложнениями.

С проблемой ожирения и МС сталкиваются гинекологи и при ведении пациенток перименопаузального возраста.

Установлено, что с увеличением возраста частота развития МС также возрастает. В развитии МС у женщин в перименопаузе важную роль играет нарушение баланса половых гормонов. Исследованиями F. Paul, V.D. Brenner и др. установлено, что после 48 лет скорость метаболизма замедляется на 4—5% каждые последующие 10 лет, что обусловлено не только фактором хронологического возраста, но и гормональными изменениями. Гормональные изменения, обусловленные возрастом, характеризуются дефицитом эстрогенов и прогестерона.

Дефицит эстрогенов определяет:

- прогрессирование ИР;
- снижение уровня соматотропина и активности  $\alpha$ 2-адренорецепторов адипоцитов и вызываемое этим снижение мобилизации жира из депо;
- снижение уровня лептина, подавляющего глюконеогенез в печени, транспорт глюкозы в адипоциты, а также определяющего синтез инсулиновых рецепторов к мышечной ткани, активность симпатической нервной системы и пищевые поведенческие реакции.

Дефицит прогестерона приводит к нарушениям:

- конкурентных взаимоотношений с ГКС в адипоцитах;
- подавлению инсулином эндогенной продукции глюкозы печенью.

Несомненное значение имеет возрастное повышение активности гипоталамуса, в частности системы

АКТГ—кортизол. Развиваясь обычно после 30 лет, оно проявляется снижением чувствительности АКТГ к тормозящим влияниям кортизола, что ведет к незначительному, но постоянному избытку его секреции.

Известно, что у больных с МС наблюдается достоверное увеличение суточной секреции 17-гидроксикортикостероидов (17-НОС) — метаболитов кортизола, которые способны не только уменьшать инсулинообусловленный транспорт глюкозы в клетки, но и тормозить пострецепторную утилизацию глюкозы, подавляя активность вторичных мессенджеров инсулина.

Согласно данным литературы, уровень лептина (гормона, вырабатываемого адипоцитами) находится в прямой зависимости от концентрации эстрогенов в сыворотке крови и обратной — от уровня андрогенов. Обнаружено, что лептин может влиять на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему непосредственно через рецепторы в яичниках. Концентрация лептина повышается при увеличении массы тела независимо от возраста, однако эти изменения более выражены у пациенток в перименопаузе.

Определенное значение при МС у женщин в перименопаузе может иметь дефицит СТГ, являющегося выраженным липолитическим фактором и стимулятором дифференцировки предшественников адипоцитов. Известно, что интегрированная среднесуточная секреция СТГ постепенно уменьшается с возрастом, находясь в обратной зависимости от массы тела и общего количества жира и в прямой — от концентрации эстрогенов и тестостерона.

Таким образом, в период перименопаузы происходит увеличение содержания в периферической крови общего ХС, триглицеридов, ЛПНП, снижение уровней ЛПВП, повышение ИР, снижение секреции инсулина и его элиминации, возникает андроидное распределение жира, ухудшается состояние сосудов, возрастает концентрация фибриногена и фактора VII системы гемостаза, снижается концентрация глобулина, связывающего половые стероиды. Следовательно, у пациенток в перименопаузе усугубляются те метаболические и гормональные нарушения, которые имели место в репродуктивном возрасте у женщин с МС.

### Лечение больных с метаболическим синдромом

Алгоритм лечения пациентов с МС включает мероприятия по снижению массы абдоминально-висцерального жира и коррекцию имеющихся нарушений и/или заболеваний.

Основная концепция терапии больных с МС базируется на представлении о том, что уменьшение ИР и хронической ГИ способно предотвратить манифестацию СД типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний, а при развитии таковых снизить тяжесть их течения. Поскольку висцеральное ожирение является одним из основных патогенетических факторов формирования синдрома ИР, центральное место в комплексном лечении больных должны занимать мероприятия, направ-

ленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира и связанных с ним факторов риска.

