

МОНОГРАФИЯ
ВЫБОР БЕЗОПАСНОГО МЕТОДА КОНТРАЦЕПЦИИ ДЛЯ ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ

Г.С. Бабаджанова, Г.У. Султанмуратова, Н.Д. Муратова, З.А. Дусчанова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
УРГЕНЧСКИЙ ФИЛИАЛ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор Ургенчского филиала
ТМА по науке и инновациям**

_____ **Р.Х. Каримов**

« ____ » _____ **2024 г.**

Протокол № _____

**ВЫБОР БЕЗОПАСНОГО МЕТОДА КОНТРАЦЕПЦИИ ДЛЯ ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ**

(монография)

Ургенч - 2024

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи, достигнутые в гинекологии в мире за последние десятилетия, вопросы диагностики, изучения факторов риска развития метаболического синдрома, подбора средств контрацепции у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела остаются чрезвычайно актуальными. В последние годы метаболический синдром стал чаще встречаться у женщин репродуктивного возраста. Метаболический синдром (МС) в настоящее время имеет особое значение для здоровья женщин репродуктивного возраста, так как является серьезным фактором риска нарушений менструального цикла, бесплодия, перинатальной патологии, недоброкачественных новообразований. Но даже если репродуктивная функция не нарушена, МС является серьезным препятствием в выборе метода контрацепции при планировании семьи, предупреждении нежелательной беременности и предупреждении аборт и их осложнений. Это совокупность обменных, гормональных и клинических нарушений, являющихся основной причиной развития хронических неинфекционных заболеваний. Эксперты ВОЗ следующим образом оценили ситуацию: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой и для развивающихся стран». Примерно 20% жителей стран Азиатско-Тихоокеанского региона, где проживает 50% популяции всего мира, страдают МС. Другими словами, на сегодняшний день больше 1 млрд человек во всём мире имеют МС, и данная патология имеет тенденцию к росту. Ускоренный рост развития МС в популяции является следствием урбанизации, избыточного питания и развития ожирения, а также малоподвижным образом жизни.

По результатам исследования INTERHEART, МС в среднем имеют 26% взрослого населения планеты. В развитых странах после 30 лет распространённость метаболического синдрома по данным разных учёных составляет 10-20%. Высока его распространённость среди больных

ожирением – 49%; среди лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе частота МС составляет 50%, а при сахарном диабете – 80%. Согласно статистике ВОЗ, 1,7 млрд человек на планете имеет избыточный вес, а к 2025 г. в мире количество людей с ожирением станет 300 млн человек. При этом на долю женщин фертильного возраста приходится около 25%.

В нашей стране реализуются определенные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, включая диагностику, лечение и профилактику различных женских заболеваний. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...» определяются в поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень. Исходя из этих задач, особенно важно провести ряд научных исследований по оптимизации подбора методов контрацепции у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом. Согласно результатам первого в стране масштабного национального исследования «Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний (НИЗ)», более половины населения Узбекистана (50,1%) имеет избыточный вес, а 28% страдают от ожирения. Было также обнаружено, что «... в Узбекистане 40,7 % небеременных женщин в возрасте 15–49 лет имеют избыточный вес или страдают ожирением, и чем старше женщина, тем больше она склонна к избыточному весу. Данный феномен представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения...» (<https://www.unicef.org/uzbekistan>).

Данная публикация в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан»,

Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», № ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «Повышение качества оказания медицинских услуг женщинам репродуктивного возраста, по дальнейшему расширению объема оказываемой помощи беременным женщинам и детям», № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сфере здравоохранения», а также иных нормативно-правовых актах, связанных с данной деятельностью.

Несмотря на многочисленные научные исследования и достижения науки и техники, вопросы контрацепции у женщин с метаболическим синдромом до сих пор остаются одной из неизученных проблем современной медицины. Женщины с ожирением, особенно с сопутствующими заболеваниями, подвержены значительно более высокому риску осложнений, связанных с беременностью, поэтому планирование беременности и оптимизация веса до беременности особенно важны (Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, 2019). Кроме того, анализ состояния репродуктивного здоровья пациенток с ожирением, показал, что для данного контингента характерна высокая частота осложнений после аборта, рак яичников и молочной железы, невынашивание беременности (гипотрофия плода, преэклампсия и др.), а также осложнения в родах и послеродовом периоде. В связи с этим данные пациентки нуждаются в тщательном подборе методов контрацепции с учетом возможных показаний и противопоказаний. «Дроспиренон содержащие гормональные контрацептивы, могут быть лучшим и более безопасным методом контрацепции с меньшим сердечно-сосудистым риском. Поскольку цель этого исследования ограничена оцениваемыми параметрами, существует большая необходимость в расширении наших знаний о КОК, содержащих дроспиренон, исследованиями, в которых анализируются различные виды других составов КОК, чтобы прийти к какому-либо заключению о реальной пользе этого КОК

на патофизиологию сосудов», - пишут в своей работе Oluwaseun A. и соавт., 2019.

Подбор контрацептивных средств у пациенток с избыточной массой тела/ожирением – вопрос сложный и требует индивидуального подхода с оценкой польза/риск для каждого конкретного метода коррекции фертильности (Андреева Е.Н. и соавт., 2020). Наиболее оптимальным у пациенток с ожирением является выбор метаболически инертного препарата, который не оказывает потенциального влияния на углеводный и липидный обмен, систему гемостаза, сердечно-сосудистую систему и функцию других органов, вовлеченных в патологическую цепь обменных нарушений. Современные низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) не оказывают отрицательного влияния на углеводный обмен у здоровых и некурящих женщин. Если женщина страдает ожирением, но не курит, не имеет сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и моложе 40 лет, то можно рекомендовать КОК, содержащие 30–35 мкг этинилэстрадиола (Уварова Е.В., 2018).

В нашей стране проведена работа по подбору метода контрацепции для женщин, страдающих ожирением (Боборахимова У.М., Абдуллаева Л.М., 2022 г.), также изолированно были изучены метаболический синдром (Каюмов У.К., Каюмова Д.Т.) и комбинированные оральные контрацептивы (Аюпова Ф.М., Каттаходжаева М.Х., Рахманова Н.Х., Хамдамова М.Т.). Однако вопросы, касающиеся подбора безопасного метода контрацепции у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом остаются нерешенными.

I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С успешным завоеванием многих старых инфекционных заболеваний в мире, неинфекционные заболевания (НИЗ) стали основной причиной заболеваемости и смертности не только в индустриально развитых странах, но и в развивающихся. Среди всех НИЗ метаболический синдром (МС) является настоящим бичом во всем мире. МС представляет собой клинический синдром с множественными метаболическими нарушениями, в основном проявляющимися в виде гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии и ожирения [89].

Это совокупность обменных, гормональных и клинических нарушений, являющихся основной причиной развития хронических неинфекционных заболеваний. ВОЗ относит метаболические нарушения в организме, предшествующие ожирению, «глобальной эпидемией» современности. Примерно 20% жителей стран Азиатско-Тихоокеанского региона, где проживает 50% популяции всего мира, страдают МС [138]. Другими словами, на сегодняшний день больше 1 млрд человек во всём мире имеют МС, и данная патология имеет тенденцию к росту. Ускоренный рост развития МС в популяции является следствием урбанизации, избыточного питания и развития ожирения, а также малоподвижным образом жизни [11].

На I интернациональном конгрессе по преддиабету и МС в Берлине в 2005 г. МС назвали чумой XXI века. Согласно статистике ВОЗ, 1,7 млрд человек на планете имеет избыточный вес, а к 2025 г. в мире количество людей с ожирением станет 300 млн человек. При этом на долю женщин фертильного возраста приходится около 25%. Исследование 81 женщины в возрасте 35-45 лет в нашей стране показало наличие уже сформированного метаболического синдрома у каждой третьей (30,6%) [18]. Широкая распространённость МС требует своевременного его выявления для предотвращения развития осложнений, так как это грозит поражением жизненно важных органов. Среди лиц с МС патология сердечно-сосудистой системы выше, чем у лиц без него.

Итак, диагностированный МС влечёт за собой одинаковое повышение в 3-6 раз риска развития артериальной гипертензии и СД2.

Метаболический синдром определяется ВОЗ как патологическое состояние, характеризующееся абдоминальным ожирением, снижением чувствительности тканей к инсулину и повышением его уровня в крови, артериальной гипертензией и дислипидемией [79, 131, 138].

В 2009 г. для обобщения критериев диагностики МС было принято заключение IDF, Национального института сердца, легких и крови (NHLBI), Американской кардиологической ассоциации (АНА), Всемирной кардиологической федерации (WHF), Международного общества атеросклероза (IAS) и Международной ассоциации по изучению ожирения (IASO). В соответствии с этим заключением, для постановки диагноза МС необходимо наличие трех из пяти перечисленных критериев [53] (табл. 1.1.1.).

Таблица 1.1.1.

Унифицированные критерии метаболического синдрома
(NHLBI, IAS, WHF, АНА, IASO, IDF 2009 г.)

Критерии метаболического синдрома	
Любые три из данных критериев	Абдоминальное ожирение (ОТ муж. >94 см, жен. >80 см).
	Триглицериды >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии.
	Снижение уровня липопротеидов высокой плотности: у мужчин: <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин: <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) или медикаментозная терапия дислипидемии.
	Повышенный уровень АД, 130/85 мм рт. ст., или прием антигипертензивной терапии пациентом с артериальной гипертензией в анамнезе.

	Повышенный уровень глюкозы натощак, 100 мг/дл, или прием гипогликемических лекарственных средств
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------

Виды метаболического синдрома:

Полный МС (сочетание АГ, дислипидемии, ожирения, СД2);

Неполный МС (не включает одну из составляющих).

Основным критерием МС принято считать наличие ожирения, которое характеризуется внешним симптомом его проявления, при этом наиболее мощное повреждающее воздействие имеют абдоминальное или центральное ожирение (при этом отложение жира происходит подкожно, внутрибрюшинно, в области сальника и внутренних органов), что по сути является более активным метаболическим проявлением [3]. Ожирение - это проблема 21 века, имеющая глобальное медицинское и экономическое обременение на человеческое общество. Ежегодно от осложнений, вызванных избыточной массой тела или ожирением умирают 2,8 млн человек. Согласно характеристике ВОЗ, ожирение это заболевание, вызываемое генетическими, метаболическими, поведенческими факторами, а также факторами окружающей среды, приводящее к частым осложнениям и смертности. Ожирение – одно из актуальных проблем современной клинической медицины и является болезнью цивилизации в силу условий, которые создаются благодаря развитию общества [14].

Внедрение в клиническую практику таких визуализационных методов, как КТ и МРТ, позволило выявить 2 подтипа абдоминального ожирения: висцеральный и подкожный. Перераспределение жировой ткани поверхностно или в абдоминальной полости напрямую зависит от следующих факторов: возраст пациентов, пол, особенности пищевого поведения и гомеостаз жировой ткани [148].

Научными исследователями уже доказано превалирование негативного влияния именно висцерального жира на обмен веществ пациентов [72]. Jean Vague, французский диабетолог, в 1947 году впервые описал повышенный

риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с абдоминальным ожирением, по сравнению с глутеофеморальным ожирением [142]. В частности Т.Нап и соавт. установили, что если у мужчин окружность талии находится в пределах 94-101 см и у женщин в пределах 80-87 см, то у них имеется повышенный риск, а при еще больших значениях окружности талии создается высокий риск развития СД 2 типа и ССЗ [91].

Абдоминальное жировое депо составляет висцеральная жировая ткань, расположенная вокруг брыжеечных петель, в большом и малом сальниках и в ретроперитонеальном пространстве. Доказана связь абдоминальной жировой ткани с метаболическими нарушениями и кардиоваскулярным риском, развитием дислипидемии, ИР, СД 2 и АГ [73]. Доказана связь АО с ранним развитием атеросклероза сонных артерий [7] и ИБС [41].

Среди лиц с избыточной массой тела и ожирением выделяют подгруппы с различными метаболическими фенотипами: метаболически здоровый фенотип (с нормальной массой тела, с избыточной массой тела, с ожирением) и метаболически нездоровый фенотип (с нормальной массой тела, с избыточной массой тела, с ожирением).

В многочисленных научных трудах показано, что около 10–30% лиц с ожирением не имеют признаков МС и считаются метаболически здоровыми [145]. Согласно результатам других источников, истинное метаболически здоровое ожирение встречается редко (в пределах от 3 до 6% среди лиц с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м² [58]. Исследованиями Y. Matsuzava показано, что 40% пациентов с ИБС имеют висцеральное ожирение при нормальном ИМТ [115].

Патогенез МС складывается из взаимодействия внешних и внутренних факторов (таб. 1.1.2.), среди которых ведущими являются внутренние – наследственные (генетические) факторы, а внешние факторы определяются данными условиями окружающей среды (приобретенные факторы).

На сегодняшний день доказано, что развитие МС имеет генетическую детерминированность [66, 81, 95, 101, 108, 123, 144]. Выявлен ген инсулинового рецептора, располагающийся на 19-й хромосоме.

Таблица 1.1.2.

Факторы риска развития МС.

Факторы, способствующие развитию МС:	
<u>Немодифицируемые:</u>	<u>Модифицируемые:</u>
Генетическая предрасположенность	Гиподинамия
Пол	Употребление большого количества жирной пищи
Возраст	Стресс
	Курение
	Алкоголь

В настоящее время выявлены около 50 мутаций этого гена [21, 49]. Обнаружены моногенные синдромы, сопровождающиеся инсулинорезистентностью (ИР), которые непосредственно связаны с мутациями гена рецепторов к инсулину. Описаны 90 генов-кандидатов феномена избыточного веса. Для реализации генетической предрасположенности к развитию МС особо значимыми являются приобретенные факторы, в частности, нерациональное питание, малоподвижный образ жизни, ожирение [51].

Ключевым в развитии МС, согласно мнению учёных, является инсулинорезистентность (ИР), которая связывает между собой различные компоненты МС [31]. Вместе с тем, даже при наличии у пациентки содержания сывороточной глюкозы и инсулина в пределах нормативных значений, поступления необходимого количества глюкозы в клетки не происходит. Это в свою очередь приводит к снижению чувствительности инсулиновых рецепторов, а глюкоза и жиры, поступающие извне с пищей, накапливаются в жировой ткани, что является фундаментом подавления лизиса липидов с прогрессированием висцерального ожирения. Постепенное истощение β -клеток поджелудочной железы нарушает чувствительность к

глюкозе. Возникшая гиперинсулинемия является компенсаторной, и она необходима для предотвращения усугубления инсулинорезистентности (ИР) и коррекции нормального транспорта глюкозы в клетки. Однако патологическая гиперинсулинемия является основой развития обменных и органических нарушений и приводит к возникновению осложнений (сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, инсульт и другие проявления атеросклероза) [56, 145].

При повышении количества инсулина глюкоза трансформируется в жирные кислоты и откладывается в жировой ткани. В свою очередь, повышенные значения жирных кислот влияют на подавление активности ферментов в тканях, в том числе липопротеидлипазы, усиливающие ИР. Одновременно в печени увеличивается выработка триглицеридов и усиливается лизис ЛПВП с задержкой их выработки.

Обратно пропорционально этому процессу повышается образование ЛПНП [11, 48]. Взаимосвязь инсулинорезистентности и гипергликемии поддерживается по типу замкнутого круга. Иницирующим является активация лизиса жиров брюшины с образованием свободных жирных кислот (СЖК). Поступившие в печень СЖК включаются в процесс глюконеогенеза, что приводит к гипергликемии, которая усугубляет явления инсулинорезистентности посредством гиперинсулинемии.

Есть определенные группы людей, которые имеют повышенный риск развития метаболического синдрома:

- Некоторые расовые и этнические группы. Американцы мексиканского происхождения имеют самый высокий уровень метаболического синдрома, за ними следуют белые и черные.

- Люди, страдающие диабетом

- Люди, у которых есть родной брат или родитель, страдающий диабетом

- Женщины с синдромом Штейна-Левенталя

- Люди, которые принимают лекарства, вызывающие увеличение веса или изменения артериального давления, уровня холестерина в крови и уровня сахара в крови.

Инсулинорезистентность – это снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации. Изучение генетических факторов, обуславливающих развитие инсулинорезистентности, показало ее полигенный характер. В развитии нарушений чувствительности тканей к инсулину могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β 3-адренорецепторов, фактора некроза опухолей- α , разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (увеличение экспрессии Rad-белка и UCP-1 – ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора в мышечной ткани, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы – GLUT-4 в мышечной ткани) [54].

Важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических расстройств играют жировая ткань абдоминальной области, нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению, повышенная активность симпатической нервной системы [9].

Из внешних факторов, неблагоприятно влияющих на чувствительность тканей к инсулину, наибольшее значение имеют гиподинамия и избыточное потребление жира. Гиподинамия сопровождается снижением транслокации транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) в мышечных клетках. По оценкам G. Reaven у лиц с ожирением, ведущих малоподвижный образ жизни, можно обнаружить высокие концентрации инсулина натощак, что значимо ассоциировалось с высоким уровнем инсулинорезистентности [103]. Избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты, приводит к структурным изменениям фосфолипидов мембран клеток

и нарушению экспрессии генов, контролирующей проведение инсулинового сигнала внутрь клетки, т. е. к развитию инсулино-резистентности [116]. Гипертриглицеридемия в сочетании с повышением концентрации ЛПНП как натощак, так и постпрандиальной, часто наблюдаемой у пациентов с абдоминальным типом ожирения, сопровождается избыточным отложением липидов в мышцах, которое нарушает активность ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. Как следствие, в этой группе больных повышается риск развития инсулинорезистентности [136].

1.2. Особенности функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у молодых женщин с метаболическим синдромом

На сегодняшний день во всем мире отмечается увеличение доли людей с избыточным весом и ожирением, в том числе, это касается и женщин репродуктивного возраста. Согласно данным ВОЗ, стандартизированная по возрасту распространенность ожирения среди женщин в возрасте 18 лет и старше составила 26,9% [148]. По данным ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50% [98]. Клиническое значение МС определяется, с одной стороны, его широкой распространенностью (10-30% в популяции), которая у женщин репродуктивного возраста составляет от 6 до 35% [64, 111], а с другой стороны - ускорением развития и прогрессирования ССЗ, занимающих первое место среди причин заболеваемости и смертности в экономически развитых странах. По данным ряда авторов [47], у женщин репродуктивного возраста, страдающих МС, наиболее часто отмечаются базальная и постнагрузочная ГИ, абдоминальное ожирение, гипoadипонектинемия, гиперлептинемия, а также гиперфибриногенемия, гипертриглицеридемия, гипо- α -холестеринемия и гиперурикемия.

Сочетание ИР, ГИ, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии (АГ) и нарушений липидного, углеводного и пуринового обмена оказывает отрицательное влияние на состояние общего и репродуктивного

здоровья женщины. Для женщин репродуктивного возраста, больных МС, характерны перименопаузальный тип строения и фиброз железистой ткани молочных желез. При этом высокая частота выявления ультразвуковых маркеров пролиферации может быть связана с хронической ГИ, что обычно ассоциируется с риском развития онкологических заболеваний [47]. Абсолютная и относительная гиперлептинемия, как правило, обнаруживаемая у лиц женского пола с избыточной массой тела или ожирением, может обуславливать появление у них клинических и гормонально-метаболических нарушений. Последние обычно характеризуются увеличением риска развития АГ, повышением частоты ановуляции с ингибированием овуляции вследствие прямого действия лептина на преовуляторный фолликул, увеличением доли свободных андрогенов, нарушающих фолликулогенез, и др. [65, 102].

Низкий уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ассоциируется с ИР, ГИ, нарушением толерантности к глюкозе, высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [92, 134, 139]. Наряду с этим у 40% женщин репродуктивного возраста с МС выявляются структурнофункциональные изменения левого желудочка с развитием концентрической гипертрофии и нарушением диастолической функции миокарда, что может быть связано с низким уровнем адипонектина, способствующего ремоделированию кардиомиоцитов [47]. МС, протекающий латентно в течение длительного времени, ассоциирован с риском развития и прогрессированием атеросклеротических изменений кровеносных сосудов, что определяет необходимость изучения гормональнометаболических нарушений у женщин репродуктивного возраста, страдающих МС.

По данным японских ученых, МС у женщин ассоциирован с более высоким риском ишемического инсульта по сравнению с мужчинами [138]. Сообщается о более высокой смертности от инфаркта миокарда у женщин с СД 2 типа (СД2) по сравнению с мужчинами, так же как и о более высоком риске хронической сердечной недостаточности у женщин с диабетом и

ожирением [20]. В настоящее время убедительно показано, что увеличение индекса массы тела и ожирение ассоциированы с развитием нарушений репродуктивного здоровья, которые включают нарушения менструального цикла, бесплодие, развитие гиперпластических процессов эндометрия и препятствия к использованию вспомогательных репродуктивных технологий [75, 120]. Преобладающим типом нарушения менструальной функции является олигоменорея – у 60%, аменорея встречается в 29% случаев [19]. А при наступлении беременности пациенткам угрожают труднокорректируемый сахарный диабет, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, высокая вероятность кесарева сечения, родовой травматизм матери и новорожденного, мертворождение, повышенная материнская смертность, риск развития метаболических расстройств у ребенка в будущем [19, 28, 140]. У женщин с ожирением чаще наблюдаются такие осложнения родов, как слабость родовой деятельности, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод [37].

Ожирение оказывает весьма серьёзное воздействие на детородную функцию женщины путём влияния на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. В организме женщины, страдающей от ожирения, происходит увеличение концентрации инсулина, который в свою очередь активизирует выработку андрогенов в яичниках. Избыток жировой ткани грозит превращением андрогенов в эстрогены, что влечёт за собой срабатывания принципа отрицательной обратной связи на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и таким образом затрагивается процесс выработки гонадотропных гормонов [125]. Это в свою очередь сказывается на деятельности менструальной и овуляторной функции. В основе развития синдрома Штейна-Левенталя (СПКЯ) лежит повышение уровня инсулина крови. При наличии ожирения у женщин, происходит извращение чувствительности рецепторов к инсулину, что в свою очередь ухудшает клинические проявления СПКЯ. Повышенное содержание андрогенов

приводит к увеличению резерва висцерального жира, который манифестирует в виде ИР и компенсаторной гиперинсулинемии, тем самым увеличивается концентрация андрогенов яичникового и надпочечникового генеза, замыкая порочный круг обменных нарушений [118]. Существующие на сегодняшний день представления о патогенезе СПКЯ позволяют считать средством терапии первой линии КОК, действие которых направлено на главное патогенетическое звено заболевания — яичниковую гиперандрогению [40]. Коррекцию гиперандрогении в составе КОК обеспечивают антиандрогенные прогестины, однако, улучшая гормональный профиль больной с СПКЯ, они далеко не всегда оказывают благоприятное действие на метаболический компонент заболевания. Концепция профилактики кардиометаболического риска у пациенток с СПКЯ должна предусматривать не только коррекцию гиперандрогении как ведущую причину ановуляции и накопления висцерального жира, но и предотвращение избыточной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также раннее начало профилактических мероприятий, учитывая прогрессирующее развитие метаболических нарушений с течением времени [22]. Решение поставленной задачи заключается в назначении КОК, прогестагенный компонент которого обладает не только антиандрогенной, но и клинически значимой антиминералокортикоидной активностью. Единственный из прогестинов, отвечающий этим требованиям, — дроспиренон (ДРСП).

