

УДК 618. 56:616-008.9:616-053.31

© Колектив авторів, 2012.

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ В АКУШЕРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ**О. А. Диндар, В. О. Бенюк, П. О. Лихолай, А. О. Семенюк***Кафедра акушерства і гінекології №3 (зав. – професор В. О. Бенюк), Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ.***METHABOLIC SYNDROM IN OBSTETRIC PRACTICE****O. A. Dyndar, V. O. Benuyk, P. O. Lycholay, A. O. Semenyuk****SUMMARY**

The history of metabolic syndrome studying is described in this article. Frequency of its appearance and number of components is discovered. We studied out the changes in biochemical blood rate among pregnant depending on obesity level.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ**Е. А. Дындарь, В. А. Бенюк, П. А. Лихолай, А. А. Семенюк****РЕЗЮМЕ**

В статье описана история изучения метаболического синдрома, а также выявлена частота проявлений, число компонентов его и изменения биохимических показателей крови у беременных женщин в зависимости от степени ожирения.

Ключові слова: метаболічний синдром, вагітність, ожиріння.

Гіпотеза про існування метаболічного синдрому була висунута в 1967 році групою дослідників з Падуї, що звернули увагу на часту асоціацію цукрового діабету з гіперліпідемією і помірним ожирінням (P. Avogaro et al., 1967, Н. В. Перова із співавт., 2001) [4, 6].

В 1988 році G. Reaven висунув припущення про те, що інсулінорезистентність і гіперінсулінемія є вирішальною ланкою в патогенезі таких розповсюджених захворювань, як інсуліннезалежний цукровий діабет, ішемічна хвороба серця й артеріальна гіпертензія. Автор запропонував термін «синдром Х» для позначення факторів, які звичайно мають тенденцію до акумуляції в того самого індивідуума. Цьому передували цілий ряд досліджень, які призвели до народження поняття метаболічного синдрому. G. Reaven описав наступні його компоненти (А. А. Чиркин, співавт., 2002): 1) інсулінорезистентність з компенсаторною гіперінсулінемією, з подальшим порушенням толерантності до глюкози і маніфестацією цукрового діабету; 2) дисліпопротеїнемія – підвищення рівня тригліцеридів і ліпопротеїдів дуже низької щільності, зниження концентрації ліпопротеїдів високої щільності в крові; 3) артеріальна гіпертензія; 4) ожиріння за центральним (андроїдним) типом, переважно в ділянці живота [5, 12].

Подальше вивчення проблеми показало, що прогресування інсулінорезистентності спричиняє множинні метаболічні порушення – «кластер» порушень або метаболічне павутиння (R. A. De Fronzo, 1992). Серед його компонентів виділяють: 5) ліпопротеїди низької щільності з дрібнішими й щільнішими високоате-

рогенними частками; 6) підвищення концентрації сечової кислоти в крові; 7) підвищення концентрації прокоагулянтних факторів крові: інгібітору активатора плазминогена 1 типу і фібриногену [8].

Сполучення трьох із цих обов'язкових факторів свідчить про наявність глибоких метаболічних порушень. Важливу роль у маніфестації комплексу симптомів метаболічного синдрому відіграють генетичні та середовищні (дієта, споживання алкоголю, спосіб життя) фактори. Серед цих факторів у першу чергу варто виділити формування ожиріння – особливо андрогенного, що може виступати в ролі фактора, ініціюючого прояви компонентів метаболічного синдрому.

Спочатку Reaven (1988) не включав ожиріння в класичне сполучення симптомів синдрому Х [12]. Однак N. Kaplan (1989) виділив абдомінальне ожиріння як найважливіший етіологічний фактор формування інсулінорезистентності. Об'єднавши його з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом і гіпертригліцеридемією, автор ввів поняття «смертельний квартет». Підставою для цього послужили результати популяційних і клінічних досліджень, які показали тісний взаємозв'язок між абдомінальним типом ожиріння й компонентами метаболічного синдрому: активний ліполіз у жировій тканині сальника, що характерний для абдомінального типу ожиріння, приводить до надлишкового надходження вільних жирних кислот у кров і через воротну вену в печінку [10]. Можливо, це і є пусковим механізмом розвитку метаболічних порушень, які пов'язані із

інсулінорезистентністю (М. Н. Мамедов, 1998; F. Саго, 1991) [3, 13].

