

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Е. П. ГАНЧАР, М. В. КАЖИНА

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Реферат

Метаболический синдром – актуальная проблема акушерства, в связи с неуклонным ростом числа беременных, страдающих ожирением. В статье рассмотрены основные патогенетические звенья гестационных осложнений в условиях метаболического синдрома у матери: гестоза, тромбофилических осложнений, фетоплацентарной недостаточности, гестационного сахарного диабета, макросомии и др. Определено направление научного поиска: разработка дифференцированной терапии в период подготовки к планируемой беременности.

Ключевые слова: метаболический синдром, беременность, гестоз.

Современное общество развивается в условиях интенсивной технократизации, что сказывается не только на изменении образа жизни человека, но и его биологии. Человек XXI века характеризуется двумя важнейшими составляющими: виртуализацией социальных функций и связанной с последней гиподинамичностью. Подобное изменение образа жизни породило целый ряд так называемых социально индуцированных болезней, связанных с редукцией коммуникативных связей, снижением двигательной активности, изменением пищевого поведения. Считается, что из всего разнообразия продуктов (более 100), которые использовались в рационе человека в начале XX века, сохранилось лишь 20-30 наименований. Изменение режима питания, появление генмодифицированных продуктов, химических сапплементаций и т. д. не могло не сказаться на функционировании всего организма [18]. Сформировались патологические симптомы и целые симптомокомплексы, не укладывающиеся в отдельно взятые известные нозологические формы. Одним из таких патологических состояний является метаболический синдром (МС). Для акушеров-гинекологов МС в последнее десятилетие приобретает все большую актуальность. Это связано с его влиянием на репродуктивное здоровье женщин и значительным вкладом в структуру экстрагенитальной патологии у беременных. По данным ряда авторов экстрагенитальные заболевания являются причиной материнской смертности в 12-20% и в 40% - перинатальной заболеваемости и смертности [7, 8, 22]. Участие терапевта в ведении беременных стало необходимым.

МС представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [2, 5, 9, 11]. На I Международном конгрессе по преддиабету и МС в Берлине в 2005 г. МС

назвали пандемией XXI века [2, 5, 21, 23]. Согласно данным ВОЗ, 1,7 млрд человек на планете имеет избыточный вес. Одним из главных признаков МС является ожирение. Ожирение и сахарный диабет 2-го типа признаны ВОЗ неинфекционными эпидемиями нашего времени в связи с широким распространением среди населения, высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, ранней инвалидизацией и преждевременной смертностью [24]. Актуальность проблемы ожирения и связанного с ним МС заключается еще и в том, что количество лиц, страдающих этими заболеваниями, прогрессивно увеличивается. Этот рост составляет 10% от их предыдущего количества за каждые 10 лет. В экономически развивающихся странах, включая Беларусь и Россию, 30% населения имеют избыточную массу тела [11]. Распространено ожирение и среди беременных женщин 12,3–38% [13, 14].

Впервые в 1922 г. Г. Ф. Ланг обратил внимание на частое сочетание гипертонической болезни, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, ожирения, нарушения липидного и пуринового обмена. В 1948 г. известный клиницист Е. М. Тареев писал: «Представление о гипертонике наиболее часто ассоциируется с ожирелым гиперстеником, с возможным нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза - холестерином, мочевой кислотой...». В 1980 г. немецкие ученые М. Hanefeld и W. Leonhardt предложили термин «метаболический синдром». В 2001 г. руководство АТР III (Adult Treatment Panel III - США) предложило использовать термин МС. Но приоритет в описании данного синдрома принадлежит G. M. Reaven, который в 1988 г. ввел термин «синдром X» в своей лекции в журнале Американской Ассоциации по Диабету. G. M. Reaven представил концепцию синдрома X, объединяющего по механизмам возникновения артериальную гипертонию (АГ), инсулиннезависимый

сахарный диабет (ИНСД), дислипидемию и атеросклероз [2, 5]. В настоящее время абдоминальное ожирение является основным и обязательным критерием МС [21]. Последняя редакция определения критериев МС была представлена в 2005 г. на I Международном конгрессе по преддиабету и МС. Принципиально новой позицией было утверждение абдоминального ожирения как основного критерия диагностики МС, с ужесточением ряда параметров: окружность талии ≥ 80 см; холестерин липопротеинов высокой плотности $\leq 1,29$ ммоль/л (50 мг/ дл); показатель глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/ дл) или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа, повышенное артериальное давление (систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст.) [11, 21].