Лечебные свойства этинилэстрадиола/ДРСП (ЭЭ/ДРСП) у больных с СПКЯ в равной степени связаны с антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью и подтверждены клиническими исследованиями и врачебной практикой. ДРСП способен нивелировать негативное действие альдостерона, поскольку блокирует связывание его с рецепторами в почках [22]. Антиминералокортикоидное действие ДРСП препятствует задержке натрия и воды в организме, уменьшая связанные с ней побочные эффекты, такие как нагрубание молочных желез и увеличение

массы тела, вследствие чего улучшаются переносимость препарата и возможность его длительного использования.

Профилактические эффекты ДРСП и содержащих его препаратов могут еще реализоваться в противодействии метаболическим эффектам гиперандрогении и органоповреждающим эффектам избытка альдостерона, значимым с позиций функционирования сердечно-сосудистой системы. Раннее использование ЭЭ/ДРСП в группах риска при необходимости предохранения от беременности может расцениваться как первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, хотя для подтверждения этого положения требуются долговременные исследования [40].

Как показали результаты крупного медицинского исследования параллельно с повышением индекса массы тела (ИМТ) происходит уменьшение коэффициента фертильности [87]. Особого внимания притягивает тот факт, что даже при нормальной овуляторной функции женщины с ожирением могут оказаться субфертильными. Это подтверждается результатами американской и голландской когорты, включившей большое количество женщин с избыточной массой тела/ожирением и нормальной менструальной функцией, в которых наблюдалось линейное снижение вероятности наступления спонтанной беременности при повышении ИМТ [87, 143]. А ещё доказана роль ожирения на конечные результаты применения протоколов экстракорпорального оплодотворения – получение недостаточного количества ооцитов [133]. Хотя нет данных, подтверждающих отрицательное влияние ожирения на репродуктивную функцию, однако опытами на животных показано наличие связи между ожирением и деятельностью гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [67, 117].

Главная опасность метаболического синдрома - в его недостаточной изученности. Значение своевременной диагностики проявлений МС заключается в возможности прогноза дальнейшего течения данного состояния, которое при адекватной терапии является потенциально обратимым.

1.3. Особенности показателей липидного обмена у женщин с метаболическим синдромом

МС включает в себя сочетания различных предрасполагающих факторов и факторов риска, которые способствуют развитию патологии сердца и сосудов. Значительную роль в развитии атеросклероза играет нарушение холестеринового обмена. При метаболическом синдроме в 1,5 раза чаще, чем у больных с нормальной массой тела, наблюдается атерогенная дислипидемия. Повышение массы тела на 10%, по статистике, в среднем увеличивает общий холестерин в крови на 0,3 ммоль/л, что в свою очередь повышает риск развития ишемической болезни сердца в течение 5 лет на 10% [5, 13].

Ключевыми признаками атерогенной дислипидемии, связанной с метаболическим синдромом являются повышенный уровень триглицеридов в плазме, низкий уровень холестерина ЛПВП и преобладание мелких плотных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Инсулинорезистентность и висцеральное ожирение связаны с атерогенной дислипидемией (Семенкович, 2006). Инсулинорезистентность способствует развитию атерогенной дислипидемии в различных вариантах. Во-первых, инсулин обычно подавляет липолиз в адипоцитах, поэтому нарушение передачи сигналов инсулина увеличивает липолиз, что приводит к повышению уровня свободных жирных кислот. В печени СЖК служат субстратом для синтеза ТГ. СЖК также стабилизируют выработку апоВ, основного липопротеина частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), что приводит к увеличению продукции ЛПОНП.

Во-вторых, инсулин обычно расщепляет апоВ через R3K-зависимые пути, поэтому резистентность к инсулину напрямую увеличивает продукцию ЛПОНП.

В-третьих, инсулин регулирует активность липопротеинлипазы, скорость-лимитирующего и основного медиатора клиренса ЛПОНП. Таким

образом, гипертриглицеридемия при резистентности к инсулину является результатом как увеличения продукции ЛПОНП, так и снижения клиренса ЛПОНП. ЛПОНП метаболизируются до остаточных липопротеинов и мелких плотных ЛПНП (более атерогенны, чем крупные частицы [131], оба из которых могут способствовать образованию атеромы. ТГ в ЛПОНП переносятся в ЛПВП белком-транспортером эфиров холестерина (СЕТР) в обмен на эфиры холестерина, в результате чего образуются частицы ЛПОНП, обогащенные ТГ, и ЛПОНП, обогащенные эфирами холестерина.

Обогащенные ТГ ЛПВП являются лучшим субстратом для печеночной липазы, поэтому они быстро выводятся из кровотока, оставляя меньше частиц ЛПВП для участия в обратном транспорте холестерина из сосудистой сети.

Висцеральный жир способствует развитию аномального липидного профиля и артериальной гипертензии у женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Pascot и соавт. оценили влияние абдоминального ожирения на дислипидемию у женщин с НТГ [122]. Они обнаружили, что женщины с НТГ чаще имели высокое содержание висцерального жира, низкий уровень холестерина ЛПВП, повышенный уровень триглицеридов, высокий аполиipoprotein В (что соответствует количеству частиц ЛПНП), повышенный уровень мелких плотных частиц ЛПНП и гипертензию.

Несколько исследований показали сдвиг в сторону более атерогенного липидного профиля у женщин в постменопаузе, которые склонны иметь более высокий уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП, триглицеридов, липопротеина (а) и более низкий уровень холестерина ЛПВП по сравнению с женщинами в пременопаузе [60, 97]. Уровень холестерина ЛПНП и аполиipoprotein В имеет тенденцию к увеличению на 10-20%. Некоторые эти изменения, как полагают, являются результатом увеличения печеночной активности липазы у женщин в постменопаузе. Roehlman и соавт. обнаружили, что уровень триглицеридов у женщин повышается на 16% в перименопаузальный период, что не наблюдается у мужчин [124].

Уровни холестерина ЛПВП имели тенденцию к умеренному снижению в период менопаузы. Уровни ЛПВП, которые считаются более кардиопротекторными, снижались на целых 25% в постменопаузальный период.

Подгрупповой анализ исследования Framingham Offspring выявил статистически значимое повышение содержания в плазме уровня липопротеина (а) на 19% у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе [96]. Хотя мелкие плотные частицы ЛПНП связаны с метаболическим синдромом, их независимая роль в прогнозировании риска развития ССЗ неясна.

В исследовании Framingham Offspring Катиресан и др. сравнили липидный спектр крови лиц с сопутствующим метаболическим синдромом и без него [99]. Согласно полученным результатам, они установили связь между повышенным содержанием мелких частиц ЛПНП и наличием метаболического синдрома как у мужчин, так и у женщин, при этом они отметили умеренно более высокий уровень холестерина ЛПНП у женщин по сравнению с мужчинами.

Таким образом, связи между повышенным содержанием мелких частиц ЛПНП и сердечно-сосудистыми патологиями у пациентов с метаболическим синдромом не было найдено.

1.4. Характер изменений углеводного обмена у молодых женщин с метаболическим синдромом

Утилизация глюкозы в тканях (скелетная мускулатура, печень и жировая ткань) происходит за счёт инсулина, который секретируется эндокринной частью поджелудочной железы в ответ на гипергликемию.

Инсулин в скелетной мускулатуре и жировой ткани повышает утилизацию глюкозы путём переноса транспортёра глюкозы GLUT4 на поверхность клетки, тогда как в скелетной мускулатуре и печени увеличивает синтез гликогена из глюкозы и таким образом подавляет расщепление

гликогена. В печени инсулин также ингибирует ферментативный путь синтеза глюкозы из неуглеводных соединений (глюконеогенез). В жировой ткани инсулин подавляет липолиз и тем самым увеличивает утилизацию глюкозы.

Финальным исходом всех этих превращений можно считать повышение утилизации глюкозы, уменьшение концентрации циркулирующей в плазме крови глюкозы. Это в свою очередь приводит к увеличению гликогена или жира, которые фактически служат резервом для глюкозы (Kim et al., 2006). Возникновение инсулинорезистентности приводит к тому, что рецепторы адипоцитов, гепатоцитов и миофибрилл теряют чувствительность к инсулину, при этом повышение концентрации циркулирующей в крови глюкозы и является основой развития патологии. Это состояние ухудшается нарушением регуляции механизмов обратной связи.

Возникновение резистентности к инсулину считается серьёзным предвестником сахарного диабета 2 типа, а компенсаторная гиперинсулинемия является индикатором резистентности к инсулину.

Hang Xu и соавт. в статье «Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention» объясняют патогенез инсулинорезистентности следующим образом: «Передача сигналов инсулина происходит физиологически после того как инсулин связывается с соответствующим рецептором, который активируется лигандой тирозинкиназы. Связывание инсулина приводит к фосфорилированию тирозина нижестоящих субстратов и активации двух параллельных путей: путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и путь киназы митоген-активируемого протеина (MAP)».

Тирозиновое фосфорилирование субстратов инсулиновых рецепторов активирует PI3K, что приводит к активации киназы 3-фосфоинозитид-зависимой протеинкиназы 1 (PDK1) и киназы Akt. Путь PI3K-Akt отвечает за многие последующие метаболические эффекты инсулина. В эндотелиальных клетках сосудов Akt-киназа фосфорилирует и активирует эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS (endothelial nitric oxide synthase)).

В скелетных мышцах и жировой ткани киназа Akt стимулирует транслокацию инсулинозависимого переносчика глюкозы GLUT4 на клеточную поверхность, что приводит к повышенному поглощению глюкозы. Параллельно тирозинирование белка Shc активирует фактор обмена GTP – Sos. Это приводит к активации MAP-киназного пути, включающего Ras, Raf, MAP-киназную киназу (MEK) и внеклеточно регулируемую киназу (ERK). Путь киназы MAP опосредует продукцию эндотелина-1 (ET-1), что приводит к вазоконстрикции; экспрессия молекул адгезии сосудистых клеток VCAM-1 и E-селектина, что приводит к большему количеству лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий; и эффекты роста и митогенеза на клетки гладкой мускулатуры сосудов.

Инсулинорезистентность отражается на пути PI3K-Akt, при этом путь киназы MAP не изменяется. Это приводит к изменению баланса между этими двумя параллельными путями. Ингибирование пути PI3K-Akt приводит к снижению выработки эндотелиального оксида азота (NO), что приводит к эндотелиальной дисфункции, и снижению транслокации GLUT4, что ведёт к снижению поглощения глюкозы скелетными мышцами и жиром. Напротив, путь киназы MAP не затрагивается, поэтому продолжается продукция ET-1, экспрессия молекул адгезии сосудистых клеток и митогенный стимул для гладкомышечных клеток сосудов.

Таким образом, резистентность к инсулину приводит к сосудистым аномалиям, предрасполагающим к атеросклерозу. Инсулин увеличивает местный кровоток в тканях за счет активации eNOS, что приводит к двум отдельным эффектам (Kim et al., 2006; Jonk et al., 2007). Уже через несколько минут изменяется капиллярное кровоснабжение, в то время как расширение сосудов с большим сопротивлением повышает общую перфузию от 30 минут до 2 часов. Эти механизмы приводят к расширению сосудов и повышению снабжения глюкозой и инсулином тканей. Такое влияние инсулина связывают с гомеостазом глюкозы с кровотоком, что способствует метаболизму глюкозы

при физиологических концентрациях инсулина. Фармакологическое ингибирование продукции NO снижает утилизацию глюкозы на 40%.

Таким образом, передача сигналов инсулина скоординированно влияет на потребление глюкозы периферическим звеном, сосудистый тонус и кровотоков. Общие механизмы, способствующие резистентности к инсулину, могут также влиять на функцию сосудов, включая гипергликемию, повышенное содержание продуктов гликирования, токсичность свободных жирных кислот, ожирение, дислипидемию и другие провоспалительные состояния.

По мнению авторов, висцеральное ожирение вызывает снижение опосредованного инсулином поглощения глюкозы, что явно связано с резистентностью к инсулину. Механизмы этого, вероятно, включают адипокины, которые вырабатываются жировой тканью и модулируют взаимодействие между метаболизмом и сосудистой функцией (Kershaw и Flier, 2004). К ним относятся фактор некроза опухоли α (TNF α) и интерлейкин-6 (IL-6), которые являются провоспалительными и способствуют резистентности к инсулину и сосудистой дисфункции.

Исследования показали, что «ренин-ангиотензиновая система также активируется в жировой ткани, что приводит к гипертонии и резистентности к инсулину. Напротив, адипонектин является защитным адипокином, который связывает чувствительность к инсулину с энергетическим метаболизмом. Уровни адипонектина снижаются при ожирении, сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. Помимо этих адипокинов, СЖК, которые высвобождаются из висцерального жира, и биоактивные липидные интермедиаты действуют вместе, нарушая путь PI3K-Akt и усиливая окислительный стресс» (Kim et al., 2006; Jonk et al., 2007).

1.5. Особенности развития метаболического синдрома, впервые выявленного во время беременности

Согласно данным различных научных работ, распространённость МС среди женщин в период гестации варьирует от 12,3% до 38%, а при сопутствующем ожирении может достигать 85%, что отягощает течение беременности, родов и является причиной развития осложнений в период лактации и возникновения перинатальной патологии [42].

При анализе проблемы МС у женщин, необходимо затронуть репродуктивную функцию: паритет беременности и родов, осложнённое течение беременности, перенесенный в анамнезе аборт/выкидыш. Все перечисленные факторы могут способствовать развитию МС.

Согласно результатам исследований ряда учёных доказано, что с увеличением числа беременностей и родов параллельно увеличивается и риск формирования МС [62, 119], что не зависит от периода чрезмерной прибавки массы тела – до наступления беременности или в период гестации. В противоположность этому, показан низкий риск развития МС при длительном периоде лактации [62, 90].

Retnakaran R. и соавт. утверждают, что развитие гестационного сахарного диабета или НТГ в период гестации способствуют формированию МС в течение 90 дней послеродового периода [129], считая, что повышенный уровень глюкозы крови во время беременности является признаком скрытого МС.

Беременность у женщин с ожирением сопряжена с рядом рисков. Угрожающий самопроизвольный аборт выявляется у 81% женщин при ожирении на фоне артериальной гипертензии и/или СД 2 типа [10, 36], частота выкидышей повышена по сравнению с общепопуляционными значениями на 67% [45].

В работах Lykke J.A. и Callaway L.K. предполагается, что гипертензивный синдром во время беременности является инициирующим звеном развития сахарного диабета 2-типа и АГ в последующем [59,110], перенесенная в анамнезе преэклампсия может быть предиктором сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем [55, 135, 149]. Согласно многим литературным источникам выявлено, что формирование МС в 3-5 раз выше у женщин перенесших в период гестации АГ [83]. Итак, этиологией материнской смертности, в 12-20% случаев, являются патологии сформированные до и во время беременности, которые оказывают влияние на гестацию, роды и послеродовый период [50].

Изменения в обмене веществ, связанные с беременностью создают условия для накопления жирового матрикса у матери на ранних сроках гестации и ускоряют фетальный рост в третьем триместре. Савченко О.Н. в своей работе описывает это следующим образом: «эти изменения связаны с выделяемыми плацентой в материнскую кровь эстрогеном, прогестероном и плацентарным лактогенным гормоном, выработка которых увеличивается со сроком гестации и достигает пика в третьем триместре (суточная продукция составляет: 300-400 мг прогестерона, 200 мг эстриола, 1,5-2 г плацентарного лактогенного гормон)» [37]. Чтобы сохранить беременность и обеспечить готовность к процессу родов происходит переход энергетического обмена с углеводного на липидный [27]. Возникает физиологическая гиперлипидемия, когда в крови увеличивается уровень липидов, общее содержание которых повышается со сроком гестации [44]. Начиная с 20-недельного срока гестации в организме беременной происходит постоянное повышение уровня холестерина крови, который достигает своего пика в 32-35 недель, и сохраняется на этом уровне (на 25–45%) до родов [44]. Концентрация атерогенной фракции липидов – ЛПНП и ЛПОНП повышается на 30%. Эстрогены также увеличивают выработку ЛПНП и ЛПОНП путем стимуляции синтеза апопротеидов, которые определяют структуру этих липопротеидов.

Дислипидемия, развивающаяся в период гестации, называется физиологической, так как уровень липидов плазмы крови у подавляющего числа женщин нормализуется после родов.

В развитии гипертензивного синдрома во время беременности важную роль играет инсулинорезистентность, поэтому у женщин с избыточной массой тела необходимым является проведение предгравидарной подготовки – своевременное выявление повышения инсулина крови и проведение профилактических мероприятий в борьбе с чрезмерной прибавкой в весе во время беременности и соблюдение диеты с целью улучшения чувствительности тканей к инсулину. Вышеперечисленные меры могут предотвратить развитие гестационных осложнений и тем самым сердечно-сосудистых заболеваний.

Наиболее значимую роль в развитии ожирения в период гестации играет положительный энергетический баланс – преобладание поступающей энергии за счет пищи в организм над ее расходом, хотя множественные гормональные и ферментативные изменения у беременных способствуют отложению жировой ткани. Основной причиной энергетического дисбаланса, безусловно, является алиментарно-конституциональный фактор, а также малоподвижный образ жизни [76].

Каюмова Д.Т. и Садыкова Д.Р. в своей работе установили, что «следование принципам здорового образа жизни, а в частности, занятия фитнесом 150 мин/нед. женщинами позднего репродуктивного возраста является надежной альтернативой медикаментозной коррекции выявленных метаболических нарушений, составляющих метаболический синдром, который наблюдался практически у каждой третьей женщины при исходной оценке состояния здоровья. Несоблюдение принципов здорового образа жизни у женщин позднего репродуктивного возраста ведет к неуклонному ухудшению состояния здоровья, а в частности, повышению частоты ожирения, дислипидемии, гликемии, артериальной гипертензии — основными

предикторами сердечнососудистой патологии - главной причиной смертности во всем мире» [18].

В своей статье Долженко М.Н. показал, что «изменение образа жизни благотворно влияет на липидный спектр: на каждый 1 кг уменьшения массы тела концентрация общего холестерина (ОХ) уменьшается на 0,05 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 0,02 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – на 0,015 ммоль/л, а уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) повышается на 0,009 ммоль/л» [12]. В работах Kharazmi-Khorassani S., Wing R. и других показано, что «уменьшение массы тела на 5,6 кг лицами с нарушенной толерантностью к глюкозе приводит к предотвращению риска развития сахарного диабета 2 типа на 58%» [100, 104, 150]. Вашингтонским медицинским институтом на основе догестационного ИМТ разработаны рекомендации по прибавке веса в период беременности [57]. Согласно этим рекомендациям, «женщины с недостаточным и нормальным весом за весь период беременности могут прибавить 12,7–18,1 и 11,3–15,9 кг соответственно, тогда как пациентки с избыточным весом и ожирением должны прибавлять в весе почти в 2 раза меньше – 6,8–11,3 и 5–9 кг соответственно». Согласно мнению других исследователей, чрезмерная прибавка веса наблюдается около одной трети беременных [40, 94].

Результаты исследования Тагиевой Ф.А. показали, что ожирение является неблагоприятным фоном для развития беременности и влияет на частоту осложнений как в первой, так и во второй половине беременности. По мере развития беременности у женщин с ожирением риск развития угрозы ее прерывания возрастает в 2,6 раза, гипертензивных осложнений – в 3,1 раза, задержки роста плода – в 6,8 раз, многоводия – в 7 раз, анемии – в 1,6 раза, инфекции нижних отделов мочевыводящих путей – в 2,2 раза. Это свидетельствует о значительном риске развития осложнений беременности у пациенток с ожирением. Следовательно, женщин с ожирением следует относить к группе риска развития осложнений во время беременности, в родах и перинатальной заболеваемости [43].

Практика показала, что беременные с ожирением могут быть склонны, как к развитию гипертензивных состояний, так и пониженному артериальному давлению. Однако случаи повышения артериального давления диагностируются чаще (20-30% тучных беременных). В работах Ю. Г. Расуль-Заде [34] повышенное артериальное давление выявлено у 8% тучных беременных. По данным различной литературы, распространённость гипертензивного синдрома во время гестации колеблется от 10 до 25% случаев [2]. Повышенное артериальное давление может проявляться в виде АГ, индуцированной беременностью, гипертонической болезнью или симптоматической АГ, которые выявляются впервые или происходит ухудшение их течения за счёт физиологических изменений беременности.

В основе патогенеза развития гипертонической болезни у беременных лежат нарушенная эндотелиальная функция, активированная ренин-ангиотензин-альдостероновая система и увеличенный объём экстрацеллюлярной жидкости. Анализ гестации, родов и послеродового периода показал, что в 40% случаев осложнения течения беременности и родов у женщин с ожирением обусловлены экстрагенитальными заболеваниями.

По мнению Yan X. И соавт. избыточный вес матери может служить причиной возникновения внутриутробной макросимии [151]. Такие младенцы имеют склонность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и таких эндокринных заболеваний, как ожирение и сахарный диабет 2 типа [84]. Предполагается, что от внутриутробной среды, обусловленной питанием матери, зависит момент возникновения заболевания у плода и его интенсивность. Об этом свидетельствуют изменения системы иммунитета и системного метаболизма при воздействии неблагоприятных факторов во внутриутробную среду.

Одна из теорий внутриутробного программирования гласит: “гиперкалорийная диета во время беременности приводит к нарушению функции инфундибулярного ядра гипоталамуса, контролирующего

потребление пищи через развитие резистентности к лептину (гормон, который регулирует энергетический гомеостаз путем подавления ощущения голода)” [68].

Guenard и соавт., утверждают, что “имеется положительная корреляция между ИМТ, высоким уровнем глюкозы, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови матери и метаболическим синдромом, и возникновением кардиометаболического синдрома у потомства [69]. Это объясняется тем, что гиперкалорийная диета беременных, являющаяся причиной нарушения обмена веществ, способствует развитию гиперлипидемии, гипергликемии и гиперинсулинемии, которые неблагоприятно сказываются на развитии и функционировании плаценты [84]. Так как плацента ответственна за обеспечение нутритивными веществами плода, в итоге эти негативные эффекты проявляются синергетическим воздействием на потомство, путём реализации отрицательных эпигенетических исходов» [84].

Новорожденные женщин, которые в период беременности злоупотребляли жирной пищей, имеет предрасположенность к чрезмерной прибавки массы тела. Иницирующим звеном в этой ситуации является недостаток гормона, который отвечает за обеспечение чувствительности рецепторов к инсулину (адипонектина) [93]. Высококалорийная диета в период гестации влечёт за собой рождение детей с отсутствием достаточного сосудорасширяющего ответа на ацетилхолин, что собственно и является причиной нарушенной эндотелиальной функции с последующим развитием гипертонического состояния и патологии сердечно-сосудистой системы [80].

В научной работе Marchi и соавт. говорится, «риск развития ГСД в 4 раза выше среди женщин с ожирением и в 10 раз выше среди женщин с тяжелым ожирением (ИМТ от 33 до 40 кг/м²), по сравнению с беременными женщинами с нормальным весом» [113].