Інсулінорезистентність – це порушення механізму біологічної дії інсуліну, що супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами. Головним чином – кістяковою мускулатурою. При цьому порушується, більшою мірою, неокислювальний шлях споживання глюкози – синтез глікогену. Розвитку інсулінорезистентності сприяють як генетичні (дефект інсулінових рецепторів або пострецепторний дефект), так і зовнішні фактори. Серед них, в першу чергу, варто виділити формування ожиріння (особливо андрогенного) і зниження об'ємного току крові в капілярах кістякової мускулатури в результаті їх вазоконстрикції, що збільшує шлях дифузії глюкози до клітин (L. Lind et al., 1993) [11].

При наявності інсулінорезистентності В-клітини підшлункової залози збільшують синтез і секрецію інсуліну щоб компенсувати порушення чутливості до нього й зберегти нормальну толерантність до глюкози. Оскільки інсулін є гормоном, що регулює ряд механізмів трансмембранного іонного транспорту, збільшення його концентрації призводить до підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів натрію і калію, в гладеньком'язових клітинах артерійол супроводжується підвищенням чутливості до пресорного впливу норадреналіна й ангіотензіна. В результаті хронічна гіперінсулінемія веде до розвитку артеріальної гіпертензії (N.M. Kaplan, 1989; Ю.В. Зимін, 1998, J.R. Sowers et al., 1993) [2, 9, 10].

Інсулін регулює швидкість синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності печінкою. При підвищенні його концентрації відбувається ріст синтезу даних ліпопротеїдів. Елімінація ліпопротеїдів дуже низької щільності регулюється ферментом ліпопротеїдліпазою, активність якої так само перебуває під контролем інсуліну. При наявності інсулінорезистентності даний фермент, як і інші тканини, виявляється резистентним до впливу інсуліну. Тому елімінація ліпопротеїдів дуже низької щільності уповільнюється. Ріст синтезу й уповільнення елімінації приводять до підвищення концентрації ліпопротеїдів дуже низької щільності (тригліцеридів) у плазмі крові. Зниження активності ліпопротеїдліпази супроводжується зниженням вмісту ліпопротеїдів високої щільності тому, що вони утворюються в організмі в процесі гідролізу ліпопротеїдів дуже низької щільності. Більше того, гіперінсулінемія безпосередньо сприяє катаболізму ліпопротеїдів високої щільності. Таким чином, розвиток інсулінорезистентності й гіперінсулінемії супроводжується розвитком дисліпідемії, що характеризується підвищенням концентрації ліпопротеїдів дуже низької щільності і зниженням концентрації ліпопротеїдів високої щільності у плазмі крові. Дана дисліпідемія є атерогенною (Ю.В. Зимін, 1998) [2].

Питанню ожиріння присвячені багато досліджень. Це визвано констатацією підвищеної смертності осіб

з надлишковою масою тіла, частота якої залежить від ступеня ожиріння й розподілу жирів в організмі (J.F. Саго, 1991; G.A. Bray, 1989) [7, 13]. При абдомінальному ожирінні через воротну вену надходить надлишкова кількість вільних жирних кислот. У результаті печінка піддається потужному впливу вільних жирних кислот, що веде до метаболічних порушень: надлишкової продукції печінкою ліпопротеїдів дуже низької щільності, збагачених тригліцеридами. Це, у свою чергу, веде до гіпертригліцеридемії. Крім того, надходження й окислювання вільних жирних кислот у печінці індукує підвищену продукцію глюкози, приводячи до гіперглікемії. У той же час надлишковий викид вільних жирних кислот у кровоток спричиняє розвиток інсулінорезистентності в кістякових м'язах.