Взаимосвязь между нарушениями функции репродуктивной системы и ожирением была известна уже давно, так еще Гиппократ отмечал: «И ожирение, и худоба следует осуждать. Матка не в состоянии принять семя и менструирует нерегулярно» [20]. В 1934 г. Stein и Levental указали на связь синдрома поликистозных яичников и ожирения [13, 14]. В 1952 г. Rogers и Mitchell опубликовали данные о том, что 43 % женщин с нарушениями менструального цикла и бесплодием страдают ожирением. В дальнейшем роль ожирения в генезе репродуктивной дисфункции была доказана во многих исследованиях [13, 14, 26, 29, 30]. О тесной взаимосвязи количества жировой ткани и функционирования репродуктивной системы свидетельствует тот факт, что масса тела является критическим фактором, регулирующим половое развитие. У девочек с ожирением наблюдается более раннее наступление первой менструации, имеется риск преждевременного полового созревания. Объем жировой ткани определяет возраст наступления первой менструации. Если происходит чрезмерное уменьшение количества жировой ткани, и возникает дефицит массы тела (в результате физических нагрузок или нарушения режима питания), возможно развитие аменореи [14].

Механизм взаимодействия нарушений жирового обмена и репродуктивной функции не получили однозначной трактовки [4, 6, 13, 14, 25, 29]. Известно, что жировая ткань выполняет не только традиционные физиологические функции, направленные на хранение энергии, регуляцию теплообмена и защиту, но и является своеобразной эндокринной железой, клетки которой – адипоциты, активно секретируют разные гормоны (лептин, резистин, адипонектин и др.), и цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и др.). Одним из основных гормонов жировой ткани является лептин, который играет ключевую роль в гомеостазе энергии. У больных с ожирением отмечается повышение уровня этого гормона, которое не сопровождается развитием ожидаемого эффекта (снижением потребления пищи и увеличением затрат энергии). Нарушение функции лептина и резистина сопряжено со значительным увеличением секреции инсулина поджелудочной железой. При этом снижается биологическое действие инсулина, развивается инсулинорезистентность (ИР), что ведет к развитию сахарно-

го диабета типа 2. Нарушение биосинтеза и секреции лептина способствует репродуктивной дисфункции. Так, избыток лептина может оказывать негативное влияние на выработку гонадотропинов, в результате чего подавляется созревание доминантного фолликула в яичниках, и блокируется овуляция [6, 30].

Со стороны акушеров-гинекологов актуальность проблемы МС рассматривается прежде всего в плане реализации репродуктивной функции [10, 12, 15, 28]. Акушерско-гинекологические проблемы представляются в виде двух направлений:

- 1) планирование беременности,
- 2) вынашивание беременности.

При планировании беременности: ановуляция, бесплодие, сверхраннее невынашивание. При вынашивании беременности: угроза прерывания, фетоплацентарная недостаточность, гестоз, вплоть до тяжелой формы эклампсии, дистоция плечиков при фетальной макросомии, кровотечения в родах и послеродовом периоде, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод, высокая частота оперативных вмешательств и индукции родов.

Гестоз на фоне МС протекает более тяжело, чем «чистая» форма и возникает в более раннем гестационном сроке. По данным литературы частота развития гестозов у женщин с МС достигает 75 % - 80 % [10, 11]. В патогенезе гестоза в условиях МС играет важную роль гиперинсулинемия (ГИ). Центральная нервная система и почки сохраняют чувствительность к инсулину, что в условиях ГИ является фактором активации симпатического отдела вегетативной нервной системы и повышения сосудистого тонуса. В условиях симпатикотонии увеличивается фильтрация глюкозы клубочками, что приводит к усилению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах нефрона. В результате происходит задержка жидкости и электролитов. Прямое действие инсулина в условиях ГИ также способствует уменьшению содержания внутриклеточного калия и повышению уровня кальция и натрия, воздействие катехоламинов значительно возрастает [16].