Кроме того, исследования показали, что по мере увеличения ИМТ уменьшается и вероятность живорождения (при ожирении 3 степени вероятность родить живого ребенка составляет 50%) [107].

Также проводится активное изучение зависимости возникновения осложнений у матери и ее новорожденного, связанного с неадекватной прибавкой веса беременными женщинами с ожирением. В своём научном труде Zilko и соавт. отметили, «прибавка меньше рекомендуемых 6,8 кг была связана с более низким риском преэклампсии, кесарева сечения и макросомии» [114]. Метаболический синдром, выявленный у матери во время беременности, считается иницилирующим звеном эпигенетических клеточных изменений у плода, что ещё раз доказывает о наличии наследственной предрасположенности к патологии сердечно-сосудистой системы и метаболическим заболеваниям [61].

Рациональное и сбалансированное питание матери во время беременности служит залогом хорошего самочувствия беременной, уменьшения риска развития сахарного диабета 2-типа и профилактики развития ожирения у детей.

Проведение экспериментов на животных, позволило определить, что низкобелковая диета в определенных условиях повышает чувствительность плода к инсулину [152].

Итак, по мере повышения ИМТ параллельно увеличивается риск развития синдрома Штейна-Левенталя (СПКЯ) и гестационного сахарного диабета. Кроме того, при ожирении имеется очень высокий риск возникновения осложнений со стороны матери и плода.

В связи с этим необходимым является внедрение в гинекологическую практику специально разработанных программ по снижению веса, которые в обязательном порядке включают и консультацию диетолога. Кроме того, очень важно проводить динамический контроль женщин для выявления отрицательного влияния СПКЯ, онкологического процесса и предупредить чрезмерный набор массы тела в период гестации. Также следует обратить

внимание на пищевое поведение женщины и её психосоматику, чтобы своевременно получить помощь узкого специалиста.

Известно, что у женщин развитие МС имеет свои отличительные стороны и индивидуальные факторы риска, подразумевающие периоды гормональной перестройки организма. Распознавание этих особенностей позволит предотвратить развитие МС.

Большинство акушер-гинекологов изучали период гестации и родов при сопутствующем ожирении, однако информации о метаболическом синдроме, впервые выявленном во время беременности в литературе оказалось очень мало. Это и послужило изучению нами этой серьезной проблемы.

1.6. Современные подходы к подбору методов контрацепции у женщин фертильного возраста с метаболическим синдромом

Согласно результатам многих работ, у пациенток с ожирением не исключены репродуктивные нарушения (женщины с абдоминальным ожирением наиболее склонны). На раннем этапе заболевания у подавляющего большинства пациенток отмечаются овуляторные циклы. У женщин, с ожирением и нарушением менструального цикла по типу гипоменструального синдрома, частота овуляторных циклов может достигать 34% [78]. Научно доказано, что у женщин с избыточной массой тела/ожирением в жировой ткани активность ароматазы прогрессирует и постепенно даёт начало избыточному превращению андрогенов в эстрогены, что является причиной развития хронической гиперэстрогемии. Следовательно, у девочек с сопутствующим ожирением наступает раннее менархе, а сроки наступления менопаузы у женщин с длительно существующим ожирением отодвигаются, в связи, с чем пациенткам этой группы контрацепция необходима на длительный срок.

В позднем репродуктивном возрасте частота овуляторных циклов при регулярном ритме менструации составляет 95% и даже при физиологической олигоменорее – 34% [132]. Не вызывает сомнений тот факт, что так

называемый потенциал зачатия в перименопаузе может быть сохранен. Поэтому проблема надежной и безопасной контрацепции в течение этого периода жизни женщины остается актуальной (ВОЗ, 1994).

Ввиду того, что большинство женщин к 40 годам уже решили вопросы планирования семьи и числа детей в семье, наступившая непланируемая беременность чрезвычайно часто завершается искусственным абортом. Абортом завершается почти половина всех беременностей, наступивших у женщин в возрасте старше 40–45 лет, и весьма часто он осложняется воспалительными заболеваниями половых органов, развитием миомы матки, эндометриоза, тяжелым течением климактерического периода и, что самое опасное, в последующем является фоном для развития онкологической патологии в органах-мишенях: матке и молочных железах [25, 33].

В настоящее время фармацевтическая деятельность настолько развита, что имеется огромный выбор методов контрацепции. При этом, главной задачей врача, помимо эффективного и безопасного предотвращения незапланированной беременности, является профилактика негативного эффекта применяемых методов на обмен углеводов и жиров, систему гемостаза, сердечно-сосудистую систему и деятельность других органов, включённых в порочный круг нарушения метаболизма. Особую значимость имеет также успешный сброс веса для улучшения общего здоровья и качества жизни пациентки. Не следует забывать, что для данной категории пациенток характерна высокая частота осложнений прерывания беременности, рака яичников и молочной железы, невынашивания беременности (задержка внутриутробного развития плода, преэклампсия и др.), а также осложнений в родах и послеродовом периоде.

Вышеперечисленное указывает на то, что выбор метода контрацепции для этой категории женщин требует персонализированного подхода в каждом случае, тщательно изучив все преимущества и недостатки конкретно каждого метода контроля фертильности предварительно.

Установлено, что в мире ежегодно происходит от 36 до 53 тыс. абортов, то есть в каждый год это оперативное вмешательство переносят около 4% женщин детородного возраста [38]. Согласно данным статистики, женщины с избыточной массой тела в 4 раза реже используют контрацепцию по сравнению с женщинами с нормальным весом, при этом количество абортов у лиц с ожирением и избыточным весом выше [51, 89]. Аборт, произведенный у пациенток с избыточной массой тела/ожирением и метаболическим синдромом, имеет более тяжёлые исходы, чем у женщин с нормальным весом. Вышеуказанное диктует необходимость тщательного подбора эффективного и надёжного контрацептивного средства у женщин с избыточной массой тела.

В статье «Контрацепция у пациенток с ожирением» Макаров И.О. и Боровкова Е.И. указывают, что контрацептивные средства делятся на несколько групп:

- гормональные методы;
- внутриматочные контрацептивные средства (ВМС);
- спермицидные контрацептивы;
- барьерные средства.

При этом гормональные средства включают в себя:

- комбинированные оральные контрацептивы (КОК);
- контрацептивы, содержащие только гестаген, в частности:
 - а) оральные контрацептивы, содержащие только гестаген, – «мини-пили»;
 - б) парентеральные контрацептивы, содержащие только гестаген;
 - в) внутриматочные контрацептивы, содержащие гестаген;
- вагинальные контрацептивы;
- контрацептивные пластыри».

К эффективным методам контроля фертильности относятся комбинированные оральные контрацептивы (КОК), являющиеся препаратами выбора. Уже в течение столетий среди акушер-гинекологов и эндокринологов царствует гормонофобия при назначении гормональных контрацептивов

женщинам с избыточным весом/ожирением так как риск развития осложнений высок. Но не исключено и то, что нормально протекающая беременность и прерывание беременности у женщин с ожирением приводящие к возникновению или ухудшению уже имеющихся нарушений в обмене веществ потенциально опаснее чем применение у данной категории женщин гормональных контрацептивов.

Причиной боязненного отношения к назначению КОК женщинам с ожирением была прибавка массы тела (доза этинилэстрадиола более 35 мкг с гестагенным компонентом I и II поколений). По данным зарубежных исследователей, при использовании высокодозированных КОК (доза этинилэстрадиола выше 35 мкг) или КОК, содержащих прогестин, обладающий андрогенным эффектом, в большинстве случаев снижается толерантность к глюкозе и увеличивается инсулинорезистентность. Низкодозированные КОК в большинстве случаев не изменяют толерантность к глюкозе, хотя и эти препараты могут незначительно ухудшать инсулинорезистентность (Brunner Huber L.R. и соавт., 2007). Снижение концентрации эстрогенов и изменение прогестина в составе современных КОК привело к расширению категории женщин, для которых гормональная контрацепция стала приемлемой. Вышеуказанные побочные воздействия не выявляются при применении низкодозированных гормональных контрацептивов с гестагенами III поколения. Таким образом, применение современных КОК является надежным и безопасным методом контрацепции для большого числа женщин.

Если ранее FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США) установило в качестве верхней границы возраста для применения КОК 35 лет для курильщиц и 40 для некурящих, то в 1989 г. эти ограничения были сняты для здоровых некурящих женщин. Следовательно, КОК могут применяться у таких женщин до наступления менопаузы. Согласно критериям приемлемости, «случаи использования КОК курящими женщинами в возрасте до 35 лет относят ко 2-

й категории приемлемости; в возрасте старше 35 лет и выкуривании менее 15 сигарет в сутки — к 3-й категории, более 15 сигарет — к 4-й категории. Если женщина отказалась от курения менее чем за год до использования КОК, метод относят к 3-й категории, больше года — ко 2-й категории» [26].

Требования к КОК, назначаемым женщинам с избыточной массой тела: метаболическая инертность, наличие дополнительных лечебных свойств, отсутствие влияния на синтез гормона, связывающего половые стероиды, антиандрогенное действие, безопасность в плане тромботических осложнений, дополнительные лечебные возможности при исходных метаболических нарушениях [30]. Максимально соответствуют требованиям микронизированные КОК с дроспиреноном [23, 24, 32]. Ряд авторов [23] отмечают возможность дроспиренона плавно (в течение 6–12 мес.) снижать вес [30, 32]. Снижение веса происходит за счет удаления из организма лишней жидкости, прямого подавления пролиферации адипоцитов, модификации пищевого поведения [30, 32].

В препаратах КОК контрацептивное действие оказывает гестаген. Прогестагены, в зависимости от предшественника, могут быть разделены на 3 группы (производные прогестерона, тестостерона и спиронолактона). При наличии у женщины МС в качестве гестагенного компонента наиболее безопасным считается назначение производных прогестерона или спиронолактона (дроспиренон), которые обладают нейтрализующим эффектом на обмен углеводов и липидов, свёртывающую/противосвёртывающую систему.

Дроспиренон (ДРСП) является производным 17 α -спиронолактона и проявляет прогестагенную, антиандрогенную и антиминералокортикоидную активности. Дроспиренон является антиандрогенным компонентом, эффективность 3 мг сравнима с 25 мг спиронолактона. Несмотря на схожесть со спиронолактоном, у дроспиренона преобладает антиминералокортикоидный эффект. Данный факт имеет особую значимость в формировании избыточной жировой ткани. Что касается прибавки массы тела,

давними плацебо-контролируемыми исследованиями уже доказано отсутствие подобных побочных эффектов на фоне приёма КОК [63, 127].

По результатам Кохрановского ревью, включившее 49 исследований по поводу прибавки массы тела на фоне приёма КОК, выявлено, что большинство КОК с разной комбинацией эстрогенов и гестагенов не приводят к увеличению массы тела [86]. В работах Сапрыкина и соавт. показано, что на фоне приема дроспиренонсодержащего КОК через 6 мес. отмечалось снижение ИМТ на 7,45% (по сравнению с исходным уровнем; $p < 0,05$). Тем не менее у некоторых женщин не исключено гормональнозависимое увеличение массы тела на фоне приёма активных таблеток, нивелировать которое можно назначением КОК с антиминералкортикоидной активностью.

Дроспиренон, являющийся активным веществом многих КОК, предупреждает прибавку массы тела и периферические отёки (за счёт гормонозависимой задержки жидкости) и благодаря этому хорошо переносится пациентами [15, 16].

Е.В. Енькова в статье «Влияние нового перорального контрацептива на метаболизм и состояние сердечно-сосудистой системы» отмечает, «дроспиренон в большей степени, чем любой другой синтетический гестаген, сходен с эндогенным прогестероном и так же, как прогестерон, способен нейтрализовать вызываемую эстрогеном стимуляцию выработки альдостерона [52, 106, 121]. Благодаря этому свойству дроспиренон может предотвращать неприятные симптомы, являющиеся следствием задержки натрия и воды, которые часто служат основными причинами отказа женщин от приема КОК: нагрубание молочных желез, увеличение массы тела [85]. Наряду с этим, благодаря антиандрогенной активности, дроспиренон может эффективно уменьшить явления угревой сыпи, себореи и гирсутизма». Также известно, что ДРСП снижает индуцированную альдостероном резистентность к инсулину [109].

Таким образом, пациенткам с избыточным весом/ожирением, для контрацепции целесообразным является применение

дроспиренонсодержащих оральных контрацептивов. Данные препараты обеспечивают надежную и безопасную контрацепцию, обладают хорошей переносимостью. Дроспиренон, оказывает антиминералокортикоидный и антиандрогенный эффект и способствуют нормализации массы тела и профилактике перехода избыточной массы тела в ожирение. Таким пациенткам не рекомендуется назначение предшественников тестостерона (левоноргестрел, дезогестрел, гестаден и др.), так как ожирение часто сопровождается яичниковой гиперандрогенией. При этом диеногест, относящийся к гестагенам IV поколения, является исключением, т.к. его преимуществом является избирательная активация прогестероновых рецепторов, не затрагивая андрогенные, эстрогеновые и глюкокортикоидные рецепторы, что весьма важно при выборе метода контрацепции для женщин с проблемами избыточного веса.

Известно, что эстрогены, содержащиеся в составе КОК, имеют свойство оказывать благоприятный эффект на липидный профиль крови, путём увеличения концентрации «хороших» липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижения атерогенных фракций липидов – липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Вместе с тем, синтетический этинилэстрадиол имеет значительные эстрогенные свойства, чем природный, и может быть назначен пациенткам с избыточным весом/ожирением, так как обладает устойчивостью к процессу метаболизма в печени.

Вызванное применением гормональной контрацепции увеличение концентрации общего холестерина, триглицеридов, фосфолипидов и липопротеидов лицам с ожирением 2–3-й степени, могут служить причиной развития инфаркта миокарда, особенно при наличии ещё и других факторов риска. Необходимо помнить, что развитие вышеперечисленных нарушений липидного спектра и артериальная гипертензия зависит от дозы эстрогенного компонента, входящего в состав КОК, так как учёными уже давно доказано, отсутствие или снижение проявления этих изменений при уменьшении дозы эстрогенов. Вместе с тем, при применении чисто прогестиновых оральных

контрацептивов изменения некоторых показателей углеводного обмена были выявлены в меньшей степени, чем КОК. Поэтому они считаются контрацептивами первой линии для курящих женщин с ожирением и сопутствующим сахарным диабетом после 35 лет [6].

Есть данные о различном влиянии КОК на метаболизм глюкозы и гомеостаз инсулина. Причем одни авторы полагают о том, что резистентность к инсулину индуцируется прогестином, другие свидетельствуют, что это связано с эстрогеновым компонентом и утверждают, что прогестин влияет только на период полураспада инсулина [66]. Вышеизложенное опровергается выводами Кокрановского обзора, посвященный оценке безопасности гормональной контрацепции при сахарном диабете и данными, полученными в популяции здоровых женщин, которые единогласно показывают, что низкодозированные КОК практически не влияют на метаболизм глюкозы и инсулинемию [146].

В рекомендациях ВОЗ, обновленных в 2015 году, указано, «преимущества КОК превосходят доказанные риски, связанные с их применением у больных сахарным диабетом 1-типа (СД1), т.е. этот метод контрацепции может быть рекомендован для применения при СД1 при отсутствии осложнений (нейропатия, нефропатия, ретинопатия, макрососудистые осложнения)» [11]. Однако исследования Григорян О.Р. и соавт. показали, что через 24 месяцев при применении КОК, содержащий 30мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП, выявлено достоверно значимое повышение инсулинопотребности (19,6%) у женщин репродуктивного возраста с СД1.

Л.В. Сапрыкина и соавт. отмечают, «выявлено отсутствие статистически значимых изменений показателей углеводного обмена, в том числе и у пациенток со значением индекса НОМА не верхней границе нормы при применении КОК».

Поскольку ключевую связующую роль между компонентами МС играет ИР, в качестве патогенетического лечения возможно применения препаратов, улучшающих инсулиночувствительность тканей, – инсулиносенситайзеры.

Одним из препаратов выбора фармакотерапии МС является метформин, относящийся к группе бигуанидов.

Основное действие метформина направлено на преодоление ИР на всех уровнях: в печени, в скелетной мускулатуре, в жировой ткани [88, 141]. Клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность метформина, в том числе и в отношении дислипидемии: он улучшает показатели липидного спектра (снижает ЛПНП, ЛПОНП, повышает ЛПВП). Уменьшение ИР на фоне применения метформина обуславливает эффективность его применения при НАЖБП, улучшая клинико лабораторные и гистологические показатели [112]. Своевременная диагностика МС и правильное ведение пациента с использованием немедикаментозных и медикаментозных средств, направленных на все звенья патогенеза, позволят продлить жизнь и значительно улучшить ее качество. Но только достижение целевых уровней липидов наряду с коррекцией других факторов может гарантировать значимое снижение сердечно-сосудистого риска.

В практической гинекологии при подборе надёжного и безопасного метода контроля фертильности применяются «Критерии приемлемости использования контрацептивных средств, ВОЗ, 2015» (таб. 1.6.1.), которые позволяют оценить отсутствие побочного воздействия лекарственных средств, содержащих разный состав и дозировку половых стероидов.

Согласно этим критериям, для определения приемлемости контрацепции необходимо акцентировать внимание на следующие факторы риска: «возраст женщины, наличие/отсутствие грудного вскармливания, риск венозной тромбоэмболии, нарушение липидного обмена, послеродовой сепсис, возникновение внематочных беременностей в анамнезе, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, мигрень, тяжелые заболевания печени, повышенный риск инфекций, передаваемых половым путем, ожирение и вредные привычки (табакокурение, алкоголь, малоподвижный образ жизни, погрешности в питании)».

Критерии приемлемости использования контрацептивных средств.

Категории МЕС для приемлемости контрацепции:	
Категория 1:	Состояние, при котором нет ограничений для использования данного метода контрацепции.
Категория 2:	Состояние, при котором преимущества использования метода в целом превалируют над теоретическими или доказанными рисками.
Категория 3:	Состояние, при котором теоретические или доказанные риски как правило превалируют над преимуществами использования метода.
Категория 4:	Состояние, при котором применение метода контрацепции представляет собой неприемлемый риск для здоровья.

В статье «Контрацепция у женщин с ожирением» Андреева Е.Н. и соавт. подробно описывают недостатки и преимущества других методов контрацепции:

✓ «левоноргестрел-содержащая внутриматочная система «Мирена» (ЛНГ- ВМС) считается оптимальным вариантом для больных с ожирением, так как не влияет на массу тела, а высвобождаемый прогестаген – левоноргестрел защищает эндометрий от пролиферативных процессов, характерных для женщин с хронической гиперэстрогенией, развившейся за счет преобладания жировой ткани.

Однако, учёными доказано, что прогестины, имеющие повышенную андрогенную активность (левоноргестрел), способствуют повышению уровня ЛПНП и уменьшению выработки «хороших холестерина» - ЛПВП.

✓ Барьерная контрацепция у пациенток с ожирением является вариантом выбора при наличии противопоказаний к использованию других методов контроля фертильности. Данный метод контрацепции лишен

свойства прибавки массы тела, так как не влияет на липидный спектр/углеводный обмен, а также систему гемокоагуляции/фибринолиза и не вызывает побочных эффектов. Однако такой подход предотвращения беременности менее эффективен, чем прием КОК.

✓ Лапароскопическая или минилапаротомная перевязка маточных труб, либо трансцервикальная окклюзия маточных труб. По данным зарубежных авторов, этому способу женщины с ожирением отдают предпочтение в преобладающем большинстве случаев, так как они славятся своей высокоэффективностью и надёжностью. Однако у больных с ожирением не избежны операционные осложнения. Кроме того, при ожирении специалисты сталкиваются с различными трудностями во время операции: анестезиологическое пособие и видимость фаллопиевых труб, технические сложности с закупоркой труб, увеличение продолжительности операции, риск повреждения внутренних органов, гнойно-септические осложнения, гематомы и геморрагии, увеличение сроков госпитализации. Выполнение трансцервикальной гистероскопической стерилизации, при которой в маточные трубы вводятся микроскопические спирали, предотвращающие наступление беременности, в меньшей степени зависит от ИМТ, не требует общего наркоза, разрезов брюшной стенки и манипуляций на органах брюшной полости и малого таза.

✓ Гистероскопическая стерилизация считается менее опасной исходя из количества хирургических осложнений, в связи с чем является приемлемой альтернативой лапароскопии с целью стерилизации у больных ожирением. Однако не все врачи владеют данным методом и не во всех лечебно-профилактических учреждениях это доступно. Минилапаротомический доступ к маточным трубам (2–5 см разрез в надлобковой области) более эффективен у женщин с нормальной массой тела по сравнению с больными ожирением, кроме того, при ожирении операция не лишена технических трудностей.

✓ Еще одним эффективным и безопасным вариантом контрацепции, для женщин с любыми сопутствующими заболеваниями, при решении пары больше не иметь детей является стерилизация мужчины при условии, что он – единственный половой партнер.

✓ ВМС благодаря своему нейтральному воздействию на углеводный и жировой обмены, а также на систему гемокоагуляции и фибринолиза, согласно рекомендациям ВОЗ могут использоваться женщинами с ожирением без ограничений, вне зависимости от наличия макро- и микрососудистых осложнений, а также длительности заболевания» [118].

Выбор метода контроля фертильности, с одной стороны, кажется не сложным, но с другой — имеет свои трудности, так как при назначении какого-либо метода контрацепции детально нужно учитывать особенности половой активности, менструальной функции, соматический статус и т. д. Немаловажное значение также имеют финансовая доступность, конфиденциальность и комфорт в использовании. Первостепенными запросами пациенток к методам контроля фертильности в настоящее время являются безопасность, эффективность и лечебные действия [1, 4].

Таким образом, при столкновении перед вопросами выбора метода контрацепции для женщин с сопутствующим МС, в первую очередь необходимо определить наличие противопоказаний к использованию данного метода, тщательно изучив индивидуальные предпочтения женщины, социальные факторы, наследственность и соматический статус. При отсутствии противопоказаний к применению определяется вероятность наступления беременности. Предварительно проведённые общий и гинекологический осмотр, лабораторные анализы (липидный спектр, показатели углеводного обмена, коагулограмма, биохимический анализ), помогают определить и рекомендовать для нее надёжные и безопасные с медицинской точки зрения методы контроля фертильности. Однако необходимо разъяснить пациентке о пользе и риске всех существующих на

сегодняшний день методов контрацепции, так как выбор всегда остаётся за ней.

Итак, при подборе метода контрацепции всегда требуется индивидуальный подход к каждой пациентке. Наличие на фармацевтическом рынке огромного ассортимента оральных контрацептивов даёт возможность акушер-гинекологу индивидуально подобрать контрацептив в нужном режиме применения, исходя из возраста, конституции и соматических заболеваний женщины. Контрацептивные препараты последних поколений кроме безопасности и надёжности в применении наделены многочисленными непротивопоказательными лечебными свойствами, в т. ч. в отношении онкологического процесса. Всё вышперечисленное даёт возможность надеяться, что акушер-гинекологи совместно с эндокринологами смогут одолеть длительно существующее отрицательное мнение о методах гормональной контрацепции и увеличить их применение до уровня экономически развитых стран мира.