Підіймаючи питання зв'язку основної причини порушень вуглеводного й ліпідного обміну при інсулінорезистентності слід зазначити, що саме втрата тканинами чутливості до інсуліну відповідальна за порушення в системі ліпопротеїдів, і, в першу чергу, за гіпертригліцеридемію (Е. Жаров, 1993) [1].

Таким чином, метаболічний синдром – це комплекс динамічних порушень, який маючи в основі інсулінорезистентність і ожиріння, може викликати інші метаболічні зсуви, негативно впливаючи на гестаційні процеси. Вивчення особливостей патогенезу, клінічних проявів та діагностики метаболічного синдрому і асоційованих з ним захворювань із застосуванням сучасних методів є важливим аспектом, що визначає прогноз і профілактику ускладнень у вагітних жінок.

Мета дослідження – виявити частоту проявів метаболічного синдрому, число його компонентів і зміни біохімічних показників крові у вагітних жінок в залежності від ступеня ожиріння.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебувало 120 вагітних жінок з метаболічним синдромом, що надійшли у відділення патології вагітних з різними ускладненнями (основна група спостереження) та 45 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група).

Усі жінки основної групи, що знаходились під спостереженням, обстежені з метою виявлення в них компонентів метаболічного синдрому. Аналіз даних проводився залежно від ступеня ожиріння, як визначального компоненту метаболічного синдрому. І підгрупу склали 49 (40,8%) вагітних з першим ступенем ожиріння, II – 41 (34,2%) вагітна з другим ступенем ожиріння, а III підгрупу – 30 (25,0%) вагітних з третім ступенем ожиріння.

Оцінка ступеня надлишкової маси тіла або ожиріння проводилася з розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) (Кетле, 1869).

Критерії компонентів метаболічного синдрому в умовах стаціонару:

Ожиріння – ІМТ >30 кг/м².

Артеріальна гіпертензія – систолічний артеріальний тиск (САТ) >140 мм рт.ст. і /або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) >90 мм рт.ст.

Гіпердисліпідемія – рівень у сироватці крові: тригліцериди – більше 2 ммоль/л; загальний холестерин – більше 5,17 ммоль/л; ліпопротеїди низької щільності – більше 4,0 ммоль/л; ліпопротеїди високої щільності – нижче 1 ммоль/л.

Інсулінорезистентність – показник індексу Саго (1991) <0,33.

Критерії виключення – ендокринний генез ожиріння (консультація й обстеження ендокринологом), хронічна серцева недостатність, цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, використання препаратів, що впливають на вуглеводний і жировий обмін.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено порівняльний аналіз показників, які характеризують метаболічні порушення у вагітних з ожирінням і жінок контрольної групи, показав, що величини всіх досліджуваних показників I, II та III груп спостереження відрізняються від показників жінок контрольної групи (таблиця 1). Так, рівень систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) у жінок з ожирінням I, II та III ступеня був достовірно вищим ($p < 0,001$), ніж у жінок контрольної групи. Величина показників артеріального тиску корелювала зі ступенем ожиріння і була максимально високою у вагітних з III групи спостереження. Важливим є такий показник ІРІ (імунореактивний інсулін). За допомогою цього тесту визначається не резистентність тканин до інсуліну, а наявність і ступінь виразності гіперінсулінемії. З наведених вище даних можна вважати, що саме гіперінсулінемія є центральною ланкою патогенезу метаболічного синдрому. Наявність резистентності до інсуліну за допомогою «клемп»-тесту,

що є «золотим стандартом» виміру чутливості тканин до інсуліну, вдається виявити приблизно в 25,0% практично здорових людей, так як з погляду клінічної діагностики виявлення гіперінсулінемії є більш важливим, ніж, власне, інсулінорезистентність (G.M. Reaven, 1988) [12].