В последние годы в научной литературе особое внимание уделяется изучению тромбофилических осложнений у беременных на фоне МС [19, 27]. По данным проведенных эпидемиологических исследований, состояния гиперкоагуляции и нарушение фибринолитической активности очень часто сочетаются с гипертриглицеридемией. Важная роль в тромбогенезе принадлежит именно высокому уровню фибриногена, VII фактора свертывания, ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1). При МС имеет место гиперкоагуляция (повышение концентрации фибриногена и активности VII фактора свертывания крови), снижение фибринолитической активности крови, что сопряжено с повышением тромбогенного потенциала. Определенное значение в увеличении концентрации фибриногена в крови при МС придается влиянию повышенного количества интерлейкина-6, выделяемого активированными моноцитами и гладкомышечными клетками. Способствующим тромбообразованию фактором является усиление реакции высвобождения из активи-

рованных тромбоцитов тромбоксана A_2 и тромбоцитарного фактора роста, влияющих как на состояние сосудистой стенки, так и на гемокоагуляцию. Исследователи считают, что гиперинсулинемия, способствуя отложению жира, обуславливает усиление синтеза в жировой ткани PAI-1, тем самым снижая фибринолиз и способствуя клеточной агрегации. В контексте повышенного тромбогенного риска PAI-1 обладает, по меньшей мере, двойным эффектом. С одной стороны, нарушается активация плазминогена, и тем самым риск тромбозмобилических осложнений также повышается. С другой стороны, PAI-1 ингибирует апоптоз, а как известно, апоптозные клетки представляют фосфолипидные матрицы, необходимые для формирования протромбиназного комплекса и, следовательно, образования тромбина [10, 15, 19].

Доказано, что в условиях МС повышен провоспалительный статус [10]. Происходит гиперпродукция специфических и неспецифических медиаторов воспаления: комплемента, лейкотриенов, простагландинов, простаглицлина, цитокинов (ФНО, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8), гистамина, фактора активации тромбоцитов, токсических метаболитов кислорода и других свободных радикалов, кинин-калликреиновой системы, что дополнительно приводит к активации системы гемостаза. Выявлена прямая зависимость между повышением атерогенного потенциала крови у беременных и агрегационной активностью тромбоцитов [10, 15]. Это является одним из важнейших механизмов, лежащих в основе активации тромбоцитарного звена системы гемостаза и развития хронической формы синдрома внутрисосудистого свертывания, который служит причиной нарушения маточно-плацентарного кровотока, обуславливая тем самым гипоксию плода при МС у матери [11].

В условиях вазоспазма, повышения вязкости и образования микротромбов нарушается микроциркуляция в сосудах плаценты, почек, печени, головного мозга, развивается хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Данные патофизиологические реакции приводят к прогрессированию симптомов плацентарной недостаточности, гестоза, задержке внутриутробного развития плода; способствуют ишемическим повреждениям жизненно важных органов матери, развитию тромбозов и антенатальной гибели плода. С повышением числа клинико-лабораторных проявлений МС увеличивается частота данных осложнений [16].

МС являются фактором риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД). Частота развития данного осложнения на фоне МС составляет 1-14% [1, 3, 17]. Срок беременности не влияет на прогрессирование диабета, однако нарушения углеводного обмена возникают чаще на 24-28 неделях беременности, так как в этот период активно функционирует плацента, продуцирующая ряд контринсулярных гормонов и, прежде всего плацентарный лактоген. Однако недиагностированная или нелеченная гипергликемия во II или III триместрах беременности может привести к осложнениям в развитии плода [17]. Наиболее часто встреча-

ется макросомия. Инсулин матери через плаценту не проникает, он разрушается в ней ферментом инсулиナーзой. Поэтому в условиях хронической гипергликемии поджелудочная железа плода начинает вырабатывать избыточное количество собственного инсулина. Избыток углеводов под воздействием инсулина плода преобразуется в жир. Сочетание гипергликемии матери и избыточной продукции инсулина у плода приводит к его макросомии. Увеличиваются печень, сердце, поджелудочная железа, происходит избыточное отложение подкожного жира и возникает диспропорция частей тела - диабетическая фетопатия [1, 3].