В нашей стране Боборахимовой У.М. проводилась работа по изучению клинико-лабораторных эффектов современных комбинированных оральных контрацептивов у женщин, страдающих ожирением [8]. Основным направлением этого исследования было изучение влияния дроспиренон содержащих КОК на уровень лептина и гомоцистеина, также были изучены изменения основных показателей углеводного и липидного обменов. Кроме того, автор проводил сравнительный анализ между двумя КОК с и без содержания метафолина (ярина плюс и мидиана), результаты которого показали, что женщинам с ожирением и желающим продолжить свою репродуктивную функцию, в качестве контрацептива благоприятным является применение низкодозированного дроспиренон содержащего КОК в составе которых есть метафолин.

Несмотря на то, что в Узбекистане проводились исследования, посвящённые различным аспектам метаболического синдрома (Расуль-Заде Ю.Г., Каюмов У.К., Каюмова Д.Т.) и комбинированных оральных

контрацептивов (Аюпова Ф.М., Хамдамова М.Т., Каттаходжаева М.Х., Рахманова Н.Х., Боборахимова У.М.), однако проблема выбора безопасного и надёжного метода контрацепции, в том числе послеродовой, возможные побочные эффекты применения гормональной контрацепции у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом, факторы риска развития метаболического синдрома во время беременности остаются полностью неизученными. Эти вопросы приобретают всё более острый характер, так как увеличивается количество женщин с МС, а искусственный аборт грозит нарушениями репродуктивной функции женщин. Это явилось основой для проведения данного исследования.

II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика исследуемых групп пациенток

В данной работе было обследовано 136 женщин репродуктивного возраста (116 женщин с избыточным весом/ожирением и 20 женщин с нормальным весом), которые обратились за амбулаторной помощью по вопросу выбора метода контрацепции.

Для углубленного исследования после соответствующего скрининга женщин были сформированы 3 группы: основная группа, группа сравнения и контрольная группа.

В 1 - основную группу вошли 51 женщин с развившимся во время беременности метаболическим синдромом и обратившихся в послеродовом периоде после завершения грудного вскармливания по вопросу контрацепции;

Во 2 - группу сравнения включили 65 женщин, с длительно существующим метаболическим синдромом, обратившихся по вопросам контрацепции самостоятельно.

3 - контрольную группу составили 20 женщин с нормальной массой тела также обратившихся самостоятельно для решения вопроса о профилактике нежеланной беременности.

Критериями включения в 1 группу были признаки МС, впервые выявленные в период гестации и в послеродовом периоде. Ранее женщины наблюдались во время беременности по поводу различных осложнений гестации в отделении патологии беременных перинатального центра Хорезмской области (главный врач Матьякубова С.А.) в 2020-2021 гг. Критериями исключения были многоплодная беременность и ожирение, возникшее до беременности.

Критерии включения во 2 группу: наличие избыточного веса или ожирения, согласно критериям International Diabetes Federation (2005), а именно: основной критерий – центральное ожирение (окружность талии у пациенток 80 см и более) и репродуктивный возраст (от 15 до 49 лет). Критерии исключения: наличие стандартных противопоказаний к использованию КОК и органическая патология гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников.

В нашем исследовании для диагностики МС мы использовали унифицированные критерии, рекомендованные IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS, IASO в 2009 году. Согласно этой классификации МС диагностируют при наличии любых 3 и более из 5 признаков:

1. Абдоминальное ожирение (ОТ более 80 см);
2. Триглицериды $>1,7$ ммоль/л или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии;
3. Уровень ЛПВП менее 1,3 ммоль/л;
4. Повышение АД $>130/85$ мм рт.ст. или приём гипотензивных препаратов;
5. Повышенный уровень глюкозы натощак ($>6,1$ ммоль/л) или приём гипогликемических лекарственных средств.

Основным компонентом МС является абдоминальное ожирение (АО).

Сбор материала проводился в частных клиниках «Zurriyot-shifo» в городе Ургенч (главный врач Уразбаева Н.У.) и «Corall Medical» в городе Ташкент (главный врач Максудова Ф.Т.) в 2021-2022 гг.

Возраст обследованных колебался от 18 до 42 лет и составлял в среднем $28,4 \pm 6$ лет. Средний возраст обследованных женщин сильно не отличался во всех 3 группах и составил в 1 группе $26,9 \pm 0,74$ лет, во 2 группе - $28,9 \pm 0,76$ лет, в контрольной группе - $30,6 \pm 1,5$ лет. Стандартное обследование включало опрос (сбор жалоб и анамнеза), объективный осмотр и лабораторно-инструментальные исследования. При сборе анамнеза особое внимание уделялось:

- семейному анамнезу (для выявления наследственной предрасположенности к ожирению, артериальной гипертензии, сахарному диабету, ишемической болезни сердца);
- социальному анамнезу (профессия и должность, стрессовые ситуации, особенности пищевого поведения в виде склонности к перееданию или перемещения основного суточного рациона на позднее вечернее время);
- акушерско-гинекологическому анамнезу (время наступления менархе, нарушение менструального цикла, первичное/вторичное бесплодие, течение беременности и родов, прибавка в весе во время беременности, гестационная артериальная гипертензия и гестационный сахарный диабет, аборт, невынашивание беременности).

Общий осмотр был направлен на выявление типа телосложения – яблочный или грушевидный, признаков гиперандрогении (гирсутизм, акне, себорея, лобно-височное облысение) и клинических признаков инсулинорезистентности (нарушение дыхания во время сна – храп и обструктивное сонное апноэ, нигроидный акантоз, стрии). Кроме того, для выявления патологии со стороны органов репродуктивной системы женщинам был проведен гинекологический осмотр, включающий осмотр в зеркалах, бимануальное исследование, пальпацию молочных желез. Каждой обследуемой женщине было проведено измерение антропометрических показателей (рост, вес, окружность талии (ОТ). Для характеристики массы тела был вычислен индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $ИМТ = В/Р^2$ (кг/м²).

Согласно рекомендациям ВОЗ существует следующая интерпретация показателей ИМТ (табл. 2.1.1.).

Окружность талии измеряли специальной сантиметровой лентой в соответствии с протоколом ВОЗ – в средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней части гребня подвздошной кости. При этом обследуемый должен иметь на себе минимум верхней одежды и быть в положении стоя, поставив ступни вместе, руки в стороны и равномерно распределив вес тела. Измерение проводилось в фазе выдоха при расслабленном состоянии пациента. ОТ более 80 см у женщин считается показателем абдоминального ожирения (IDF, 2005).

Таблица 2.1.1.

Индекс массы тела, кг/м ²	Соответствие между массой человека и его ростом
Менее 16,5	Выраженный дефицит массы
16,5-18,49	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5-24,99	Норма
25-29,99	Избыточная масса тела (предожирение)
30-34,99	Ожирение первой степени
35-39,99	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

Артериальное давление (АД) измеряли методом Короткова на обеих руках в положении сидя (пациент опирается на спинку стула, с расслабленными и не скрещенными ногами, рука, на которой измеряется АД, должна лежать на столе – на уровне сердца) после 5-минутного отдыха, в спокойной обстановке. Во время измерения АД запрещалось разговаривать и активно двигаться. Предварительно исключалось испытывать большие

физические нагрузки. Для исследования учитывался наибольший показатель АД. Значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в пределах 120-129 и 80-84 мм рт.ст. соответственно, расценивались как нормальное АД. Артериальная гипертензия (АГ) диагностировалась, если уровни САД/ДАД превышали 130/85 мм рт.ст. Артериальную гипертензию в составе МС определяли по унифицированным критериям метаболического синдрома (IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS, IASO, 2009 г.). После измерения АД регистрировалась частота сердечных сокращений (ЧСС) исходя из частоты пульса, посчитанной за 30 секунд и умноженной на 2. Измерение АД и ЧСС осуществлялось до выполнения забора крови.

2.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования.

2.2.1. Биохимические исследования крови.

Лабораторные исследования проводились на базе частной клиники «Zurriyot-shifo» в городе Ургенч. Забор крови для лабораторных исследований осуществлялся утром из локтевой вены в количестве 5 мл и условиях процедурного кабинета после 8-14-часового ночного голодания. Накануне обследуемые придерживались стандартной диеты, исключался приём алкоголя и в день сдачи анализа было рекомендовано исключить физическое и эмоциональное перенапряжение и воздержаться от чистки зубов, так как в составе многих зубных паст есть глюкоза.

Исследование гормонов.

Для выявления причин гормональных нарушений у женщин контрольной группы и группы сравнения в плазме венозной крови на 2-5 день менструального цикла утром натощак нами определены следующие гормональные показатели:

- Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) (мЕд/л) методом твердофазного ИФА с использованием набора реактивов ФСГ-ИФА (ХЕМА/Россия).
- Лютеинизирующий гормон (ЛГ) (мЕд/л) методом твердофазного ИФА с использованием набора реактивов ЛГ-ИФА К202 (ХЕМА/Россия).
- Пролактин (Прл) (мМЕ/л) методом ИФА с использованием набора реактивов Пролактин-ИФА К206 (ХЕМА/Россия).
- Свободный тестостерон (пмоль/л) методом твердофазного ИФА с использованием набора реактивов Тестостерон-ИФА/102/К219 (ХЕМА/Россия).
- Общий тестостерон (нмоль/л) методом твердофазного ИФА.
- Тиреотропный гормон (ТТГ) (мМЕ/л) методом ИФА с использованием набора реактивов ТТГ-ИФА/101/К201 (ХЕМА/Россия).
- Тироксин (Т4) свободный (пмоль/л) методом ИФА с использованием набора реактивов св.Т4-ИФА/012/К214 (ХЕМА/Россия).
- Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) (мМЕ/л) методом ИФА с использованием набора реактивов АТ-ТПО-ИФА/К131 (ХЕМА/Россия).

Гормональные показатели исследованы на анализаторе Mindray MR-96a (КНР).

ЛГ и ФСГ – гормоны, которые определяют функцию яичников. От их правильного соотношения зависит репродуктивный потенциал женщины, т.е. вероятность наступления беременности. Соотношение ЛГ/ФСГ меняется в зависимости от фазы менструального цикла. В начале менструального цикла показатели ФСГ и ЛГ принято считать базовыми. В норме соотношение ЛГ/ФСГ должно быть не более 2,5. Если этот показатель превышает 2,5, это может быть признаком синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) при наличии других симптомов.

2.2.2. Определение углеводного обмена крови.

В профиль оценки состояния углеводного обмена входят следующие показатели: глюкоза, инсулин, расчетный индекс инсулинорезистентности НОМА-IR. Глюкозу крови определяли утром натощак (базальный уровень) глюкозооксидазным методом с помощью биохимического полуавтоматического анализатора Mindray BA-88A. Исследовали уровень глюкозы только венозной плазмы крови (пробы цельной капиллярной крови не проводили).

Нормогликемия диагностировалась при уровне глюкозы менее 6,1 ммоль/л. При подозрении на манифестный (впервые выявленный) сахарный диабет проверяли гликолизированный гемоглобин.

Чувствительность периферических тканей к инсулину определяли непрямым методом исходя из концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ), которую определяли в плазме венозной крови утром натощак методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реактивов Инсулин-ИФА/1042/К267N (Хема/Россия). Референтное значение концентрации ИРИ в крови – 2-29 мкЕд/мл. При повышении уровня ИРИ натощак более 25 мкЕд/л у женщин репродуктивного возраста диагностировали базальную гиперинсулинемию (ГИ).

Наиболее простым и доступным способом оценки степени инсулинорезистентности является расчётный показатель НОМА-IR, рассчитываемый на основе базальных уровней глюкозы и инсулина. Этот индекс разработан Matthews D.R. с соавт. в 1985 году и связан с математической гомеостатической моделью (НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Индекс НОМА-IR рассчитывают по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5.$$

Индекс НОМА одинаков как для мужчин и так и для женщин, и в норме не превышает 2,7. После 18 лет этот показатель не зависит от возраста

(возможно повышение этого показателя в подростковый период из-за характерного для этого периода физиологической резистентности к инсулину). Изменение HOMA-IR отмечается при увеличении базального уровня глюкозы или инсулина натощак и свидетельствует о повышении резистентности клеток и тканей к инсулину, что в свою очередь грозит повышенным риском развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний.

2.2.3. Определение липидного спектра крови.

В рамках биохимического исследования определялись концентрации содержания в плазме крови следующих показателей: общий холестерол (ОХ), триглицериды (ТГ), атерогенные (липопротеиды низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП)) и антиатерогенные (липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)) фракции липидов с расчётом коэффициента атерогенности.

Общий холестерол (ОХ) – жироподобное вещество, жизненно необходимое организму, так как он участвует в образовании клеточных мембран всех органов и тканей тела. Именно на основе холестерина создаются гормоны благодаря которым происходит рост, развитие организма и реализация функции воспроизведения. Кроме того, из холестерина образуются желчные кислоты, способствующие всасыванию жиров в кишечнике. По уровню ОХ различали умеренную ($5,0 < \text{ОХ} < 6,5$ ммоль/л) и выраженную ($\text{ОХ} > 6,5$ ммоль/л) гиперхолестеринемию. Холестерол нерастворим в воде и для его транспорта по организму необходимы специальные белки – апопротеины. Образовавшийся комплекс («холестерол+апопротеин») получил название липопротеин. В крови циркулирует несколько видов липопротеинов, которые отличаются пропорциями входящих в их состав компонентов: ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП. Различают «плохие» липопротеины – ЛПНП и ЛПОНП (способствуют образованию в артериях атеросклеротических бляшек) и «хорошие» липопротеины – ЛПВП (удаляют избыточные количества ЛПНП со стенок сосудов). В развитии атеросклероза сосудов

имеет значение не только повышение ОХ в крови, но и соотношение между «плохим» и «хорошим» холестерином – коэффициент атерогенности (КА).

Таким образом, КА – отношение "плохого" холестерина к "хорошему", характеризующее риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Коэффициент атерогенности определяется по формуле:

$$КА = (ОХ - ЛПВП)/ЛПВП$$

Оптимальным считается коэффициент атерогенности, равный 2-3. Результат выше 3 указывает на преобладание «плохого» холестерина, что является признаком атеросклероза. Снижение уровня КА клинического значения не имеет.

Содержание общего холестерина (ОХ), ТГ и ЛПВП определяли на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Mindray BA-88A ферментативным колориметрическим методом с использованием комбинированных диагностических наборов фирмы «DiaSys» (Германия) в плазме венозной крови, взятой после 12-часового голодания. Уровни ЛПНП и ЛПОНП рассчитывали по формуле: $ЛПНП = ОХ - (ЛПВП + ЛПОНП)$; где $ЛПОНП = ТГ / 5$ (Friedewald W.T., 1972).

2.2.4. Методы функциональной диагностики.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось по стандартной методике с использованием ультразвукового сканера «EPIQ-7» (Phillips, Нидерландия). Комбинированное трансабдоминально-трансвагинальное исследование выполнялось конвексным мультисекторным датчиком частотой 3,0-3,8- 5,0 МГц и внутриволостным мультисекторным датчиком частотой 5,5-6,0-7,0 МГц. Критерием поликистозной картины яичников являлось наличие 12 или более фолликулов диаметром 2-9 мм и/или увеличение объема яичников (более 10 см³) [The Rotterdam PCOS consensus, 2004]. Увеличение овариального объема считается более надежным критерием диагностики СПКЯ, чем количество фолликулов [46]. Состояние молочных желез оценивали после опроса, пальпации и ультразвукового исследования в

раннюю фолликулярную фазу (3-5-й день естественного или индуцированного гестагенами менструального цикла). Ультразвуковое исследование молочных желез проводилось с использованием сканера «EPIQ-7» (Phillips, Нидерландия) линейным мультислотным датчиком 6,0-7,0-9,0 МГц.

Каждой женщине проводилась консультация эндокринолога, дополнительное обследование и консультирование у кардиолога проводилось по показаниям.

Все данные о пациентах были внесены в компьютер, и статистическая обработка материала произведена с помощью программы MS Office Excel 2007, StatSoft Statistica 8.0 с использованием критериев Стьюдента-Фишера.

III. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

3.1. Оценка состояния соматического здоровья больных с метаболическим синдромом, роль модифицируемых и немодифицируемых факторов риска

Развитие метаболического синдрома, несомненно, происходит на определенном фоне, где важную роль играют факторы внешней и внутренней среды. Для изучения причин впервые развившегося метаболического синдрома (МС) нами изучены некоторые модифицируемые и немодифицируемые факторы. Одной из важных немодифицируемых причин МС является возраст женщины. Нами изучен возраст всех обследованных пациенток (табл.3.1.1.).

Таблица 3.1.1.

Возраст обследованных пациенток

Возрастные группы	1 группа, основная n=51	2 группа, n=65	Контрольная группа, n=20
-------------------	----------------------------	-------------------	--------------------------

	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 20 лет	2	3,9±2,7	1	1,5±1,5	-	-
20-24 лет	19	37,3±6,8	16	24,6±5,4	6	30,0±10,5
25-29 лет	15	29,4±6,4*	21	32,3±5,8*	2	10,0±6,9
30-34 лет	11	31,6±6,6^	10	15,4±4,5	5	25,0±9,9
35-39 лет	3	5,9±3,3^	14	21,5±5,1	5	25,0±9,9
До 42 лет	1	2,0±2,0	3	4,6±2,6	2	10,0±6,9
Средний возраст обследованных	26,9±0,74* (18-41 лет)		28,9±0,76 (19-42 лет)		30,6±1,5 (21-42 лет)	

Примечание: *-достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*- $p<0,05$), ^- достоверно по сравнению с показателями основной группы (^- $p<0,05$)

Возраст обследованных колебался от 18 до 42 лет и составлял в среднем в 1 группе 26,9±0,74 лет, во 2 группе - 28,9±0,76 лет, в контрольной группе - 30,6±1,5 лет.

Как показал анализ доли различных возрастных групп, среди обследованных, развитие метаболического синдрома, связанного с беременностью – у пациенток 1 группы, чаще наблюдается в возрасте от 20 до 29 лет (66,7%), при этом женщин возрастной группы 25-29 лет было достоверно больше ($p<0,05$), чем в контрольной группе.

Аналогично, во 2 группе с метаболическим синдромом, не связанным с беременностью, женщин этого возрастного интервала было достоверно больше ($p<0,05$), чем в контрольной группе. Всего же женщин в возрасте до 29 лет было 58,4% от числа обследованных в этой группе.

Вместе с тем, женщин возрастной группы 30-39 лет в первой группе было (27,4%) и несколько больше во 2 группе (36,9%). Это связано с тем, что именно женщины более старшего возраста чаще и больше прибавляют в весе, особенно во время беременности, что связано с течением беременности, изменением образа жизни и питания.

Изучение социального статуса обследованных выявило превалирование женщин, проживающих в сельской местности по сравнению с городскими жителями (табл.3.1.2).

Таблица 3.1.2.

Социальный состав обследованных пациентов

	1 группа, основная n=51		2 группа, n=65		Контрольная группа, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Городские жители	17	33,3±6,7	25	38,5±6,1	11	55,0±11,4
Сельские жители	34	66,7±6,7	40	61,5±6,1	9	45,0±11,4
Из них домохозяйки	38	74,5±6,2	44	67,7±5,8	11	55,0±11,4
Работающие	13	25,5±6,7	21	32,3±6,1	9	45,0±11,4

Подавляющее число составляли домохозяйки, которых было в 2-3 раза больше, чем работающих женщин. Этот факт тоже можно отнести к факторам риска развития метаболического синдрома.

Еще один немодифицируемый показатель – это наследственный фактор наших обследованных женщин, изменить который уже невозможно, а следовательно, он может также быть фактором риска развития МС (табл.3.1.3.).

Таблица 3.1.3.

Наследственная отягощенность обследованных женщин

Заболевания	1 группа, основная n=51		2 группа, n=65		Контрольная группа, n=20 пациентов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сахарный диабет	17	33,3±6,7	15	23,1±5,3	4	20,0±7,1
Артериальная гипертензия	21	41,2±7,0	32	49,2±6,2*	5	25,0±7,2
Ожирение	15	29,4±6,4	17	26,2±5,5	-	-

Онкозаболевания	-	-	5	10,8±3,3	2	10,0±6,9
-----------------	---	---	---	----------	---	----------

Примечание: *-достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*- $p<0,05$), ^- достоверно по сравнению с показателями группы сравнения (^- $p<0,05$)

Анализ анамнестических данных о наследственной патологии родителей обследованных женщин показал, что в 1 и 2 группах наследственность чаще была отягощена эндокринными заболеваниями (сахарный диабет, ожирение и др.) по сравнению с контрольной группой, однако различия между ними не достоверны. Еще одним немодифицируемым фактором является наличие в анамнезе артериальной гипертензии (АГ) у родителей пациенток. Так, почти у половины пациенток 1 и 2 группы в наследственности имело место повышение АД, что достоверно больше ($p<0,05$) у женщин 2 группы, чем в контрольной группе.

Перенесенные в детстве и во взрослом периоде инфекционные заболевания могут оказать влияние на дальнейшее качество жизни, привести к снижению иммунитета и повышенной заболеваемости. Во всех трех группах все женщины переносили в течение жизни респираторные инфекции и целый ряд детских инфекций (корь, краснуха, ветрянка, эпид.паротит) (табл.3.1.4.). Однако частота некоторых из них были выше во 2 группе, несколько ниже в 1 группе и достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$).

COVID-19 в средне-тяжелой форме, подтвержденный лабораторно и потребовавший стационарного лечения, перенесли женщины во всех группах в незначительном проценте случаев.

Таблица 3.1.4.

Перенесенные инфекционные заболевания:

Заболевания	1 группа, основная n=51		2 группа, n=65		Контрольная группа, n=20 пациентов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Корь	9	17,6±5,4	7	10,8±3,9	4	20,0±9,2
Гепатит А	4	7,9±2,7^	12	18,5±4,9*	1	5,0±5,0

Ветряная оспа	5	9,8±2,0*^	5	7,7±3,3	1	5,0±5,0
ОРВИ, ОРЗ	51	100,0±0,0	65	100,0±0,0	20	100,0±0,0
Краснуха	2	3,9±2,7^	7	10,8±3,9	-	
Эпидемический паротит	-	-	3	4,6±2,6	-	-
COVID-19	3	5,9±3,3	3	4,6±2,6	1	5,0±5,0

Примечание: *-достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*- $p<0,05$), ^- достоверно по сравнению с показателями группы сравнения (^- $p<0,05$)

Нами изучена также соматическая заболеваемость обследованных женщин. В 1 группе, среди женщин с МС, развившимся во время беременности, соматическая патология проявляла себя в основном во время беременности (табл.3.1.5).

Таблица 3.1.5.

Соматические заболевания пациенток 1 группы с МС, впервые выявленным во время беременности

Заболевания	1 группа, основная n=51	
	абс.	%
Гепатит С	4	7,8
Гепатит В	2	3,9
Хронический холецистит	7	13,7
Диффузный зоб	6	11,8
Хронический гайморит	2	3,9
Хронический бронхит	2	3,9
НЦД по кардиальному типу	5	9,8
Миопия средней ст.	1	2,0
Хронический пиелонефрит	3	5,9
Лимфостаз обеих ног	1	2,0
Впервые выявленный СД 2-типа	2	4,0
ВРВ нижних конечностей	4	7,8

ОРВИ	12	23,5
------	----	------

На первом месте стоят простудные заболевания во время беременности (ОРВИ, хронический бронхит, гайморит).