Согласно рекомендациям АТР III, начальное снижение массы тела у пациентов с МС должно составлять не менее 10% от исходной. При такой потере массы тела, как правило, происходит снижение уровня АД, улучшение показателей липидного и углеводного обменов. Важно отметить, что положительное клиническое значение имеет не только снижение массы тела как таковой, но и стойкое уменьшение окружности талии (как маркера висцерального ожирения) не менее чем на 4 см, а также длительное удержание достигнутых результатов лечения.

Основу терапии составляет сбалансированное рациональное питание: гипокалорийное в период снижения массы тела и эукалорийное в период поддержания результатов. Основные принципы построения питания для пациентов с МС практически не отличаются от таковых при ожирении. Однако в связи с тем, что абдоминальное ожирение у пациентов с МС часто сочетается с нарушениями липидного и/или углеводного обмена, структура рекомендованного питания должна учитывать данные особенности. Так, при дислипидемии рацион составляют согласно рекомендациям Национальной образовательной программы по профилактике атеросклероза (NCEP), США.

Рекомендуемая диета должна включать не более 25—35% жира от калорийности суточного рациона, в том числе насыщенных жиров менее 7%, полинасыщенных — до 10% и мононасыщенных — менее 20% от общей калорийности, холестерина — менее 200 мг/сут, содержание волокон должно составлять 10—25 г/сут. Такое питание в сочетании со снижением массы тела, как правило, приводит к существенному улучшению показателей липидного обмена. Установлено, что при данных условиях уровень ЛПНП может снизиться на 3—22%, ТГ на 2—44%, а ХС ЛПВП повыситься на 7—27%.

При СД типа 2 целесообразно ограничить прием простых углеводов и наполовину от привычного рациона уменьшить употребление легкоусвояемых углеводов.

Параллельно с диетотерапией должны проводиться мероприятия, направленные на повышение двигательной активности. Рекомендуются физические нагрузки умеренной интенсивности по 30—45 мин не менее 3—5 раз в неделю. Установлено, что наиболее существенное влияние регулярная физическая нагрузка оказывает на уменьшение массы висцерального жира и предупреждение его нарастания.

Если диетические мероприятия и активная физическая нагрузка не принесли желаемых результатов, то назначают медикаментозную терапию такими препаратами, как орлистат (ксеникал — фирма «F. Hoffmann-La Roche Ltd.», Швейцария), сибутрамин (меридиа — фирма «Abbott Laboratories», США).

В последние годы широко обсуждается вопрос о целесообразности применения метформина (сиофор —

фирма «Berlin-Chemie», Германия и глюкофаж — фирма «Nycomed», Германия) для лечения больных с МС без нарушений углеводного обмена. Известно, что метформин улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, снижает продукцию глюкозы печенью через влияние на глюконеогенез, снижает гликогенолиз. Уменьшая периферическую ИР, препарат улучшает утилизацию глюкозы в мышцах, печени, жировой ткани, тормозит всасывание глюкозы в кишечнике. Выявлено благоприятное влияние метформина на показатели липидного спектра крови, систему гемостаза (снижение уровней ингибитора активатора плазминогена-1 и фактора Виллебранда). Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать данный препарат для лечения больных с МС и дислипидемией как с нарушенной гликемией натощак/НТГ, так и без нарушений углеводного обмена.

Из лекарственных препаратов нового класса большие надежды возлагают на возможность применения тиазолидиндионов (глитазонов). Воздействуя на специфические ядерные рецепторы, расположенные в жировой, мышечной ткани, паренхиматозных органах, тиазолидиндионы устраняют ИР и оказывают регулирующее влияние на метаболизм глюкозы и липидов. Применение препаратов этого класса позволяет предупредить развитие практически всех составляющих МС.

Наряду с терапией ожирения у больных с МС обязательно проводится оценка и независимое лечение сопутствующих нарушений, т. к. именно они влияют на прогноз жизни пациента. Поскольку только комплексное воздействие на все факторы риска может привести к снижению развития осложнений при МС, у каждого пациента индивидуально определяется активность лечебных мероприятий и целевые уровни показателей метаболизма и АГ.