Роды крупным плодом встречается у каждой третьей беременной с МС [12, 16]. Кроме гипергликемии макросомия в условиях МС развивается вследствие гипертриглицеридемии. При изучении динамики обмена углеводов и липидов в системе мать-плод-новорожденный при ожирении у матери выявлено, что в крови у таких беременных увеличивается концентрация метаболитов глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, а также отмечается гиперпротеинемия [3]. У новорожденных наблюдается нарушение углеводного обмена, которое тем более выражено, чем выше степень ожирения у матери. Кроме того, у новорожденных обнаруживается увеличение содержания всех липидных фракций, холестерина в липопротеинах, выраженность которых также зависит от степени ожирения. Основными особенностями метаболических нарушений у новорожденных является увеличение уровня триглицерола, общего холестерина и снижение содержания холестерина в липопротеинах высокой плотности [3].

По данным ряда авторов, у пациенток с МС чаще наблюдается невынашивание беременности [11]. У женщин с ожирением и СПКЯ частота невынашивания беременности достигает 40–50%. [13, 14]. Это обусловлено наличием недостаточности лютеиновой фазы, яичниковой гиперандрогении, гиперинсулинемии [14]. Частота самопроизвольных выкидышей до рождения первого ребенка у женщин с ожирением составляет 25–37% [13].

МСотягощает не только беременность, но и роды. Частым осложнением в родах является несвоевременное излитие околоплодных вод, частота которого варьирует от 20 до 47%, что превышает таковую у здоровых беременных в 1,5–2 раза [12, 16]. МС оказывает негативное влияние на длительность родов, у 10–15% женщин в процессе родов развивается слабость родовой деятельности. Доля аномалий родовой деятельности при МС в 2–2,5 раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела [12]. Высокая частота осложнений родового акта при МС ведет к увеличению родовспомогающих пособий, частота оперативного родоразрешения возрастает в 2–4 раза. При МС увеличивается частота как плановых кесаревых сечений, так и экстренных, которые чаще производят в связи с отсутствием эффекта от родовозбуждения, стимуляции родовой деятельности или при острой гипоксии плода [16].

МС является фактором риска акушерских кровотечений в связи с наличием нарушений гемостаза у данного контингента женщин. Общеизвестно, что частота

кровотечений при кесаревом сечении в 4 раза выше, чем при самопроизвольных родах. По данным литературы [12], число абдоминальных родоразрешений у рожениц с МС составляет до 30% - еще один фактор высокого риска акушерских кровотечений. Наиболее частые показания к оперативному родоразрешению: клинически узкий таз, гестоз тяжелой степени, хроническая прогрессирующая гипоксия плода [16].

Для женщин с МС характерно частое возникновение осложнений в послеродовом периоде. Это связано с высокой частотой как оперативных вмешательств (рассечений промежности, часто связанных с крупным плодом, ревизии полости матки, производимых в связи с кровотечениями), так и оперативного родоразрешения. В структуре послеродовых заболеваний преобладают инфекционные и тромботические осложнения [10, 12, 15].

Вышеперечисленные осложнения в условиях МС влекут за собой не только медицинские, но и экономические проблемы, связанные с высокой частотой госпитализаций данного контингента женщин, высокой стоимостью медикаментозной терапии, оперативного родоразрешения.