Часто выявлялся хронический холецистит, носительство вирусов гепатита С и В, что способствовало нарушению метаболических процессов в организме (25,5%).

Несмотря на проводимую женщинам во время беременности плановую коррекцию йодной недостаточности, частой была и патология щитовидной железы – диффузный зоб (11,8%).

Около 10% беременных получали лечение кардиолога по поводу патологии сердечно-сосудистой системы (кардиальный невроз). Эти и другие осложнения у беременных (тяжелая степень рвоты беременных, после которой женщины отмечали повышенный аппетит, угроза прерывания беременности) часто требовали проведения стационарного лечения, что ограничивало физическую активность пациентов.

Таблица 3.1.6.

Сравнительная характеристика соматических заболеваний женщин группы сравнения и контрольной группы

Заболевания	2 группа, сравнения n=65		Контрольная группа, n=20 пациентов		p
	абс.	%	абс.	%	
Бронхит	1	1,5±1,5	-	-	-
Хронический холецистит	21	32,3±5,9*	1	5,0±5,0	<0,05
Хронический гастрит	7	10,8±3,9*	1	5,0±5,0	>0,05
Хронический гайморит	3	4,6±2,6	-	-	-
Аллергический ринит	1	1,5±1,5	-	-	-
Тонзиллит	17	26,2±5,5*	2	10,0±6,9	<0,05

Миокардит, синусовая тахикардия	1	1,5±1,5	-	-	-
Артериальная гипертензия 1 степени	15	23,1±5,1*	2	10,0±6,9	<0,05
Артериальная гипертензия 2 степени	1	1,5±1,5	-	-	-
Патология щитовидной железы	22	33,8±2,4*	3	15,0±8,2	<0,05
Цистит, пиелонефрит	2	3,1±2,2	1	5,0±5,0	>0,05
ЖКБ	4	6,1±2,6	-	-	-

В группе сравнения частота соматических заболеваний значительно выше, чем в контрольной группе и основной группе. Так патология желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь в 6,5 раз чаще наблюдается в группе сравнения по сравнению со здоровыми женщинами и в 2,3 раза чаще, чем в 1 группе. В анамнезе они чаще болели хроническим тонзиллитом и хроническим гастритом. Патология щитовидной железы в 3 раза чаще, чем в первой и более чем в 2 раза, чем в контрольной группе. Наличие этих заболеваний в анамнезе часто являются причиной выявления артериальной гипертензии у 16 пациенток репродуктивного возраста группы сравнения – с МС, возникшем ранее (24,6%).

Следовательно, перенесенные в анамнезе или имеющиеся на данный момент соматические заболевания также способствуют развитию МС у женщин репродуктивного возраста.

Хирургические вмешательства обычно вызывают стресс и тоже в свою очередь могут приводить к метаболическим нарушениям и гормональным изменениям (табл. 3.1.7).

Изучение жизненного анамнеза показало, что такие операции как кесарево сечение, аппендэктомия или выскабливание полости матки по поводу аборта встречались практически одинаково часто во всех обследованных

группах. Однако другие оперативные вмешательства (на яичниках, матке, щитовидной железе, желчном пузыре и др.) чаще имели место в анамнезе у женщин 1 и 2 групп.

Так, женщин с оперативными вмешательствами было больше в группе сравнения (73,8%), что в 3,7 раза чаще ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. В основной группе – с МС, развившимся у женщин во время и после беременности, количество женщин с оперативными вмешательствами в анамнезе было в 2,3 раза больше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе.

Таблица 3.1.7.

Перенесенные операции сравниваемых групп:

Заболевания	1 группа, n=51		2 группа, n=65		Контрольная группа, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кесарево сечение	11	21,6±5,8	14	21,5±5,1	4	20,0±10,5
Аппендэктомия	8	15,7±5,1	14	21,5±5,1	3	15,0±9,9
Выскабливание полости матки	6	11,8±3,3	9	13,8±4,3	1	5,0±5,0
Цистэктомия	-	-	1	1,5±1,5	-	-
Струмэктомия	-	-	1	1,5±1,5	-	-
Гистероскопическая полипэктомия	-	-	1	1,5±1,5	2	5,0±5,0
Холецистэктомия лапароскопическая	-	-	2	3,1±2,2*	1	5,0±5,0
Диагностическая лапароскопия	2	3,9±2,7	2	3,1±2,2	-	-
Операция по поводу зрения	-	-	2	3,1±2,2	1	5,0±5,0
ДЭК	1	2,0±2,0	2	3,1±2,2	-	-

Вмешательство по поводу паховой грыжи	1	2,0±2,0	-	-	-	-
Вмешательство по поводу парапроктита	1	2,0±2,0	-	-	-	-

Примечание: *-достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-p<0,05)

Следовательно, такой фактор риска развития МС, как оперативные вмешательства в анамнезе, вызывающие стресс, можно отнести к немодифицируемым факторам у женщин основной группы и пациенток с МС в группе сравнения.

3.2. Характер репродуктивной функции и гинекологической заболеваемости, как факторы риска метаболического синдрома

Деятельность репродуктивной системы женщины и ее основных функций (репродуктивной, менструальной, половой), ее особенности и нарушения могут приводить к различным осложнениям и заболеваниям, а, следовательно, являться факторами риска развития метаболического синдрома.

Подбор вида контрацепции женщинам с МС в послеродовом периоде часто зависит от основных причин его развития.

В этой связи нами изучен репродуктивный анамнез наших пациенток, включающий паритет беременностей и родов, развившиеся акушерские осложнения, а также частота и виды перенесенных гинекологических заболеваний (табл.3.2.1.).

Таблица 3.2.1.

Паритет беременности в анамнезе в сравниваемых группах

Показатели	Основная группа, n=51		Группа сравнения, n=65		Контрольная группа, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%

1 беременность	24	47,1±7,1 ^{***^^^}	3	4,6±2,6	1	5,0±5,0
2 беременности	15	29,4±6,4	12	18,5±4,8	4	20,0±9,2
3 беременности	9	17,6±5,4	9	13,8±4,3	4	20,0±9,2
4 беременности	3	5,9±3,3	4	6,2±3,0	4	20,0±9,2
5 беременностей	-	-	1	1,5±1,5	1	5,0±5,0
7 беременностей	-	-	1	1,5±1,5	-	-

Примечание: *-достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*- $p<0,05$; ***- $p<0,001$); ^- достоверно по сравнению с показателями группы сравнения (^- $p<0,05$; ^^ $p<0,001$)

Изучение паритета беременности, способствовавшей развитию МС во время и после беременности, показало, что среди обследованных женщин в основной группе с МС, около половины составляли пациентки после первой беременности – 47,1%. Их процент был достоверно выше ($p<0,001$), чем в группе сравнения и контрольной группе. На втором месте женщины имевшие две - и на третьем месте – женщины, имевшие 3 беременности в анамнезе. Во 2 группе преимущество составляли женщины с повторными беременностями в анамнезе - 25 человек. Только у одной женщины было 5 беременностей и у одной 7 беременностей в анамнезе.

Таблица 3.2.2.

Виды репродуктивных потерь в анамнезе у обследованных женщин

Показатели	Основная группа, n=51		Группа сравнения, n=65		Контрольная группа, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
С/п выкидыш	-	-	6	9,2±3,6	1	5,0±5,0
Неразвивающаяся беременность	2	3,9±2,7	14	21,5±5,1*^	1	5,0±5,0
Аборт	5	9,8±4,2	14	21,5±5,1*^	1	5,0±5,0
Преждевременные роды в анамнезе	3	5,9±3,3	-	-	-	-

Примечание: *-достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*- $p<0,05$), ^- достоверно по сравнению с показателями основной группы (^- $p<0,05$)

Репродуктивные потери в анамнезе составляли у беременных основной 1 группы в 20% случаев, во 2 группе – 52,3%, что достоверно больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Так, беременность осложнилась самопроизвольным выкидышем чаще у женщин группы сравнения (9,2%), по сравнению с контрольной группой, но не существенно. Искусственным абортom завершилась беременность в анамнезе почти у одной трети женщин 2 группы, что почти в 2,2 раза больше, чем у женщин основной группы. Неразвивающаяся беременность также больше встречалась у женщин группы сравнения, что в 5,5 раз достоверно превышала показатели основной группы ($p < 0,05$).

Немаловажное значение в развитии метаболических изменений в организме женщины имеет акушерская патология, развившаяся во время гестации (табл.3.2.3.). Так, наиболее частой патологией во время беременности был гестационный пиелонефрит, развившийся у одной трети женщин.

Таблица 3.2.3.

Акушерская патология пациенток с МС, впервые выявленным во время беременности

Виды патологии	1 группа, основная n=51	
	абс.	%
ПОНРП легкой степени	2	4,0
Гестационный пиелонефрит	18	35,3
Угроза преждевременных родов	7	13,7
ПДРПО	2	4,0
ХАГ	3	6,0
Гестационная гипертензия легкой степени	15	29,4
Преэклампсия легкой степени	5	10,0
НМППК 1 А ст.	3	6,0
НМППК 1 Б ст.	2	4,0
СОРП 1-2 степени	2	4,0

Холестаза беременных	2	4,0
Полное предлежание плаценты	1	2,0
Гестационный сахарный диабет	2	4,0
Кольпит	12	24,0
Перинатальная потеря в анамнезе	4	8,0
Анемия тяжёлой степени	11	21,6
Анемия средней степени	35	68,6
Анемия легкой степени	5	10,0

Такая высокая частота пиелонефрита естественно отразилась на частоте развития гипертензивных состояний во второй половине беременности, таких как гестационная гипертензия и преэклампсия легкой степени – 39,2% (всего у 20-ти женщин). Допплерометрические исследования выявили нарушения маточно-плацентарного кровотока (9,8%) и развития синдрома отставания роста плода (СОРП) у 4% женщин. Кроме того у 3-х женщин имела место хроническая артериальная гипертензия (ХАГ – 6%).

Такие осложнения как угроза преждевременных родов, полное предлежание плаценты являлись причиной длительной госпитализации и охранительного режима для сохранения беременности у 9 (17,6%) женщин. Гестационный сахарный диабет, холестаза во время беременности, анемии различной степени тяжести также являются факторами риска развития МС у более чем половины женщин 1 группы. Анемия беременных встречалась у всех женщин 1 группы, что является характерной особенностью для Хорезмского региона.

Перинатальные потери были в анамнезе у 4 пациенток 1 группы, что способствовало развитию стрессовой ситуации в семье и страху перед следующей беременностью.

При анализе гинекологической заболеваемости женщин группы сравнения выявлено достаточно много факторов риска, большинство из которых отягощённый гинекологический анамнез, нарушение менструального

цикла, гормональные нарушения, которые требовали длительного приёма гормональных препаратов (от 2х до 5 лет), что достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p<0,05$), и что могло стать причиной чрезмерной прибавки веса с последующим развитием МС.

Так, у половины женщин (49,2%) 2 группы сравнения в анамнезе было бесплодие, преимущественно первичное, лечение которого обязательно включало прием гормональных препаратов для коррекции яичникового цикла и повторных стимуляций овуляции, достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p<0,05$) (табл.3.2.4.).

Таблица 3.2.4.

Сравнительная характеристика гинекологических заболеваний в контрольной группе и группе сравнения

Заболевания	2 группа, n=65		Контрольная группа, n=20		p
	абс.	%	абс.	%	
Бесплодие-1	24	36,9±6,0*	2	10,0±6,2	<0,05
Бесплодие-2	8	12,3±4,1	-	-	-
СПКЯ	39	60,0±6,1*	1	5,0±5,0	<0,05
Функциональная гиперпролактинемия	22	33,8±5,9*	1	5,0±5,0	<0,05
Аденомиоз	14	21,5±5,1*	1	5,0±5,0	<0,05
Неразвивающаяся беременность	14	21,5±5,1*	1	5,0±5,0	<0,05
Миома	2	3,1±2,2	1	5,0±5,0	>0,05
Фолликулярная киста	-	-	1	5,0±5,0	-
Эндометриоидная киста	1	1,5±1,5	-	-	-
Кисты эндоцервикса	2	3,1±2,2	-	-	-

Двухсторонний аднексит	4	6,2±3,0	-	-	-
Параовариальная киста	1	1,5±1,5	-	-	-
Гипоплазия матки	4	6,2±3,0	-	-	-
Сальпингит	2	3,1±2,2	-	-	-
Эрозия шейки матки	-	-	3	15,0±8,2	-

Примечание: *-достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-p<0,05)

Причинами бесплодия в значительном числе случаев у женщин 2 группы были синдром поликистозных яичников – 60% (СПКЯ), гиперпролактинемия у одной трети женщин и аденомиоз у одной пятой пациенток, встречавшиеся чаще, чем у женщин контрольной группы (p<0,05). Во всех этих случаях в лечение входили и гормональные препараты, которые зачастую способствуют повышению индекса массы тела (ИМТ) женщины. Сюда же можно отнести и женщин с гипоплазией матки, получавших длительное комплексное лечение.

Часть пациенток получали лечение по поводу кист яичников, миомы матки. Еще один фактор мог способствовать развитию МС – это неразвивающаяся беременность или самопроизвольный выкидыш, различия с контрольной группой не достоверны. Известно, что прерывание беременности приводит к изменению баланса гормонов, метаболическим изменениям, а сама процедура прерывания способствуют развитию стресса и отрицательных эмоций у женщины. Все эти факторы могут быть отнесены к модифицируемым факторам риска развития МС.

Нами также изучен характер нарушений менструальной функции женщин 2 группы по сравнению с группой контроля (табл. 3.2.5.). Многие пациентки группы сравнения с МС отмечали в анамнезе различные виды нарушений менструального цикла в периоде пубертата, затем в

репродуктивном периоде, по поводу которых они получали лечение. Так например, у некоторых пациенток в анамнезе было 2-3 вида нарушений менструально-овариального цикла (МОЦ), которые они связывали с перенесенными соматическими заболеваниями, операциями, стрессами. Наиболее часто отмечалась в анамнезе альгодисменорея (около 37% пациенток) и у одной трети - вторичная олигоменорея и несколько реже – первичная олигоменорея. Все эти показатели встречались в группе сравнения с МС достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в контрольной группе.

Таблица 3.2.5.

Характер нарушений менструальной функции у женщин группы сравнения с МС

Виды нарушений	2 группа, n=65		Контрольная группа, n=20		p
	абс	%	абс	%	
АМК в виде дисфункционального кровотечения	2	3,1±2,2	1	5,0±5,0	>0,05
Первичная олигоменорея	8	12,3±4,1*	1	5,0±5,0	<0,05
Вторичная олигоменорея	22	33,8±5,9*	1	5,0±5,0	<0,05
Альгодисменорея	24	36,9±6,0*	2	10,0±6,9	<0,05
Вторичная аменорея	2	3,1±2,2	-	-	-

Примечание: *-достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*- $p < 0,05$)

Нередко метаболический синдром проявляется признаками гиперандрогении различной степени, которые у молодых девушек и женщин проявляет себя в первую очередь высокой частотой акне (табл. 3.2.6.). Около половины пациенток отметили, что в пубертатном периоде долго лечились от частого появления акне. Черный акантоз, гирсутизм различной степени, стрии имели место у большинства обследованных женщин группы сравнения с МС.

Частота выявления их была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, для возникновения и развития МС у женщин группы сравнения было достаточно много факторов риска - большую часть из которых можно отнести к немодифицируемым факторам – гинекологический анамнез, нарушения менструальной функции, гормональные нарушения в пубертате, длительное лечение гормональными препаратами в анамнезе и другие.

Таблица 3.2.6.

Частота встречаемости клинических признаков гиперандрогении у женщин группы сравнения с МС

Показатели	Группа сравнения, n=65 пациентов		Контрольная группа, n=20 пациентов		p
	абс.	%	абс.	%	
Акне	30	46,2±6,2*	4	20,0±9,2	>0,05
Чёрный акантоз	32	49,2±6,2*	1	5,0±5,0	<0,001
Стрии	25	38,5±6,1*	1	5,0±5,0	<0,001
Гирсутизм	30	46,2±6,2*	4	20,0±9,2	<0,05

3.3. Причины развития метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста и его диагностика

Для определения степени ожирения, как основного признака метаболического синдрома имеет значение показатель индекса массы тела (ИМТ), вычисляющийся отношением веса к росту человека.

Всем пациенткам проведены антропометрические исследования роста, веса и объёма талии. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{В} / \text{Р}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}$$

Показатель роста практически у всех обследованных был на уровне среднего и выше среднего роста (табл. 3.3.1.). А вес пациенток на момент

обращения в группах сильно отличался. Так, у женщин 1 группы с МС вес был достоверно больше, чем у женщин 2 и контрольной групп ($p < 0,001$).

Эти показатели позволили определить ИМТ (табл.3.3.2.).

Таблица 3.3.1.

Антропометрические показатели обследованных женщин

Антропометрические показатели	1 группа, с МС после беременности, n=51	2 группа с МС, n=65	Контрольная группа, n=20
Рост, см	160,8±0,77	159,9±0,75	159,3±0,86
Вес, кг	99,6±1,3***^^^	86,8±1,5***	57,8±0,73
ИМТ кг/м ²	38,6±0,35***^^^	34,0±0,55***	22,7±0,21
Окружность талии, см	116,0±0,91***^^^	98,1±1,2***	72,5±0,61

Примечание: * - достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (***- $<0,001$), ^- достоверно по сравнению с показателями основной группы (^^^ $-p < 0,001$)

Таблица 3.3.2.

Показатель индекса массы тела обследованных пациенток

Степень ожирения	Основная группа, n=51 пациентов		Группа сравнения, n=65 пациентов		P
	абс.	%	абс.	%	
Избыточная масса тела (ИМТ 25-30)	-	-	10	15,4±4,5	
1-степень	-	-	32	49,2±6,2	
2-степень	39	76,5±5,4*	17	26,2±5,5	<0,001
3-степень	12	23,5±3,8	6	9,2±3,6	>0,05

Как показали исследования, в 1 группе наиболее часто были выявлены женщины со 2 степенью ожирения, что в 3 раза больше, чем во 2 группе ($p < 0,001$). Также в 2,5 раза больше было женщин с ожирением 3 степени по

сравнению со 2 группой. Пациентки с избыточной массой тела были только во 2 группе.

В этой связи нами путем опроса женщин было установлено, что у женщин 1 группы прибавка в весе за время беременности и грудного вскармливания ребенка составляла от 15 до 31 кг. Такая значительная прибавка в весе может быть результатом изменения поведения, т.е. обычного подвижного образа жизни на менее подвижный, с низкой физической активностью, и изменением пищевого поведения.

При физиологически протекающей беременности прибавка в весе в среднем должна составлять 8-10 кг, но не превышать 12 кг за все время гестации. При этом беременным не назначаются какие-либо ограничения пищевого режима или диеты.

Поэтому нами путем опроса женщин были изучены некоторые факторы, являющиеся модифицируемыми факторами метаболического синдрома – пищевые пристрастия и поведение, а также физическая активность женщины во время беременности (табл.3.3.3.). Так, данные опроса женщин выявили, что течение беременности более, чем у половины женщин основной группы осложнялось повторяющимися симптомами угрозы прерывания беременности во всех триместрах, что требовало стационарного лечения, а также охранительного постельного режима дома для сохранения беременности.

Таковую же причину отмечали и женщины 2 группы, имевшие в анамнезе беременность и роды. Эти показатели были достоверно выше в основной группе ($p < 0,01$). Еще одна модифицируемая причина, на которую указывали женщины основной группы, были репродуктивные потери в анамнезе в 17,6% случаев ($p < 0,05$) и страх потерять беременность, что способствовало пониженной физической активности у 64,7% пациенток основной группы что почти в 1,3 раза чаще, чем во 2 группе.

Почти треть пациенток основной группы отмечали, что после прекращения тяжелой степени рвоты беременных с потерей веса в первом триместре, у них появлялся повышенный аппетит, что приводило к

значительному увеличению веса. Перенесенный в анамнезе или во время беременности стресс также был отмечен пациентками 1 и 2 групп, как причина повышенного аппетита (так называемое «заедание стресса»). Особенно часто эту причину отмечали пациентки группы сравнения с имевшим место МС (12,3%), по сравнению с пациентками 1 группы.

Таблица 3.3.3.

Причины повышения веса по мнению пациенток (данные опроса)

Причины	1 группа, n=51		2 группа, n=65	
	абс.	%	абс.	%
Угроза прерывания беременности	34	66,7+6,7	21	32,3+5,8 ^{^^}
Тяжелая степень рвоты беременных до 12 нед.	16	31,4+6,6	18	27,7+5,6
Стресс	5	9,8+4,2	8	12,3+4,1
Репродуктивные потери в анамнезе	9	17,6+5,4	3	4,6+2,6 [^]
Изменение пищевых привычек	21	41,1+7,0	9	13,8+4,3 ^{^^}

Примечание: [^]- достоверно по сравнению с показателями основной группы ([^]-p<0,05; ^{^^}-p<0,01)

Больше одной трети женщин 1 группы отмечали в анкете изменение пищевых привычек во время беременности – повышенная потребность в сладком и мучных блюдах. У женщин второй группы такие пищевые привычки уже в течение нескольких лет имели около 13,8% пациенток. Следовательно, среди факторов риска развития МС есть модифицируемые

причины, которые в 1 и 2 группе часто связаны с течением беременности, а во 2 группе еще и с жизненным анамнезом.

Для определения роли течения беременности на развитие МС нами были изучены также показатели изменения веса женщин основной группы до беременности и в периоде грудного вскармливания (табл.3.3.4.).

Анализ этих данных показал, что 55% женщин уже до начала беременности имели избыточную массу тела и ИМТ > 25, а значит риск увеличения веса у них был выше, чем у женщин с нормальной массой тела.

Таблица 3.3.4.

Изменение веса женщин 1 группы за время беременности и грудного вскармливания

Показатели	M±m	Граница колебаний
Вес до беременности, кг	64,8±0,88	55-85
Прибавка веса при данной беременности, кг	24,2±0,62	15-31
ИМТ до беременности	25,1±0,18	22,6-29,4
Женщины с нормальной массой тела до беременности (абс/%)	23 (45%)	
Женщины с избыточной массой тела до беременности (абс/%)	28 (55%)	

Прибавка веса за время гестации достигала у некоторых женщин до 25-30 кг, что более чем в 2 раза выше, чем должно быть при физиологической беременности. Только у одной пациентки прибавка веса составила 36 кг за счет

развития лимфостаза, слоновости. Однако ее показатели не были включены в статистику.

Сравнивая показатели опроса женщин всех трех групп о причинах развития МС (табл.3.3.5.), можно сделать вывод о том, что в первой основной и в группе сравнения наиболее значимыми факторами развития МС являются малоподвижный образ жизни и погрешности в еде, т.е. увеличение потребления углеводов. Эти данные достоверно отличались от контрольной группы ($p < 0,01$). При этом, частота их была выше в основной группе женщин, вес которых резко увеличился за время беременности и грудного вскармливания.

Таблица 3.3.5.