Для снижения уровня ХС ЛПНП наиболее эффективно использовать статины и секвестранты жирных кислот. Снижению уровня триглицеридов и повышению ХС ЛПВП способствует назначение фибратов и никотиновой кислоты. На фоне применения статинов уровень ХС ЛПНП снижается более чем на 55%, триглицеридов — на 7—30%, отмечается повышение концентрации ХС ЛПВП — на 5—15%. На фоне приема фибратов снижение уровня ХС ЛПНП менее выражено (на 5—20%). В то же время отмечается более выраженное снижение уровня ТГ — на 20—50%, а содержание ХС ЛПВП возрастает на 10—20%. При назначении гиполипидемической терапии необходимо учитывать противопоказания к применению тех или иных препаратов и их комбинаций, а также возможные побочные эффекты.

Среди больных с МС высокая распространенность повышенной гликемии натощак и НТГ диктуют необходимость проведения мероприятий, направленных на

предупреждение развития СД-2. Установлено, что ежегодно у 5—10% пациентов НТГ трансформируется в СД, а при сочетании гликемии натощак (менее или равной 5 ммоль/л) и НТГ этот процесс охватывает уже 38—65% больных. При этом вероятность перехода НТГ в СД возрастает при избыточной массе тела или ожирении.

Анализ результатов ряда проспективных контролируемых исследований эффективности изменения образа жизни как без медикаментозной терапии, так и на ее фоне (метформин, акарбоза, троглитазон) показал, что эти мероприятия приводят к снижению риска развития СД-2 на 31—58%. При исследовании эффекта длительного приема ксеникала (около 4 лет) в сочетании с изменением образа жизни с целью профилактики СД у больных с МС (нарушенная гликемия натощак — 15%; НТГ — 31%; без нарушений углеводного обмена — 54%) выявлено, что применение данного препарата повышало эффективность всех мероприятий по профилактике СД на 39%.

Таким образом, не вызывает сомнений, что в настоящее время наиболее эффективной стратегией в предупреждении прогрессирования метаболических нарушений является активное изменение образа жизни (питание и физическая активность) как без медикаментозного лечения, так и в сочетании с фармакотерапией.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Ожирение (этиология, патогенез, клинические аспекты): Руководство для врачей.* М.; 2004.
2. Беляков Н.А., Мазуров В.И. (ред.). *Ожирение: Руководство для врачей.* СПб.: СПбМАПО; 2003.
3. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. *Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника).* СПб.: СПбМАПО; 2005.
4. Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Битцадзе В.О. *Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии.* М.: Медицинское информационное агентство; 2006.

#### REFERENCES

1. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. (Eds). *Obesity (etiology, pathogenesis, clinical aspects): A Guide for Physicians.* [Ozhireniye (etiologiya, patogenez, klinicheskiye aspekty): Rukovodstvo dlya vrachey]. Moscow; 2004. (in Russian)
2. Belyakov N.A., Mazurov V.I. (Eds). *Obesity: A Guide for Physicians.* [Ozhireniye: Rukovodstvo dlya vrachey]. St. Petersburg: SPbMAPO; 2003. (in Russian)
3. Belyakov N.A., Seidova G.B., Chubriyeva S.Yu., Glukhov N.V. *Metabolic Syndrome in Women (Pathophysiology and Clinic).* [Metabolicheskiy sindrom u zhenshchin (patofiziologiya i klinika)]. St. Petersburg: SPbMAPO; 2005. (in Russian)
4. Makatsariya A.D., Pshenichnikova E.B., Pshenichnikova T.B., Bitsadze V.O. *Metabolic syndrome and thrombophilia in obstetrics and gynecology.* [Metabolicheskiy sindrom i trombofiliya v akusherstve i ginekologii]. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2006. (in Russian)

Поступила 20.10.2015

Принята к печати 05.12.2016