Необхідно відзначити, що у вагітних з III ступенем ожиріння показник імунореактивного інсуліну в 2 рази перевищує такий у контрольній групі, і статистично вірогідно вищий ($p < 0,05$), ніж у I та II групах спостереження. При цьому індекс Саго, що є найбільш достовірним критерієм наявності інсулінорезистентності становить у групі жінок з ожирінням II ступеня $0,33 \pm 0,01$, а III ступеня – $0,29 \pm 0,01$. Це є обов'язковим показником до включення вагітних цих груп до хворих на метаболічний синдром. Індекс Саго майже в 2 рази був нижчим у вагітних з III ступенем ожиріння порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$).

Як видно з наведених у таблиці даних, показники загального холестерину та тригліцеридів підвищені в усіх жінок основної групи спостереження. Зростання цих показників прямо пропорційно ступеню ожиріння. У жінок з ожирінням III ступеня показник загального холестерину був в 1,6 рази вищим, ніж у контрольній групі, а тригліцериди перевищували значення показника вагітних групи контролю в 2,5 рази. Дані порушення можуть бути обумовлені гіподинамією, гіперкалорійним харчуванням, підвищенням активності симпатичної нервової системи (часті стреси) – усім, що поєднують у літературі під назвою «західний спосіб життя» (L. Lind et al., 1993) [11].

Варто зазначити, що у вагітних з метаболічним синдромом встановили статистично достовірне ($p < 0,01$) підвищення ліпопротеїдів низької щільності, особливо у жінок з III ступенем ожиріння. Так, цей показник перевищив значення показника контрольної групи в 2,3 рази.

Таблиця 1

Компоненти метаболічного синдрому

Показники	Контрольна група, n=45	1-а група, n=49	2-а група, n=41	3-я група, n=30
САТ, мм рт. ст.	122,80±1,80	142,14±0,68	145,12±1,07	150,17±1,60**** ###
ДАТ, мм рт. ст.	81,20±0,78	91,33±0,56	93,17±0,57	95,5±0,81 ###
Індекс Кетле, кг/м ² (ІМТ)	24,74±0,41	31,56±0,02	36,06±0,16****	41,02±0,18 ###
Глюкоза, ммоль/л	3,90±0,10	4,19±0,07*	4,44±0,64****	4,76±0,10 ###
ІРІ, мкОд/мл	8,90±0,38	11,68±0,38*	14,48±0,64*	16,79±0,76 ###
ЗХ, ммоль/л	4,30±0,12	5,94±0,17***	6,42±0,20	6,72±0,19 ###
ТГ, ммоль/л	1,29±0,01	2,65±0,10**	2,94±0,12	3,25±0,19 ###

Продовження таблиці 1

Показники	Контрольна група, n=45	1-а група, n=49	2-а група, n=41	3-я група, n=30
ЛПНЩ, ммоль/л	2,69±0,45	4,67±0,58*	5,19±0,60	6,21±0,78 ###
ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,07	1,31±0,04	1,30±0,04	1,29±0,07
Індекс Саго	0,46±0,03	0,37±0,01	0,33±0,01	0,29±0,01 ###
Вік	25,92±1,01	26,20±0,72	27,40±0,86	29,00±1,09

Примітка: вірогідність в порівнянні з контрольною групою: * – $p < 0,05$; **** – $p < 0,001$; вірогідність в порівнянні з I групою спостереження: # – $p < 0,05$; ### – $p < 0,001$.

Слід відзначити, що інсулінорезистентність була виявлена у 9 (18,4%) вагітних з ожирінням I ступеня, у 12 (29,3%) – з ожирінням II-го ступеня й у 21 (70,0%) жінки з ожирінням III ступеня. При аналізі встановили наступні сполучення ожиріння з артеріальною гіпертензією: у 6,7% жінок з I-м ступенем ожиріння, у 7,3% жінок – з ожирінням II ступеня, і в групі жінок з ожирінням III ступеня частота цього сполучення склала 18,4%. Частота поєднання трьох компонентів – ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії в I групі склала 29,0%, в II групі – 38,8%, і 39,0% – у III групі спостереження. Поєднання чотирьох компонентів – ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії й інсулінорезистентності діагностовано в 18,4% жінок I групи, 48,8% – II групи й у 70,0% жінок III групи.