Вредные привычки сравниваемых групп:

Заболевания	Основная группа, n=51 пациентов		Группа сравнения, n=65 пациентов		Контрольная группа, n=20 пациентов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Малоподвижный образ жизни	33	64,7±6,8**	33	50,8±6,2*	2	10,0±6,9
Погрешности в диете – «заедание стресса» (сладкое)	44	86,3±4,9***	49	75,4±5,4***	2	10,0±6,9
Мучные блюда, хлебные изделия	6	11,8±4,6^	18	27,7±5,6	3	15,0±9,2

Примечание: *-достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$;***- $p < 0,001$), ^- достоверно по сравнению с показателями группы сравнения (^- $p < 0,05$)

Таким образом, наши исследования показали, что развитие метаболического синдрома у обследованных женщин репродуктивного возраста имело 2 варианта – в результате немодифицируемых факторов, которые уже нельзя изменить (наследственность, перенесенные заболевания, возраст и социальный статус) и модифицируемых факторов (репродуктивный

анамнез, репродуктивные потери, стресс, образ жизни, пищевые привычки и другие). Наиболее наглядно это видно при изучении анамнеза женщин 1 группы, у которых МС развился во время беременности и лактационного периода. Большая часть из них имели наследственную предрасположенность (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие). Однако провоцирующим фактором этих наследственных факторов можно считать как данные анамнеза, так и течение последней беременности, ее осложнения, изменение пищевого поведения.

Все выше изложенное свидетельствует о том, что врачи первичного звена, осуществляющие антенатальный уход за беременными, должны уделять большое внимание образу жизни, физической активности, пищевому поведению беременной, проводить динамическое наблюдение за весом, ставить ее в известность о физиологической прибавке веса за время гестации. Это позволит снизить частоту развития МС и решит многие вопросы, связанные с послеродовой и интервальной контрацепцией.

IV. ХАРАКТЕР ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

4.1. Характер гормональных показателей у женщин с длительно существующим метаболическим синдромом.

Для выбора препарата гормональной контрацепции нами изучены показатели основных гормонов, ответственных за функцию репродуктивной системы. Мы изучили уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и их соотношение, общего тестостерона, свободного тестостерона и пролактина. Эти показатели изучены у женщин 2 и контрольной групп, обратившихся в частную клинику за амбулаторной помощью по вопросам контрацепции, имеющие МС в течение нескольких лет. Исследования проводились в первую половину менструального цикла – в раннюю фолликулиновую фазу (табл. 4.1.1.).

Таблица 4.1.1.

Результаты гормональных исследований пациенток 2 и контрольной групп

Гормоны	Группа сравнения, n=65 пациентов	Контрольная группа, n=20 пациентов	p	Референсные пределы
ЛГ	11,4±1,0	6,8±0,31	<0,001	2-9,5 МЕд/л
ФСГ	6,1±0,47	5,2±0,23	<0,05	3-12 МЕд/л
ЛГ/ФСГ	2,9±0,12	2,19±0,09	<0,001	менее 2,5
Пролактин	550,0±24,3	372,2±16,2	<0,001	60-600 мМЕ/л
Общий тестостерон	4,5±0,19	4,15±0,18	>0,05	менее 4,6
Свободный тестостерон	3,2±0,14	1,42±0,06	<0,001	менее 4,1

Средний уровень гонадотропного гормона ЛГ, стимулирующего секрецию половых гормонов, колебался от 2,7 МЕд/л до 26,5 МЕд/л и составлял $11,4 \pm 1,0$ МЕд/л, что превышал нормативные показатели в среднем на 20% и достоверно выше, чем в контрольной группе. Уровень ФСГ, который вырабатывается и накапливается в передней доле гипофиза и влияющий на функционирование половых желез, колебался от 0,99 МЕд/л до 10,3 МЕд/л, что укладывалось в показатели нормы. Однако соотношение ЛГ/ФСГ, отражающий репродуктивный потенциал женщины, составило в среднем $2,9 \pm 0,12$, что указывает на наличие СПКЯ.

Необходимо отметить, что УЗИ органов малого таза у обследованных пациенток выявило наличие мультифолликулярных яичников у 60 % обследованных женщин. Данные пациентки постоянно принимали метформин по рекомендации эндокринолога в течение последних 2 лет.

Уровень пролактина колебался от 99,6 до 1141 и составлял в среднем $550,0 \pm 24,3$ мМЕ/л, что достоверно больше, чем в контрольной группе. При этом повышенный уровень пролактина был выявлен у 22 (33,8%) пациенток группы сравнения.

Кроме того нами проводилось исследование общего и свободного тестостерона в крови обследованных пациенток в фолликулиновую фазу. Результаты исследования показали, что уровень общего тестостерона колебался от 1,32 до 6,18 и средний уровень составил $4,5 \pm 0,19$, что соответствовало нормативным показателям. Однако у 55,5 % женщин 2 группы отмечалось повышение уровня общего тестостерона крови. Исследование свободного тестостерона крови проводили по показаниям, при наличии признаков гирсутизма. Уровень свободного тестостерона колебался от 0,1 до 7,3 и среднее значение составило $3,2 \pm 0,14$, что соответствовало нормативным показателям. Однако в 36 % случаев отмечалось повышение.

Одновременно проводилось исследование гормонов, характеризующих функцию щитовидной железы – тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин

свободный (Т4 свободный) и антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) (табл. 4.1.2.).

Таблица 4.1.2.

Результаты исследований гормонов щитовидной железы пациенток 2 и контрольной групп

Гормоны	Группа сравнения, n=65 пациентов	Контрольная группа, n=20 пациентов	P	Референсные пределы
ТТГ	2,37±0,11	2,34±0,09	>0,05	0,3-4,0 мМЕ/л
Т4 свободный	12,8±0,56	16,2±0,75	<0,01	10-25 нмоль/л
АТ-ТПО	12,9±0,56	17,45±0,84	<0,001	менее 31 мМЕ/л

Исследования показали, что средний уровень ТТГ, являющегося основным регулятором функции щитовидной железы был в пределах нормы и составлял 2,37±0,11 мМЕ/л. Однако выявлено повышение этого гормона в 12 % и понижение в 4 % случаев у женщин 2 группы.

Показатель антител к тиреоидпероксидазе, свидетельствующий о наличии аутоиммунного процесса в щитовидной железе, был в пределах нормы, но в 21 % случаев имело место относительное повышение этого показателя.

Уровень свободного Т4 колебался от 0,8 до 29 нмоль/л и среднее значение составило 12,8±0,56 нмоль/л, что соответствовало норме. Однако наблюдалось повышение уровня этого гормона в 8% случаев и понижение в 24 % случаев.

Все пациентки были консультированы у эндокринолога и им проведена коррекция этих нарушений.

Таким образом, у женщин с МС, который существовал в течение нескольких лет имеют место изменения гормонального фона,

соответствующие ультразвуковым признакам СПКЯ и патологии щитовидной железы.

4.2. Особенности нарушений углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом

Патогенез метаболического синдрома (МС) складывается из взаимодействия внешних и внутренних факторов, из которых ведущими являются внутренние – наследственные (генетические) или немодифицируемые факторы, и внешние или модифицируемые факторы, которые определяются данными условиями окружающей среды (приобретенные факторы).

Учитывая важность патогенетического подхода к определению МС, мы изучили показатели углеводного обмена - уровень глюкозы, инсулина, индекс НОМА до и после проведения гормонального лечения (табл. 4.2.1).

Так уровень сахара в крови у пациенток 1 группы колебался от 3,9 до 5,8 ммоль/л. Средний показатель сахара в крови находился в границах нормы ($5,1 \pm 0,13$ ммоль/л). Повышенные показатели наблюдались только у двух пациенток с гестационным сахарным диабетом уровень сахара у которых составил 6,8 и 10,4 ммоль/л. У этих женщин во время беременности была выявлена глюкозурия, наблюдалось осложненное течение беременности (гестационный пиелонефрит, угрожающие преждевременные роды). При этом повышение глюкозы в крови были выявлены во второй половине беременности, что часто совпадало с повышением массы тела женщины.

Во 2 группе уровень глюкозы в крови колебался от 3,7 до 7,4, при этом средние значения были в пределах нормы ($4,9 \pm 0,16$ ммоль/л), т.е. не отличались от уровня глюкозы в 1 и контрольной группах. У этих пациенток повышение уровня глюкозы имели место в анамнезе 5 пациенток, большая часть из них наблюдались у эндокринолога в связи с повышенным весом и принимали препараты метформина. В контрольной группе уровень глюкозы в крови не поднимался, был в пределах нормы.

Таблица 4.2.1.

Показатели углеводного обмена сравниваемых групп

Показатели углеводного обмена	Основная группа, n=51	Группа сравнения, n=65	Контрольная группа, n=20	Референсные пределы
Сахар крови ммоль/л	5,1±0,13	4,9±0,16	4,8±0,14	3,6-6,1 ммоль/л
Инсулин натощак, мкЕд/мл	29,4±0,89***^^^	17,3±1,6	17,4±2,5	2-29 мкЕд/мл
Индекс НОМА	6,8±0,40***^^^	4,1±0,40	2,8±0,61	менее 3

Примечание: *-достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (***- $p<0,001$), ^- достоверно по сравнению с показателями основной группы (^^- $p<0,001$)

А вот средняя величина инсулина, который также определялся, как правило, утром натощак, была значительно выше в 1 группе у женщин с МС, развившимся впервые во время беременности (29,4±0,89 мкЕд/мл), по сравнению с пациентками 2 группы с МС и женщинами контрольной группы ($p<0,001$).

Во 2 и в контрольной группах уровень инсулина был практически одинаков. Такую разницу мы объяснили тем, что у женщин 2 группы с МС, развившимся ранее, имели место компенсаторно-адаптивные реакции, кроме того многие из них получали метформин, что способствовало сохранению показателя инсулина в пределах нормы. При этом женщины с МС, развившимся во время беременности, не получали препарат метформин, не соблюдали углеводную диету и не ограничивали прием жирной пищи.

Повышение инсулина в крови чаще выявлено у женщин 1 группы с ожирением 3 степени (50%), чем у женщин со 2 степенью ожирения (43,5%). Возможный риск повышения инсулина можно предугадать при возникновении базальной гиперинсулинемии, которая наблюдается при

показателях выше 25 мкЕд/мл. Таких пациенток нами было выявлено 16 женщин, что составило 31,4 %, тогда как женщин с гиперинсулинемией было 45%. Это также свидетельствует о том, что недавно развившийся и некоррегированный МС характеризуется низкой адаптацией организма к развившемуся нарушению углеводного обмена.

Во 2 группе с МС, развившемся ранее, базальная гиперинсулинемия наблюдалась только у 3 пациенток. При этом уровень инсулина натощак колебался от 25,9 до 28,5 мкЕд/мл.

Гиперинсулинемия среди пациенток 2 группы отмечалась только у 2 пациенток с уровнями инсулина 39,1 мкЕд/мл и 44,9 мкЕд/мл. Такая низкая частота базальной гиперинсулинемии у пациенток 2 группы объясняется компенсаторно-адаптивной реакцией организма на МС большей длительностью.

Еще одним показателем углеводного обмена является индекс НОМА. Повышение НОМА-IR отмечается при повышении базального уровня глюкозы или инсулина натощак и свидетельствует о повышении резистентности клеток и тканей к инсулину, что в свою очередь грозит повышенным риском развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний. Показатель НОМА-IR, рассчитывается на основе базальных уровней глюкозы и инсулина.

Определение индекса НОМА у наших пациенток выявило, что он был повышен у всех пациенток 1 группы с МС, развившимся во время беременности, колебания которого были в пределах 3,28 до 22,2 при норме ниже 3. Показатель индекса НОМА был в 1,7 раза выше, чем во 2 группе и в 2,4 раза выше, чем в контрольной группе за счет повышения уровня базального инсулина. Это также указывает на эффективность применения у пациенток 2 группы метформина, который повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и повышает утилизацию глюкозы.

Таким образом, у женщин с МС/ожирением различной давности показатели углеводного обмена имеют различную степень выраженности. У

женщин 1 группы с МС, развившимся во время беременности имеет место повышение базального инсулина, что приводит к значительному повышению индекса НОМА, т.е. к повышению инсулинорезистентности, которая лежит в основе развития МС. У пациенток с МС большей давности средняя величина инсулина была в пределах нормы, почти не отличалась от контроля, что указывает на коррегируемость этих показателей метформином, который повышает чувствительность рецепторов к инсулину.

4.3. Особенности липидного спектра крови у пациентов с метаболическим синдромом

Одним из компонентов МС/ожирения является нарушение липидного обмена, характеризующееся повышением атерогенных фракций липидов – липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и гипертриглицеридемией.

Нами изучены показатели липидного спектра у обследованных пациенток. Результаты исследования показали, что в 1 группе женщин с МС, развившимся во время беременности, отмечалось незначительное повышение средней величины общего холестерина (табл.4.3.1), но при этом отмечены индивидуально повышенные значения - от 5,25 до 6,7 ммоль/л у 33 пациенток, что было достоверно выше ($p < 0,01$), чем в контрольной группе.

Во 2 группе также отмечалось индивидуально повышение уровня общего холестерина у 12 пациенток от 5,25 до 6,35 ммоль/л, но средняя величина была в пределах нормы, однако была достоверно выше показателей контрольной группы ($p < 0,05$). В контрольной группе показатели общего холестерина были в пределах нормы.

Триглицериды, являющиеся основным источником энергии организма, были достоверно повышены только у пациенток 1 группы и средняя величина составила $2,7 \pm 0,10$ ммоль/л, что было достоверно выше ($p < 0,001$) таковых во 2 и контрольной группах. При этом у 37 пациенток 1 группы показатель

триглицеридов был выше нормы и колебался от 2,4 до 4,8 ммоль/л. В контрольной группе показатели триглицеридов не превышали нормы.

Таблица 4.3.1.

Показатели липидного спектра крови сравниваемых групп

Показатели жирового обмена	Основная группа, n=51 пациентов	Группа сравнения, n=65 пациентов	Контрольная группа, n=20 пациентов	Референсные пределы
Общий холестерол	5,3±0,10**	5,1±0,12*	4,4±0,25	1-5,2 ммоль/л
Триглицериды	2,7±0,10** *^^^	1,7±0,13	1,6±0,10	до 2,3 ммоль/л
ЛПНП	4,1±0,08** *^^^	3,3±0,14** *	1,6±0,10	0-4,11 ммоль/л
ЛПОНП	1,5±0,04** *^^^	0,39±0,04	0,68±0,05	0,13-1,63 ммоль/л
ЛПВП	1,1±0,02** *^^^	1,2±0,05*	1,4±0,06	>1,15
Коэффициент атерогенности	3,6±0,12** *^^^	3,4±0,17** *	2,3±0,19	до 3

Примечание: *-достоврно по сравнению с показателями контрольной группы (*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001), ^- достоврно по сравнению с показателями основной группы (^^^p<0,001)

Важное значение для оценки липидного обмена у женщин с МС имеют уровень липопротеидов различной плотности, которые показывают наличие риска сердечно-сосудистых заболеваний и степень нарушения метаболических процессов. Исследования крови показали, что уровень ЛПНП был значительно выше у пациенток 1 группы по сравнению с показателем пациенток 2 группы (p<0,001) и контрольной группы (p<0,001). У 30

пациенток 1 группы этот показатель колебался от 4,15 до 4,95 ммоль/л. При норме лаборатории до 4,1 ммоль/л.

ЛПОНП, являющиеся высокоатерогенными липопротеидами, у пациенток 1 группы были выше почти в 4 раза по сравнению со 2 группой ($p < 0,001$) и выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). При этом отмечались индивидуальные колебания выше нормы от 1,65 до 2,1 ммоль/л у 17 пациенток.

Одновременно с повышением липопротеидов низкой плотности имело место снижение уровня ЛПВП, что является риском развития атеросклероза в последующем. Уровень ЛПВП у пациенток 1 группы был достоверно ниже ($p < 0,001$), чем во 2 и контрольной группах. Это еще раз указывает на более значительные нарушения липидного обмена у пациенток с МС небольшой давности, развившимся во время беременности, по сравнению с МС большей давности, при котором развиваются компенсаторно-адаптивные реакции.

Нами был также изучен показатель липидного спектра индекс атерогенности, по которому достоверно можно судить о степени нарушения липидного обмена и вероятности развития атеросклероза.

Наиболее высокие показатели также были выявлены у пациенток 1 группы, которые превышали показатели контрольной группы ($p < 0,05$) и несколько выше показателей пациенток 2 группы. При этом индивидуальные показатели превышали нормативные значения и колебались от 3 до 6 у 41 пациентки. Во 2 группе также имели место индивидуальные повышения у 15 женщин от 3,1 до 5,42.

Таким образом, в развитии МС у женщин важное значение имеет нарушение липидного обмена. Выявленные нами повышенные показатели почти всех индикаторов липидного спектра у пациенток 1 группы с МС, развившимся во время беременности, значительно превышавшие такие же показатели у пациенток с МС большей давности, указывают на более выраженные нарушения обмена липидов. Такие значимые нарушения мы связываем с появлением модифицируемых факторов - отягощенным

акушерским анамнезом, осложненным течением беременности, снижением физической активности, изменением пищевого поведения и привычек, а также наличием немодифицируемого фактора – наследственной предрасположенностью.

Все это свидетельствует о необходимости повышения качества антенатального ухода, информировании беременных о физиологической прибавке веса, пищевом поведении, о возможных нарушениях обменных процессов и высоком риске развития МС, особенно у женщин с отягощенным акушерским анамнезом и патологическим течением беременности, т.е. с модифицируемыми факторами риска.

Обращение женщин на консультацию по поводу контрацепции требует изучения всех этих факторов, и проведения индивидуального подбора метода контрацепции с учетом показаний и противопоказаний, а также принципа «польза-риск» у женщин с различной выраженностью и давностью развития МС.

V. ПОДБОР ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ У ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

5.1. Особенности подбора метода контрацепции в зависимости от показателей углеводного и липидного обменов

Пациентки 1 группы обращались по вопросам контрацепции в послеродовом периоде после завершения грудного вскармливания по разным причинам (через 2-5 месяцев после родов) или были вызваны путем активного патронажа. Пациентки второй и контрольной групп обращались самостоятельно также по вопросам контрацепции.

Нами было обследовано 65 женщин 2 группы с метаболическим синдромом большей длительности для решения вопроса о возможности применения гормональных контрацептивов, наличии противопоказаний.

Среди обследованных женщин этой группы противопоказания к КОК имели 6 (9,2%) женщин с ожирением 3 степени, которые были исключены из дальнейшего исследования.

Для контрацепции пациенткам был предложен дроспиренон содержащий препарат (этинилэстрадиол 30 мг и дроспиренон 3 мг) перорально ежедневно в одно и тоже время в течение 84 дней, т.е. 3 цикла по 28 дней без перерыва, т.к. имеют в составе по 7 таблеток не содержащих гормоны.

Учитывая, что у пациенток имелся МС, нами были изучены показатели углеводного обмена для изучения возможного влияния дроспиренон-содержащих КОКов у пациенток с метаболическим синдромом. Среди 59 исследуемых женщин с ожирением 1 степени были 32 пациенток (54,2%), со 2 степенью – 17 (28,8), и с избыточной массой тела – 10 (17,0%).

До проведения исследования средний ИМТ составил $33,98 \pm 0,55$ кг/м². Исходно среди исследуемых выявлены 15 (23,1%) пациенток с артериальной гипертензией (АГ) 1 степени и 1 (1,5%) пациентка с АГ 2 степени, при этом средние статистические показатели САД и ДАД составили $126,6 \pm 1,8$ и $82,8 \pm 1,3$ мм рт. ст. соответственно.

При анализе показателей антропометрии у обследованных женщин без учёта особенностей распределения жировой ткани, нами выявлено в динамике снижение массы тела при приёме КОК в течение 3 месяцев, однако различия были не достоверны (табл.5.1.1.). Кроме того, в результате трехмесячного курса дроспиренонсодержащего КОК уменьшался также объем талии. У этих пациенток КОК с ДРСП показал значимо лучший эффект на массу тела (снижение массы тела на 2,4%), вероятно, благодаря его антимиинералкортикоидному эффекту. Также несколько ниже стал ИМТ на 0,8.

Таблица 5.1.1.

Динамика антропометрических показателей пациенток 2 группы с избыточной массой тела/ожирением, принимавших 30 мкг ЭЭ/3мг ДРСП

Показатели	Исходно, n=59	Через 3 мес. приёма, n=59	p
Рост (см)	159,85±0,75	159,85±0,75	>0,05
Вес (кг)	86,80±1,53	84,75±1,39	>0,05
ИМТ(кг/м ²)	33,98±0,55	33,20±0,50	>0,05
Объём талии (см)	98,14±1,19	95,58±1,06	>0,05

При исследовании инсулина натощак и глюкозы крови, а также косвенного показателя чувствительности инсулиновых рецепторов в тканях (индекс НОМА) выявлено незначительное увеличение этих показателей (на 12,7%, 7,1% и 16,2% соответственно). Несмотря на эти изменения, уровни глюкозы и инсулина натощак оставались в пределах нормы (табл. 5.1.2).

Таблица 5.1.2.

Динамика показателей углеводного обмена пациенток 2 группы с избыточной массой тела/ожирением, принимавших 30 мкг ЭЭ/3мг ДРСП

Показатели углеводного обмена	Исходно n=59	Через 3 мес. приёма n=59	p
Сахар крови, ммоль/л	4,9±0,16	5,25±0,35	>0,05
Инсулин натощак	17,3±1,6	19,5±0,92	>0,05
Индекс НОМА	4,13±0,40	4,8±0,23	>0,05

Через 3 месяца приема КОК у больных отмечена положительная тенденция к снижению атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 4,5%, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) на 15,4% и увеличению антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на 10,8%. При этом общий холестерин сохранился практически на прежнем уровне (~5 ммоль/л). Это, в свою очередь, благоприятно повлияло на коэффициент атерогенности (КА) – снижение с 3,4 до 2,97 за 3 месяца. По результатам оценки липидного профиля (табл.5.1.3.) после приема дроспиренонсодержащих КОК отмечено также относительное повышение уровня триглицеридов на 8,2% по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$), но в пределах нормативных лабораторных показателей. Считается, что КА является лучшим предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и указывает на атерогенный риск. Следовательно, прием дроспиренонсодержащих КОК у женщин с избыточной массой тела и ожирением не оказывает статистически значимого отрицательного влияния на развитие сердечно-сосудистых осложнений, и одновременно снижает риск развития грозных сердечных заболеваний.

Таблица 5.1.3.

Динамика показателей липидного спектра пациенток 2 группы с избыточной массой тела/ожирением, принимавших 30 мкг ЭЭ/3 мг ДРСП

Показатели жирового обмена	Исходно n=59	Через 3 мес. Приёма n=59	p
Общий холестерол (ммоль/л)	5,1±0,12*	5,08±0,57	>0,05
Триглицериды (ммоль/л)	1,7±0,13	1,84±0,080	<0,05
ЛПНП (ммоль/л)	3,3±0,14***	3,15±0,14	>0,05
ЛПОНП (ммоль/л)	0,39±0,04	0,33±0,016	>0,05
ЛПВП	1,2±0,05*	1,33±0,054	>0,05
Коэффициент атерогенности	3,4±0,17***	2,97±0,13	<0,05

Кроме того, прием пациентами таблеток ОК в течение 12 недель не оказал отрицательного влияния на клинические показатели сердечно-сосудистой системы (систолическое и диастолическое артериальное давление, пульс) (табл. 5.1.4.). По данным нашего исследования среднее САД больных через 3 месяца составило 118,9±1,3 мм рт.ст., частота пульса также была в пределах нормы - 79,8±0,64 уд/мин.