Таким образом, беременные с МС изначально формируют группу риска по невынашиванию, гестозу, развитию ГСД, макросомии плода, аномалиям родовой деятельности. Это диктует необходимость назначения дифференцированной специфической терапии в период подготовки к планируемой беременности пациенток с МС, направленной на коррекцию метаболических нарушений, что позволит не только пролонгировать беременность, но и предотвратить развитие осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоцерковцева, Л.Д. Состояние углеводного и жирового обмена и риск перинатально патологии у беременных с ожирением / Л.Д. Белоцерковцева, Т.М. Васечко, Е.Н. Ерченко // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т.15, №2. – С.5.
2. Бутрова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Русский медицинский журнал. - 2001. - №2. – С. 56-60.
3. Горохова, Л.Г. Динамика обмена углеводов и липидов в системе мать-плод-новорожденный при ожирении у женщин: автореф. ... дис. канд. биол. наук / Л.Г. Горохова. – Иркутск. – 1995. - 19 с.
4. Геворкян, М.А. Метаболический синдром с позиций гинеколога / М.А.Геворкян // Лечащий врач. – 2007. – №3. – С. 79-83.
5. Диденко, В.А. Метаболический синдром X: История вопроса и этиопатогенез / В.А.Диденко // Лабораторная медицина. - 1999. - №2. - С. 49-57.
6. Дубоссарская, З.М. Метаболический синдром и гинекологические заболевания / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. - №2. – С. 28-38.
7. Захарова, Н.И. Материнская смертность в регионе с высокой рождаемостью / Н.И. Захарова // Акушерство и гинекология. – 1998. - №2. – С.21-24.
8. Медведь, В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных / В.И. Медведь. – Киев: Авиценна, 2002. – 167 с.
9. Мельниченко, Г.А. Ожирение и инсулинорезистентность – факторы риска и составляющая часть МС / Г.А. Мельниченко, Е.Н. Пышкина // Терапевтический архив. – 2001. –Т.73, №12. – С.5-12.
10. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, Т.Б. Бицадзе. – Москва. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. - 480 с.
11. Михалевич, С.И. Метаболический синдром в акушерстве / С.И. Михалевич, А.В. Ещенко, Н.Л. Андреева // Искусство медицины. – 2011. - №1. – С.157-166.
12. Особенности течения беременности родов и раннего неонатального периода у женщин с метаболическим синдромом / Н.В. Стрижова, И.К. Сиракянц, А.В. Саркисова, А.С. Гавриленко, С.А. Хлынова // Акушерство и гинекология. – 2004. - №6. – С.22-24.
13. Подзолкова, В.Н. Ожирение и репродуктивная функция женщины: учеб.пособие / В.Н. Подзолкова. - Москва: РГМУ, 2006. – 30 с.
14. Прилепская, В.Н. Проблема ожирения и здоровье женщины / В.Н. Прилепская // Гинекология. - 2005. - №4. - С.3-6.
15. Пшеничникова, Е.Б. Метаболический синдром и тромбофилия: состояния высокого риска у беременных / Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, А.Д. Макацария // Русский Медицинский Журнал. – 2006. – специальный выпуск. – С.53-60.
16. Савельева, И.В. Беременность и метаболический синдром: состояние проблемы / И.В. Савельева // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2010. - №2. - С. 28-31.
17. Федорова, М.В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М.В. Федорова, В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин. – Москва: Медицина, 2001. – 288 с.
18. Фоули, Р. Еще один неповторимый вид. Экологические аспекты эволюции человека / Р. Фоули. – Москва: Мир, 1999. – 368 с.
19. Чазова, Е.И. Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска / Е.И. Чазова, В.Б.Мычка, К.М. Мамырбаева // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 6. – С. 74–80.
20. Чернуха, Е.А. Ведение беременности и родов у женщин с ожирением / Е.А. Чернуха, Г.Г. Чернуха // Акушерство и гинекология. – 1992. - №1. – С.68-73.
21. Чубриева, С.Ю. Диагностические критерии метаболического синдрома у женщин / С.Ю. Чубриева // Эфферентная терапия. – 2007. – Т.13, №1. – С.63-69.
22. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. – Москва: Триада-Х, 1999. – 815 с.
23. Шляхто, Е.В. Метаболический синдром: прошлое, настоящее и будущее / Е.В. Шляхто, Е.И. Баранова, О.Д. Беляева // Эфферентная терапия. – 2007. – Т.13, №1. – С.74-75.
24. Bonora, E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease / E. Bonora // Arm Med. – 2006. – Vol.38, №1. – P.64-80.
25. Eckel Robert, H. Obesity: mechanisms and clinical management / H. Eckel Robert // Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. – 2003. – P. 378-398.

METABOLIC SYNDROME AND PREGNANCY**E.P. GANCHAR, M. V. KAZHINA**

Educational institution «Grodno State Medical University»

Abstract

Metabolic syndrome is an acute problem of obstetrics taking into account the constant increase of the number of pregnant women with obesity. In the article are considered the main pathogenetic elements of gestation complications on the background of metabolic syndrome of mother: gestosis, thrombophilic complications, feto-placental insufficiency, gestation diabetes mellitus, macrosomia, etc. The direction of scientific research was determined: the development of differentiated therapy during the period of preparation for pregnancy.

Key words: metabolic syndrome, pregnancy, gestosis.