Проведене дослідження дозволило встановити, що метаболічний синдром виявлений у 42 жінок (85,7%) з I ступенем ожиріння, у 35 (95,1%) – з II ступенем ожиріння і в групі з III ступенем ожиріння – в 30 (100,0%) жінок, тобто простежується пряма залежність частоти метаболічного синдрому від ступеня ожиріння.

ВИСНОВКИ

1. Таким чином, проведений кореляційний аналіз виявив достовірно позитивний зв'язок між ступенем ожиріння і рівнями глюкози, імунореактивного інсуліну, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, загального холестерину, артеріального тиску і негативний кореляційний зв'язок між ступенем ожиріння і рівнем ліпопротеїдів високої щільності.

2. Підтверджено, що ожиріння є найважливішим механізмом або каталізатором, що запускає розвиток інсулінорезистентності і, поєднуючись із атерогенною дисліпідемією й артеріальною гіпертонією, зумовлює ризик розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Жаров Е. Изменения в системе гомеостаза у больных ИБС / Жаров Е. // Материалы юбилейной конференции. – Москва, 1993. – С. 23–26.
2. Зимин Ю. В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома

инсулинорезистентности или метаболического синдрома X / Ю. В. Зимин // Кардиология. – 1998. – № 6. – С. 71–81.

3. Мамедов М. Н. Метаболический синдром: понятие диагностика и пути профилактической коррекции / М. Н. Мамедов // Южно-Российский медицинский журнал. – 1998. – № 3. – С. 33–42.

4. Перова Н. В. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направленные коррекции / Н. В. Перова, В. А. Метельская; Р. Г. Оганов // Кардиология. – 2001. – № 3. – С. 4–8.

5. Чиркин А. А. Пути оптимизации выявления и наблюдения больных с признаками метаболического синдрома / А. А. Чиркин, С. А. Голубев // Медицинские новости. – 2002. – № 10. – С. 23–29.

6. Avogaro P. Association of hiperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity / P. Avogaro, G. Crepaldi, A. Tien-go // Acts Daibetal Lat. – 1967. – Vol. 4. – P. 572–590.

7. Bray G. A. Obesity. Pathogenesis. Part I / G. A. Bray // West J. Med. – 1988. – Vol. 194. – № 4. – P. 429–441.

8. De Fronzo R. A. Insulin resistance, hyperinsulinemia and coronary artery disease: a complex metabolic web / R. A. De Fronzo // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1992. – Vol. 20. – P. 1–16.

9. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contributing factors in pathogenesis of hypertension and atherosclerosis / J. R. Sowers, P. R. Standley, J. L. Ram [et al.] // Am. J. Hypertens. – 1993. – Vol. 6. – P. S260–S270.

10. Kaplan N. M. Dae metabolic syndrome / N. M. Kaplan, W. Leonhardt // Dutch Ges Wes. – 1989. – № 36. – P. 545–551.

11. Lind L. Decreased peripheral blood flow in the pathogenesis of the metabolic syndrome comprising hypertension, hiperlipidemia, and hyperinsulinemia / L. Lind, H. Lithell // Am. Heart J. – 1993. – Vol. 125. – P. 1494–1497.

12. Reaven G. M. Role of insulinemia and Insulin Resistance in human disease / G. M. Reaven // Diabetes. – 1988. – Vol. 37 (12). – P. 1595–1607.

13. Caro J. F. Insulin resistance in obese and non-obese men / J. F. Caro // J. Clin. Endocrinol. and Metab. – 1991. – Vol. 73. – P. 691–695.