Таблица 5.1.4.

Динамика показателей артериального давления и пульса пациенток 2 группы с избыточной массой тела/ожирением, принимавших 30 мкг ЭЭ/3мг ДПРП

Показатели	Исходно n=59	Через 3 мес. приёма n=59	p
САД (мм рт.ст.)	126,6±1,8	118,9±1,3	<0,01
ДАД (мм рт.ст.)	82,8±1,3	73,7±0,94	<0,001
Пульс (ударов в минуту)	81,2±1,1	79,8±0,64	>0,05

При объективном исследовании в 46,2 % случаев наблюдались клинические проявления гиперандрогении (акне, гирсутизм). На фоне приема низкодозированного КОК к концу 12-ой недели клинического излечения акне удалось достичь у 24 (80%) из 30 пациенток по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$) (табл. 5.1.5.). Прием препарата не отразился на степени гирсутизма у пациенток с таковым до лечения.

Таблица 5.1.5.

Динамика излечения акне и гирсутизма у пациенток 2 группы на фоне приёма 30 мкг ЭЭ/3мг ДРСП

Показатели	Исходно		Через 3 мес. приёма		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Акне	30	46,2±6,2	6	9,2±3,6	<0,001
Гирсутизм	30	46,2±6,2	30	46,2±6,2	>0,05

Одновременно проводилось наблюдение за изменением веса пациенток и соответственно степени ожирения после приема КОК. Динамическое наблюдение за этими показателями выявило, что у четырех женщин с ожирением 1 степени вес и ИМТ снизились и соответствовали избыточной массе тела.

Также с ожирением 2-степени у двух пациенток вес снизился, что соответствовало по ИМТ ожирению 1 степени. Поэтому число женщин с ожирением уменьшилось на 4 (табл. 5.1.6.). Однако необходимо отметить, что колебания веса и показателя ИМТ изменялись незначительно, различия недостоверны. Вместе с тем отсутствие повышения веса является положительным признаком КОК и позволяет назначать препараты, содержащие дроспиренон в качестве контрацептива у женщин с МС.

Учитывая тот факт, что набор веса при приёме традиционных КОК является главной причиной гормонофобии и прекращения приёма препарата, можно сделать вывод о том, что КОК, содержащий 30 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП, является наиболее приемлемым вариантом КОК для женщин, стремящихся

сохранить массу тела стабильной, благодаря способности снижать массу тела и предотвращать набор веса, а также благоприятному влиянию на липидный профиль.

Таблица 5.1.6.

Динамика степени ожирения пациенток 2 группы, принимавших
30 мкг ЭЭ/3 мг ДПРП

Степени ожирения	Исходно (n=59)		Через 3 мес. приёма (n=59)		P
	абс.	%	абс.	%	
1-степень	32	54,2±6,5	30	50,8±6,6	>0,05
2-степень	17	28,8±5,9	15	25,4±5,7	>0,05
Избыточная масса тела	10	16,9±4,9	14	23,7±5,6	>0,05

Таким образом, у женщин с МС важно правильно подобрать вид и дозы гормонального компонента. Наличие в их составе дроспиренона позволяет использовать их у женщин с 1 и 2 степенью ожирения и избыточной массой тела, что обеспечивается антиминералокортикоидным эффектом препарата.

5.2. Эффективность лечения метаболического синдрома и контрацептивного эффекта дроспиренон содержащих КОК у женщин 1 группы с метаболическим синдромом, развившимся во время беременности.

Положительный эффект дроспиренон содержащих контрацептивов у пациенток 2 группы явились основанием для подбора пациентов 1 группы, не имеющих противопоказаний к назначению КОК. Среди 51 женщины у 11 пациенток было ожирение 3 степени, у 6 пациенток в анамнезе были гепатиты В или С, у 4 пациенток во время беременности было выявлено выраженное варикозное расширение вен органов малого таза и нижних конечностей. Поэтому гормональная контрацепция дроспиренонсодержащим препаратом

была назначена 33 пациенткам с МС. Все эти женщины завершили грудное вскармливание по разным причинам (гипогалактия, отказ ребенка от груди, заболеваемость ребенка и др.), длительность послеродового периода и периода лактации составляла у них от 2 до 5 месяцев к началу приема контрацептива. Все эти пациентки отметили, что вес их после родов не снизился.

При физикальном осмотре у пациенток 1 группы было выявлено, что объём талии была в пределах от 90 до 113 см. Вес колебался от 78,5 кг до 106,5 кг и составлял в среднем $91,9 \pm 1,1$ кг. ИМТ у пациенток составлял в среднем $35,5 \pm 0,50$ кг/м². Изначально все женщины были с ожирением 2 степени, после приема дроспиренон содержащего КОК в течение 12 недель, по степени ожирения 75,8% составили женщины с ожирением 2 степени – 25 пациенток, и почти одна четверть – 8 пациенток с ожирением 1 степени (24,2%). (табл. 5.2.1.)

Таблица 5.2.1.

Динамика степени ожирения пациенток 1 группы, принимавших 30 мкг ЭЭ/3мг ДПРП в послеродовом периоде

Степени ожирения	Исходно (n=33)		Через 3 мес. приёма (n=33)		P
	абс.	%	абс.	%	
1-степень	-	-	8	$24,2 \pm 7,6$	-
2-степень	33	$100 \pm 0,0$	25	$75,8 \pm 7,6$	<0,01

Среди исследуемых выявлены 2 (6,06%) пациентки с артериальной гипертензией (АГ) 1 степени, при этом средние статистические показатели САД и ДАД составили $118,2 \pm 1,8$ и $78,2 \pm 1,3$ мм рт. ст. соответственно.

Всем пациенткам был назначен дроспиренонсодержащий препарат на 3 месяца. Динамическое наблюдение за показателями антропометрии у обследованных женщин показало снижение массы тела при приёме КОК в течение 3 месяцев, однако различия были не достоверны (табл.5.2.2.). Кроме

того, в результате трехмесячного курса дроспиренонсодержащего КОК уменьшался также объем талии. У этих пациенток КОК с ДРСП показал значимо лучший эффект на массу тела (снижение массы тела на 7,7%), вероятно, благодаря его антиминералкортикоидному эффекту. Также несколько ниже стал ИМТ на 2,9 кг/м².

Таблица 5.2.2.

Динамика антропометрических показателей пациенток 1 группы с метаболическим синдромом, развившимся во время беременности и принимавших 30 мкг ЭЭ/3мг ДРСП в послеродовом периоде

Показатели	Исходно (n=33)	Через 3 мес. приёма (n=33)	p
Рост (см)	160,8±0,77	160,8±0,77	>0,05
Вес (кг)	99,6±1,3	91,9±1,5	>0,05
ИМТ(кг/м ²)	38,6±0,35	35,5±0,50	>0,05
Объём талии (см)	116,0±0,91	98,5± 1,01	>0,05

При исследовании инсулина натощак и глюкозы крови, а также косвенного показателя чувствительности инсулиновых рецепторов в тканях (индекс НОМА) через 3 месяцев выявлено снижение этих показателей (на 26,1 %, 6,6% и 32,3% соответственно), чем исходные показатели. (табл. 5.2.3.).

Таблица 5.2.3.

Динамика показателей углеводного обмена пациенток 1 группы с метаболическим синдромом, развившимся во время беременности и принимавших 30 мкг ЭЭ/3мг ДРСП в послеродовом периоде.

Показатели углеводного обмена	Исходно (n=33)	Через 3 мес. приёма (n=33)	P
Сахар крови, ммоль/л	5,1±0,13	4,76±0,25	>0,05
Инсулин натощак	29,4±0,89	21,7±0,82	<0,001

Индекс НОМА	6,8±0,40	4,6±0,21	<0,001
-------------	----------	----------	--------

Также были изучены показатели липидного обмена до назначения и спустя 3 месяца после приема КОК (табл. 5.2.4.). Показатели ЛПНП и ЛПОНП исходно были повышены, а ЛПВП – несколько понижены. После 3-х месячного приема дроспиренонсодержащего КОК было отмечено улучшение всех показателей липидного профиля – средний уровень ОХ снижен на 12%, ТГ снижены на 14,8%, ЛПНП снижены на 11,7% и ЛПОНП – на 14,6%. Повышение уровня ЛПВП на 13,6 %. Благодаря снижению концентрации ОХ и увеличению уровня ЛПВП, коэффициент атерогенности соответственно снизился, что говорит о снижении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Интерес представляет то, что в 1 группе женщин с МС, развившимся во время беременности улучшение этих показателей было заметно в 1 группе по сравнению со 2 группой.

Таблица 5.2.4.

Динамика показателей липидного спектра пациенток 1 группы с метаболическим синдромом, развившимся во время беременности и принимавших 30 мкг ЭЭ/3мг ДРСП в послеродовом периоде

Показатели жирового обмена	Исходно (n=33)	Через 3 мес. приёма (n=33)	P
Общий холестерол (ммоль/л)	5,3±0,10	4,67±0,24	<0,05
Триглицериды (ммоль/л)	2,7±0,10	2,3±0,12	<0,05
ЛПНП (ммоль/л)	4,1±0,08	3,62±0,16	<0,05
ЛПОНП (ммоль/л)	1,5±0,04	1,28±0,07	<0,05
ЛПВП	1,1±0,02	1,25±0,06	<0,05
Коэффициент атерогенности	3,6±0,12	2,76±0,14	<0,001

Следовательно, применение дроспиренонсодержащих КОК у женщин с метаболическим синдромом, развившимся во время беременности оказало

позитивный эффект на состояние углеводного и липидного обменов, что связано с меньшей длительностью МС.

5.3. Эффективность контрацептивного действия дроспиренон-содержащих КОК

Нами изучены клиническая картина переносимости и контрацептивный эффект препаратов, содержащих дроспиренон. На время приема препарата КОК женщинам рекомендовали ограничить употребление в пищу хлебобулочных изделий и сладкого.

Мониторинг за состоянием пациенток, принимавших КОК проводили патронажные медсестры и врачи частной клиники, где наблюдались женщины.

Наиболее частой жалобой пациенток была жалоба на головные боли – у 12 (20,3%), затем мастодиния (боли и напряжение в молочных железах на первом месяце приема препарата) – у 3-х (5,08%) пациенток.

Тошнота наблюдалась у 8 (13,5%) женщин, которую мы связывали с наличием хронического холецистита. Таким пациенткам назначали холеретики на все время приема препарата.

Только 2 пациентки 1 группы прекратили прием КОК через 2 месяца в связи с появлением клиники нарушения менструального цикла по типу дисменореи.

После 3-х месячного курса приема КОК женщинам были проведены антропометрические исследования. Для проведен опрос о желании и дальше принимать КОК для контрацепции. Больше 70% женщин выразили желание продолжать прием препарата. Остальные изъявили желание перейти на ВМС на длительный срок.

Контрацептивный эффект КОК содержащих дроспиренон составил 100%, у пациенток обеих групп, т.е. за время приема ни одна пациентка не забеременела.

Таким образом, применение дроспиренонсодержащего КОК у женщин с МС оказал положительный эффект не только в качестве контрацептивного препарата, но и как препарат стабилизирующий вес женщины, оказывающий удовлетворительный эффект на состояние углеводного и липидного обменов. Более быстрое улучшение показателей было отмечено у пациенток 1 группы с МС, развившимся во время беременности. Такую положительную реакцию организма можно связать с небольшой длительностью МС (менее года), с быстрым восстановлением нарушенного метаболизма, а также с антиминералокортикоидным эффектом дроспиренона.

5.4. Алгоритмы обследования и подбора безопасного метода контрацепции для женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом

На основании проведённых исследований и полученных результатов нами предложены алгоритмы обследования и подбора безопасного метода контрацепции для женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом (таб. 5.4.1. и 5.4.2.), которые позволили повысить качество диагностики и правильно подобрать безопасный и надёжный метод контрацепции.

Таблица 5.4.1.

Алгоритм обследования женщин с метаболическим синдромом для подбора метода контрацепции

1.	Сбор анамнеза и жалоб	<ul style="list-style-type: none"> • Сбор основных и второстепенных жалоб • Данные из anamnesis vitae (условия жизни, перенесенные в детстве и взрослой заболевания, менархе, наследственные заболевания (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь у родителей), перенесенные операции, профессия, вредные привычки • Возраст или событие, после которого пациентка начала набирать вес, на сколько увеличился вес от исходного, получала ли лечение для похудения (диета, физические нагрузки, медикаменты), связано ли это с беременностью и родами, наблюдение у эндокринолога. Склонность к повышению АД
----	-----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<ul style="list-style-type: none"> • Репродуктивный анамнез (регулярность и длительность менструального цикла, количество беременностей, родов (оперативные или естественные), репродуктивные потери (аборты, самопроизвольные выкидыши), осложненное течение беременности, родов и послеродового периода) • Используемый ранее вид контрацепции и длительность применения (ВМС, КОК, ИК), побочные эффекты контрацепции, повышение веса на фоне приема гормональных препаратов • Перенесенные гинекологические заболевания – нарушения менструального цикла, бесплодие, операции на матке, на яичниках. • Образ жизни – активный, малоподвижный, нарушение пищевого поведения, чрезмерное употребление углеводов (сладкое, мучное, хлебо-булочные изделия) и жирной, жареной пищи
2.	Объективный осмотр	<ul style="list-style-type: none"> • Определение типа телосложения (андроидный или гиноидный) и проведение антропометрического исследования (рост, вес, ИМТ, степень ожирения и окружность талии) – для определения наличия у женщины метаболического синдрома) • Осмотр кожных покровов (определение наличия акне, акантоза (в области шеи, подмышечных областях и локтевых сгибах), наличие стрий, гирсутизма и варикозно расширенных вен) и пальпация молочных желёз • Измерение АД и пульса
3.	Гинекологический осмотр	<ul style="list-style-type: none"> • Осмотр в зеркалах для исключения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. • Бимануальное исследование (определение размера матки и её подвижность, консистенции для исключения миомы, аденомиоза или другой органической патологии, определение состояния придатков матки)
4.	УЗИ органов малого таза, щитовидной и молочных желез	<ul style="list-style-type: none"> • Для визуализации и выявления патологии этих органов.
5.	Лабораторное исследование	<ul style="list-style-type: none"> • Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, глюкоза натощак, инсулин, индекс НОМА), липидный спектр (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, индекс атерогенности), коагулограмма – для выявления противопоказаний к назначению КОК.

**Алгоритм подбора метода контрацепции для женщин репродуктивного
возраста с метаболическим синдромом**

1.	Ожирение 1 степени (ИМТ=30–34,9 кг/м ²), возраст до 40 лет, некурящие женщины, сопутствующая артериальная гипертензия, отсутствие нарушений в углеводном и/или липидном обменах*	Применение низкодозированных КОК с дроспиреноном, на фоне приема метформина, не ограничено (категория 1)
2.	Ожирение 1 степени (ИМТ=30–34,9 кг/м ²), возраст до 40 лет, некурящие женщины, сопутствующая артериальная гипертензия и наличие нарушений в липидном и/или углеводном обменах*	Возможно использование низкодозированных КОК с дроспиреноном на фоне приема метформина (категория 2)
3.	Ожирение 1 степени (ИМТ=30–34,9 кг/м ²), возраст более 40 лет, некурящие женщины, сопутствующая артериальная гипертензия и отсутствие нарушений в углеводном и/или липидном обменах*	Возможно использование низкодозированных КОК с дроспиреноном на фоне приема метформина (категория 2)
4.	Ожирение 1 степени (ИМТ=30–34,9 кг/м ²), возраст более 40 лет, курящие женщины, сопутствующая артериальная гипертензия и наличие нарушений в углеводном и/или липидном обменах*, или ожирение 2 степени (ИМТ>35 кг/м ²)	Состояние, при котором теоретические или доказанные риски, как правило, преобладают над преимуществами использования КОК с дроспиреноном (категория 3), определение принципа польза/риск
5.	Ожирение 3 степени (ИМТ>40 кг/м ²)	Группа высокого риска (категория 3 и 4) и назначение им любых гормонсодержащих препаратов не рекомендуется. Предпочтительным является применение ВМС, трансцервикальной гистероскопической стерилизации или стерилизация мужчины
6.	Ожирение 1-2 степени, артериальная гипертензия 1-степени, нарушения углеводного и липидного обменов у женщин в послеродовом периоде без грудного вскармливания	Возможно использование низкодозированных КОК с дроспиреноном, на фоне приема метформина (категория 2)

Примечание: * - показатели углеводного обмена (глюкоза крови, инсулин натощак, индекс НОМА);

показатели липидного обмена - общий холестерол, триглицериды, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, индекс атерогенности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) является актуальной медико-социальной проблемой, связанной со снижением качества жизни и ее продолжительности [20, 34, 21]. Продолжительность жизни пациенток с МС в среднем на 12 лет короче, чем у женщин с нормальной массой тела, а летальность увеличивается на 20–40% [24, 16]. Около 20% населения стран Азиатско-Тихоокеанского региона, в котором проживает половина популяции мира, страдают МС [100]. Другими словами, на сегодняшний день более 1 млрд человек в мире страдают МС, и заболеваемость данной патологией имеет тенденцию к росту. На I интернациональном конгрессе по преддиабету и МС в Берлине в 2005 г. МС назвали чумой XXI века. Согласно статистике ВОЗ, 1,7 млрд человек на планете имеет избыточный вес, а к 2025 г. в мире количество людей с ожирением станет 300 млн человек. При этом на долю женщин фертильного возраста приходится около 25%. Согласно данным ВОЗ, стандартизированная по возрасту распространенность ожирения среди женщин в возрасте 18 лет и старше составила 26,9% [21]. По данным ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50% [22].

Целью данного исследования явилось изучение состояния углеводного, липидного обмена и гормональной функции у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом для разработки алгоритма обследования и подбора безопасного метода контрацепции.

Для достижения поставленной цели нами обследованы 116 женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом, впервые развившимся во время беременности (51 пациенток) или имевшем место задолго до беременности (65 пациенток) и 20 женщин репродуктивного возраста с нормальной массой тела, которые обратились за амбулаторной помощью по вопросу выбора метода предохранения от нежеланной беременности.

Работа выполнена на базе перинатального центра Хорезмской области, в частной клинике «Zurriyot-shifo» города Ургенч и частной клинике «Corall Medical» города Ташкент. После соответствующего скрининга были сформированы 3 группы:

В 1 - основную группу вошли 51 женщин с развившимся во время беременности метаболическим синдромом и обратившихся в послеродовом периоде после завершения грудного вскармливания по вопросу контрацепции или были вызваны путем активного патронажа.

Во 2 - группу сравнения включили 65 женщин, с длительно существующим метаболическим синдромом, обратившихся по вопросам контрацепции самостоятельно.

3 - контрольную группу составили 20 женщин с нормальной массой тела также обратившихся самостоятельно для решения вопроса о профилактике нежеланной беременности.

Критериями включения в 1 группу были признаки МС, впервые выявленные во время беременности и в послеродовом периоде. Ранее женщины наблюдались во время беременности по поводу различных осложнений в течение гестации в отделении патологии беременных перинатального центра Хорезмской области (главный врач Матьякубова С.А.) в 2020-2021 гг. Критериями исключения были многоплодная беременность и ожирение, возникшее до беременности.

Критерии включения во 2 группу: наличие избыточной массы тела или ожирения, согласно критериям International Diabetes Federation (2005), а именно: основной критерий – центральное ожирение (окружность талии у пациенток 80 см и более) и репродуктивный возраст (от 15 до 49 лет). Критерии исключения: наличие стандартных противопоказаний к применению КОК и органические поражения гипоталамо-гипофизарной области и надпочечников.

Предметом исследования была периферическая кровь, взятая из локтевой вены утром после 8-14 часового ночного голодания.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы общеклинические, ультразвуковые (УЗИ матки и яичников), биохимические исследования и статистические методы исследования.

Результаты и обсуждение. Для раскрытия причин впервые развившегося МС нами изучены модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. Как оказалось, среди немодифицируемых факторов риска важную роль играет возраст пациенток. Средний возраст обследованных женщин сильно не отличался во всех 3 группах и составил в 1 группе $26,9 \pm 0,74$ лет, во 2 группе - $28,9 \pm 0,76$ лет, в контрольной группе - $30,6 \pm 1,5$ лет, что свидетельствует о том, что группы равнозначны и сравнимы. Однако анализ полученных данных показал, что возрастной интервал при котором развивается метаболический синдром, в том числе и связанный с беременностью, приходится на 20-29 лет. Возможно прибавка в весе именно в этом возрасте связано с течением беременности, изменением образа жизни и пищевого поведения женщин.

Немаловажную роль среди немодифицируемых факторов занимает наследственная отягощенность. Анамнестические данные позволили выявить, что родители женщин основной группы и группы сравнения чаще страдали такими патологиями, как сахарный диабет, ожирение и АГ, что также свидетельствует о наличии повышенной склонности к развитию МС у данной категории женщин.

Перенесенные в детстве и во взрослом периоде инфекционные заболевания также способствуют снижению иммунитета и повышенной заболеваемости, и выступают как немодифицируемые факторы риска. Выявлено, что во всех трех группах все женщины переносили в течение жизни респираторные инфекции и целый ряд детских инфекций (корь, краснуха, ветрянка, эпидемический паротит, гепатит А).

Однако частота некоторых из них были выше во 2 группе, несколько ниже в 1 группе и достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Кроме того, из числа немодифицируемых факторов особую значимость проявили оперативные вмешательства, так как они являясь стрессом для

организма, способны вызвать метаболические нарушения и гормональный сбой в организме. Изучение жизненного анамнеза показало, что такие операции как кесарево сечение, аппендэктомия или выскабливание полости матки по поводу аборта встречались практически одинаково часто во всех обследованных группах. Однако другие оперативные вмешательства (на яичниках, матке, щитовидной железе, желчном пузыре и др.) чаще имели место в анамнезе у женщин 1 и 2 групп.

Так, женщин с оперативными вмешательствами было больше в группе сравнения (73,8%), что в 3,7 раза чаще, чем в контрольной группе. В основной группе – с МС, развившимся у женщин во время и после беременности, количество женщин с оперативными вмешательствами в анамнезе было в 2,3 раза больше, чем в контрольной группе.

Среди модифицируемых факторов риска особого внимания требует социальный статус женщин, так как подавляющее большинство женщин 1 и 2 групп проживали в сельской местности (64%) и были домохозяйками (70,6%). Кроме того соматические заболевания женщин в определенной степени также могут оказать влияние на развитие МС. Согласно полученным данным, в 1 группе, среди женщин с МС, развившимся во время беременности, соматическая патология проявляла себя в основном во время беременности и на первое место среди них занимают простудные заболевания во время гестации (ОРВИ, хронический бронхит, гайморит). Часто выявлялся хронический холецистит, носительство вирусов гепатита В и С, что способствовало нарушению метаболических процессов в организме (25,5%).

Несмотря на проводимую беременным женщинам плановую коррекцию йодной недостаточности, частой была и патология щитовидной железы – диффузный зоб (11,8%).

Около 10% беременных получали лечение кардиолога по поводу патологии сердечно-сосудистой системы (кардиальной невроз). Эти и другие осложнения у беременных (тяжелая степень рвоты беременных, после которой женщины отмечали повышенный аппетит, угроза прерывания беременности)

часто требовали проведения стационарного лечения, что ограничивало физическую активность пациентов. В группе сравнения частота соматических заболеваний значительно выше, чем в контрольной группе и основной группе. Так патология желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь в 6,5 раз чаще наблюдается в группе сравнения по сравнению со здоровыми женщинами и в 2,3 раза чаще, чем в 1 группе. В анамнезе они чаще болели хроническим тонзиллитом и хроническим гастритом. Патология щитовидной железы в 3 раза чаще, чем в первой и более чем в 2 раза, чем в контрольной группе. Наличие этих заболеваний в анамнезе часто являются причиной выявления артериальной гипертензии у 16 пациенток репродуктивного возраста группы сравнения – с МС, возникшем ранее (24,6%).

Следовательно, перенесенные в анамнезе или имеющиеся на данный момент соматические заболевания также способствуют развитию МС у женщин репродуктивного возраста.

Изучением акушерской патологии, развившейся во время беременности, установлено, что наиболее часто беременные страдали от гестационного пиелонефрита (35,3%), который в свою очередь во второй половине беременности привёл к развитию гестационной гипертензии и преэклампсии легкой степени у 20 беременных. Кроме того у 3-х женщин имела место хроническая артериальная гипертензия (ХАГ-6%). Такие осложнения как угроза преждевременных родов, полное предлежание плаценты являлись причиной длительной госпитализации и охранительного режима для сохранения беременности у 8 женщин. Гестационный сахарный диабет, холестаза во время беременности, анемии различной степени тяжести также являются факторами риска развития МС у более чем половины женщин 1 группы.

При анализе гинекологической заболеваемости женщин группы сравнения выявлено достаточно много факторов риска (отягощённый гинекологический анамнез, нарушение менструального цикла, гормональные нарушения), большинство из которых требовали длительного приёма

гормональных препаратов (от 2х до 5 лет), что достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), и что могло стать причиной чрезмерной прибавки веса с последующим развитием МС. Так, большинство женщин группы сравнения (49,2%) в анамнезе страдали бесплодием преимущественно первичным, основными причинами которого в 60% случаев были СПКЯ, около 30% - гиперпролактинемия, 20% - аденомиоз и 6,2% - гипоплазия матки. Ещё очень актуальным фактором риска развития МС у женщин с длительно существующим ожирением явилось перенесенная в анамнезе неразвивающаяся беременность и самопроизвольный выкидыш, так как прерывание беременности приводит к изменению баланса гормонов, метаболическим изменениям, а сама процедура прерывания способствуют развитию стресса и отрицательных эмоций у женщины. Все эти факторы могут быть отнесены к модифицируемым факторам риска развития МС. Кроме того, во 2 группе длительного комплексного лечения требовали нарушения менструально-овариального цикла (МОЦ) в виде альгодисменореи (~37%), вторичной олигоменореи (~30%) и первичной олигоменореи (~12%), что достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). А ещё большинство женщин данной группы (46,2%) в пубертатном периоде страдали такими клиническими симптомами гиперандрогении, как акне и гирсутизм, что требовало длительного лечения гормональными препаратами для скрытия косметических дефектов.

Для определения тяжести МС имеет значение ИМТ, в связи с чем всем пациенткам проведены антропометрические исследования роста, веса и объёма талии. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле Кетле.

Показатель роста практически у всех обследованных был на уровне среднего и выше среднего роста (табл. 3.3.1.). А вес пациенток в группах сильно отличался. Так, у женщин 1 группы с МС вес был достоверно больше, чем у женщин 2 и контрольной групп ($p < 0,001$). Как показали исследования, в 1 группе наиболее часто были выявлены женщины со 2 степенью ожирения, что в 3 раза больше, чем во 2 группе ($p < 0,001$). Также в 2,5 раза больше было

женщин с ожирением 3 степени по сравнению со 2 группой. Пациентки с избыточной массой тела были только во 2 группе.

Путём опроса женщин 1 группы установлено, что прибавка в весе за время гестации и грудного вскармливания составила 15-31 кг. Такая значительная прибавка в весе может быть результатом изменения поведения, т.е. обычного подвижного образа жизни на менее подвижный, с низкой физической активностью, и изменением пищевого поведения.

С целью уточнения причин чрезмерной прибавки веса нами проанализировано течение беременности обследуемых пациенток и выделены основные модифицируемые факторы риска – физическая активность, пищевые пристрастия и привычки. Так, данные опроса женщин выявили, что течение беременности более, чем у половины женщин основной группы осложнялось повторяющимися симптомами угрозы прерывания беременности во всех триместрах, что требовало стационарного лечения, а также охранительного постельного режима дома для сохранения беременности. Такую же причину отмечали и женщины 2 группы, имевшие в анамнезе беременность и роды. Эти показатели были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Еще одна модифицируемая причина, на которую указывали женщины основной группы, были репродуктивные потери в анамнезе в 17,6% случаев ($p < 0,05$) и страх потерять беременность, что способствовало пониженной физической активности у 64,7% пациенток основной группы что почти в 1,3 раза чаще, чем во 2 и в 6,4 раз чаще, чем в контрольной группе.

Четверть всех пациенток основной группы отмечали, что после прекращения тяжелой степени рвоты беременных с потерей веса в первом триместре, у них появлялся повышенный аппетит, что приводило к значительному увеличению веса. Перенесенный в анамнезе или во время беременности стресс также был отмечен пациентками 1 и 2 групп, как причина повышенного аппетита (так называемое «заедание стресса»). Особенно часто эту причину отмечали пациентки группы сравнения с имевшим место МС (12,3%) по сравнению с пациентками 1 группы.

Около одной трети женщин 1 группы отмечали в анкете изменение пищевых привычек во время беременности – повышенная потребность в сладком и мучных блюдах. У женщин второй группы такие пищевые привычки уже в течение нескольких лет имели около 13,8% пациенток.

Следовательно, среди факторов риска развития МС есть модифицируемые причины, которые в 1 и 2 группе часто связаны с течением беременности, а во 2 группе еще и с жизненным анамнезом. Сравнивая показатели опроса женщин всех трех групп о причинах развития МС, можно прийти к такому выводу, что в первой основной и в группе сравнения наиболее значимыми факторами риска развития МС являются малоподвижный образ жизни и погрешности в еде, т.е. увеличение потребления углеводов. Эти данные достоверно отличались от контрольной группы ($p < 0,01$). При этом, частота их была выше в основной группе женщин, вес которых резко увеличился за время беременности и грудного вскармливания.

Таким образом, наши исследования показали, что развитие метаболического синдрома у обследованных женщин репродуктивного возраста имело 2 варианта – в результате немодифицируемых факторов, которые уже нельзя изменить (наследственность, перенесенные заболевания, возраст и социальный статус) и модифицируемых факторов (репродуктивный анамнез, репродуктивные потери, стресс, образ жизни, пищевые привычки и другие). Наиболее наглядно это видно при изучении анамнеза женщин 1 группы, у которых МС развился во время беременности и лактационного периода. Большая часть из них имели наследственную предрасположенность (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие). Однако провоцирующим фактором этих наследственных факторов можно считать как данные анамнеза, так и течение последней беременности, ее осложнения, изменение пищевого поведения.

Для выбора препарата гормональной контрацепции нами изучены показатели основных гормонов, ответственных за функцию репродуктивной системы. Мы изучили уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ),

фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и их соотношение, общего тестостерона, свободного тестостерона и пролактина. Эти показатели изучены у женщин 2 и контрольной групп, обратившихся в частную клинику за амбулаторной помощью по вопросам контрацепции, имеющие МС в течение нескольких лет.

Таким образом, у женщин с МС, который существовал в течение нескольких лет имеют место изменения гормонального уровня, соответствующие ультразвуковым признакам синдрома Штейна-Левенталя (СПКЯ) и патологии щитовидной железы.

При исследовании углеводного обмена выявлено, что среднее значение глюкозы крови во всех группах было в пределах нормы. Однако повышенные показатели наблюдались только у двух пациенток 1 группы с гестационным сахарным диабетом, уровень сахара у которых составил 6,8 и 10,4 ммоль/л. У этих женщин во время беременности была выявлена глюкозурия, наблюдалось осложненное течение беременности (гестационный пиелонефрит, угрожающие преждевременные роды). При этом повышение глюкозы в крови было выявлено во второй половине беременности, что часто совпадало с повышением массы тела женщины.

Во 2 группе повышение уровня глюкозы имели место в анамнезе 5 пациенток, большая часть из них наблюдались у эндокринолога в связи с повышенным весом и принимали препараты метформина. В контрольной группе уровень глюкозы в крови не поднимался, был в пределах нормы.

А вот средняя величина инсулина была значительно выше в 1 группе у женщин с МС, развившимся впервые во время беременности ($29,4 \pm 0,89$ мкЕд/мл), по сравнению с пациентками 2 группы с МС и женщинами контрольной группы ($p < 0,001$). Повышение инсулина в крови чаще выявлено у женщин 1 группы с ожирением 3 степени (50%), чем у женщин со 2 степенью ожирения (43,5%). Базальная гиперинсулинемия была выявлена у 16 женщин основной группы, что составило 31,4%, тогда как женщин с гиперинсулинемией было 45%. Это также свидетельствует о том, что недавно

развившийся и некоррегированный МС характеризуется низкой адаптацией организма к развившемуся нарушению углеводного обмена.

Во 2 и в контрольной группах уровень инсулина был практически одинаков. Такую разницу мы объяснили тем, что у женщин 2 группы с МС, развившимся ранее, имели место компенсаторно-адаптивные реакции, кроме того многие из них получали метформин, что способствовало сохранению показателя инсулина в пределах нормы.

Определение индекса НОМА у наших пациенток выявило, что он был повышен у всех пациенток 1 группы с МС, развившимся во время беременности, колебания которого были в пределах 3,28 до 22,2 при норме ниже 3. Показатель индекса НОМА был в 1,7 раза выше, чем во 2 группе и в 2,4 раза выше, чем в контрольной группе за счет повышения уровня базального инсулина. Это также указывает на эффективность применения у пациенток 2 группы метформина, который повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и повышает утилизацию глюкозы.

Таким образом, у женщин с МС/ожирением различной давности показатели углеводного обмена имеют различную степень выраженности. У женщин 1 группы с МС, развившимся во время беременности имеет место повышение базального инсулина, что приводит к значительному повышению индекса НОМА, т.е. к повышению инсулинорезистентности, которая лежит в основе развития МС. У пациенток с МС большей давности средняя величина инсулина была в пределах нормы, почти не отличалась от контроля, что указывает на коррегируемость этих показателей метформином, который повышает чувствительность рецепторов к инсулину.

При изучении липидного спектра обнаружено, что в 1 и во 2 группах среднее значение общего холестерина было повышено незначительно, однако это было достоверно выше, чем в контрольной группе. Триглицериды, являющиеся основным источником энергии организма, были достоверно повышены только у пациенток 1 группы и средняя величина составила $2,7 \pm 0,10$ ммоль/л, что было достоверно выше ($p < 0,001$) таковых во 2 и

контрольной группах. Исследования крови показали, что уровень ЛПНП был значительно выше у пациенток 1 группы по сравнению с показателем пациенток 2 группы ($p < 0,001$) и контрольной группы ($p < 0,001$). У 30 пациенток 1 группы этот показатель колебался от 4,15 до 4,95 ммоль/л. При норме лаборатории до 4,1 ммоль/л.

ЛПОНП, являющиеся высокоатерогенными липопротеидами, у пациенток 1 группы были выше почти в 4 раза по сравнению со 2 группой ($p < 0,001$) и выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Одновременно с повышением липопротеидов низкой плотности имело место снижение уровня ЛПВП, что является риском развития атеросклероза в последующем.

Уровень ЛПВП у пациенток 1 группы был достоверно ниже ($p < 0,001$), чем во 2 и контрольной группах. Наиболее высокие показатели индекса атерогенности также были выявлены у пациенток 1 группы, которые превышали показатели контрольной группы ($p < 0,05$) и несколько выше показателей пациенток 2 группы.

Выявленные нами повышенные показатели почти всех индикаторов липидного спектра у пациенток 1 группы с МС, развившимся во время беременности, значительно превышавшие такие же показатели у пациенток с МС большей давности, указывают на более выраженные нарушения обмена липидов. Такие значимые нарушения мы связываем с появлением модифицируемых факторов - отягощенным акушерским анамнезом, осложненным течением беременности, снижением физической активности, изменением пищевого поведения и привычек, а также наличием немодифицируемого фактора – наследственной предрасположенностью.

Таким образом, все это свидетельствует о необходимости повышения качества антенатального ухода, информировании беременных о физиологической прибавке веса, пищевом поведении, о возможных нарушениях обменных процессов и высоком риске развития МС, особенно у женщин с отягощенным акушерским анамнезом и патологическим течением беременности, т.е. с модифицируемыми факторами риска.

Обращение женщин на консультацию по поводу контрацепции требует изучения всех этих факторов, и проведения индивидуального подбора метода контрацепции с учетом показаний и противопоказаний, а также принципа «польза-риск» у женщин с различной выраженностью и давностью развития МС.

Пациентки 1 группы обращались по вопросам контрацепции в послеродовом периоде после завершения грудного вскармливания по разным причинам (через 2-5 месяцев после родов) или были вызваны путем активного патронажа. Пациентки второй и контрольной групп обращались самостоятельно также по вопросам контрацепции.

Нами было обследовано 65 женщин 2 группы с метаболическим синдромом большей длительности для решения вопроса о возможности применения гормональных контрацептивов, наличии противопоказаний.

Среди обследованных женщин этой группы противопоказания к КОК имели 6 (9,2%) женщин с ожирением 3 степени, которые были исключены из дальнейшего исследования.

Для контрацепции пациенткам был предложен дроспиренон содержащий препарат (этинилэстрадиол 30 мг и дроспиренон 3 мг) перорально ежедневно в одно и то же время в течение 84 дней, т.е. 3 цикла по 28 дней без перерыва, т.к. содержат по 7 таблеток негормонального состава.

Среди 59 исследуемых женщин с ожирением 1 степени были 32 пациенток (54,2%), со 2 степенью – 17 (28,8%), и с избыточной массой тела – 10 (17,0%). До проведения исследования средний ИМТ составил $33,98 \pm 0,55$ кг/м².

В результате трехмесячного курса дроспиренонсодержащего КОК уменьшался объем талии. У этих пациенток КОК с ДРСП показал значимо лучший эффект на массу тела (снижение массы тела на 2,4%), вероятно, благодаря его антиминералкортикоидному эффекту. Также ИМТ стал несколько ниже – на 0,8.

При исследовании инсулина натощак и глюкозы крови, а также косвенного показателя чувствительности инсулиновых рецепторов в тканях (индекс НОМА) выявлено незначительное увеличение этих показателей (на 12,7%, 7,1% и 16,2% соответственно). Несмотря на эти изменения, уровни глюкозы и инсулина натощак оставались в пределах нормы.

Через 3 месяца приема КОК у больных отмечена положительная тенденция к снижению атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 4,5%, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) на 15,4% и увеличению антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на 10,8%. При этом общий холестерин сохранился практически на прежнем уровне (~5 ммоль/л). Это, в свою очередь, благоприятно повлияло на коэффициент атерогенности (КА) – снижение с 3,4 до 2,97 за 3 месяца. По результатам оценки липидного профиля после приема дроспиренонсодержащих КОК отмечено также относительное повышение уровня триглицеридов на 8,2% по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$), но в пределах нормативных лабораторных показателей

Кроме того, прием пациентами таблеток ОК в течение 12 недель не оказал отрицательного влияния на клинические показатели сердечно-сосудистой системы (систолическое и диастолическое артериальное давление, пульс).

При объективном исследовании в 46,2 % случаев наблюдались клинические проявления гиперандрогении (акне, гирсутизм). На фоне приема низкодозированного КОК к концу 12-ой недели клинического излечения акне удалось достичь у 24 (80%) из 30 пациенток по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$).

Одновременно проводилось наблюдение за изменением веса пациенток и соответственно степени ожирения после приема КОК. Динамическое наблюдение за этими показателями во 2 группе выявило, что у четырех женщин с ожирением 1 степени вес и ИМТ снизились и соответствовали избыточной массе тела. Также с ожирением 2-степени у двух пациенток вес

снизился, что соответствовало по ИМТ ожирению 1 степени. Поэтому число женщин с ожирением уменьшилось на 4. Однако необходимо отметить, что колебания веса и показателя ИМТ изменялись незначительно, различия недостоверны. Вместе с тем отсутствие повышения веса является положительным признаком КОК и позволяет назначать препараты, содержащие дроспиренон в качестве контрацептива у женщин с МС.

Положительный эффект дроспиренонсодержащих контрацептивов у пациенток 2 группы явились основанием для подбора пациентов 1 группы, не имеющих противопоказаний к назначению КОК. Среди 51 женщины у 11 пациенток было ожирение 3 степени, у 6 пациенток в анамнезе были гепатиты В или С, у 4 пациенток во время беременности было выявлено выраженное варикозное расширение вен органов малого таза и нижних конечностей. Поэтому гормональная контрацепция дроспиренонсодержащим препаратом была назначена 33 пациенткам с МС. Все эти женщины завершили грудное вскармливание по разным причинам (гипогалактия, отказ ребенка от груди, заболеваемость ребенка и др.), длительность послеродового периода и периода лактации составляла у них от 2 до 5 месяцев к началу приема контрацептива. Все эти пациентки отметили, что вес их после родов не снизился.

При физикальном осмотре у пациенток 1 группы было выявлено, что объём талии был в пределах от 90 до 113 см. Вес колебался от 78,5 кг до 106,5 кг и составлял в среднем $91,9 \pm 1,1$ кг. ИМТ у пациенток составлял в среднем $35,5 \pm 0,50$ кг/м². Изначально все женщины были с ожирением 2 степени, после приема дроспиренон содержащего КОК в течение 12 недель, по степени ожирения 75,7% составили женщины с ожирением 2 степени – 25 пациенток, и почти одна четверть – 8 пациенток с ожирением 1 степени (24,2%).

Среди исследуемых выявлены 2 (6,06%) пациентки с артериальной гипертензией (АГ) 1 степени, при этом средние статистические показатели САД и ДАД составили $118,2 \pm 1,8$ и $78,2 \pm 1,3$ мм рт. ст. соответственно.

Всем пациенткам был назначен дроспиренонсодержащий препарат на 3 месяца. Динамическое наблюдение за показателями антропометрии у обследованных женщин показало снижение массы тела при приёме КОК в течение 3 месяцев, однако различия были не достоверны. Кроме того, в результате трехмесячного курса дроспиренонсодержащего КОК уменьшался также объем талии. У этих пациенток КОК с ДРСП показал значимо лучший эффект на массу тела (снижение массы тела на 7,7%), вероятно, благодаря его антиминералкортикоидному эффекту. Также несколько ниже стал ИМТ на 2,9 кг/м².

При исследовании инсулина натощак и глюкозы крови, а также косвенного показателя чувствительности инсулиновых рецепторов в тканях (индекс НОМА) через 3 месяца выявлено снижение этих показателей (на 26,1 %, 6,6% и 32,3% соответственно), чем исходные показатели.

Также были изучены показатели липидного обмена до назначения и спустя 3 месяца после приема КОК. Показатели ЛПНП и ЛПОНП исходно были повышены, а ЛПВП – несколько понижены. После 3-х месячного приема дроспиренонсодержащего КОК было отмечено улучшение всех показателей липидного профиля – средний уровень ОХ снижен на 12%, ТГ снижены на 14,8%, ЛПНП снижены на 11,7% и ЛПОНП – на 14,6%. Повышение уровня ЛПВП на 13,6 %. Благодаря снижению концентрации ОХ и увеличению уровня ЛПВП, коэффициент атерогенности соответственно снизился, что говорит о снижении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Интерес представляет то, что в 1 группе женщин с МС, развившимся во время беременности улучшение этих показателей было заметно в 1 группе по сравнению со 2 группой. Следовательно, применение дроспиренонсодержащих КОК у женщин с метаболическим синдромом, развившимся во время беременности оказало позитивный эффект на состояние углеводного и липидного обменов, что связано с меньшей длительностью МС.

Нами изучены клиническая картина переносимости и контрацептивный эффект препаратов, содержащих дроспиренон. На время приема препарата

КОК женщинам рекомендовали ограничить употребление в пищу хлебо-булочных изделий и сладкого.

Мониторинг за состоянием пациенток, принимавших КОК проводили патронажные медсестры и врачи частной клинике, где наблюдались женщины.

Наиболее частой жалобой пациенток была жалоба на головные боли – у 12 (20,3%), затем мастодиния (боли и напряжение в молочных железах на первом месяце приема препарата) – у 3-х (5,08%) пациенток.

Тошнота наблюдалась у 8 (13,5%) женщин, которую мы связывали с наличием хронического холецистита. Таким пациенткам назначали холеретики на все время приема препарата.

Контрацептивный эффект КОК содержащих дроспиренон составил 100%, т.е. за время приема ни одна пациентка не забеременела.

Таким образом, у женщин с МС/ожирением различной давности показатели углеводного обмена имеют различную степень выраженности. У женщин 1 группы с МС, развившимся во время беременности, имеет место повышение базального инсулина, что приводит к значительному повышению индекса НОМА, т.е. к повышению инсулинорезистентности, которая лежит в основе развития МС. У пациенток с МС большей давности средняя величина инсулина была в пределах нормы, почти не отличалась от контроля, что указывает на коррегируемость этих показателей метформином, который повышает чувствительность рецепторов к инсулину.

Назначение дроспиренонсодержащих гормональных препаратов для контрацепции с учетом противопоказаний показали свою высокую эффективность и могут быть рекомендованы женщинам с метаболическим синдромом.

Вместе с тем, в развитии МС у женщин значение имеет нарушение липидного обмена. Выявленные нами повышенные показатели почти всех индикаторов липидного спектра у пациенток 1 группы с МС, развившимся во время беременности, значительно превышавшие такие же показатели у пациенток с МС большей давности, указывают на более выраженные

нарушения обмена липидов. Такие значимые нарушения мы связываем с появлением модифицируемых факторов - отягощенным акушерским анамнезом, осложненным течением беременности, снижением физической активности, изменением пищевого поведения и привычек, а также наличием немодифицируемого фактора – наследственной предрасположенностью.

Все это свидетельствует о необходимости повышения качества антенатального ухода, информировании беременных о физиологической прибавке веса, пищевом поведении, о возможных нарушениях обменных процессов и высоком риске развития МС, особенно у женщин с отягощенным акушерским анамнезом и патологическим течением беременности, т.е. с модифицируемыми факторами риска.

Обращение женщин на консультацию по поводу контрацепции требует изучения всех этих факторов, и проведения индивидуального подбора метода контрацепции с учетом показаний и противопоказаний, а также принципа «польза-риск» у женщин с различной выраженностью и давностью развития МС.

Проведенные исследования показали, что недостаточное внимание врачей к подготовке беременности, правильному течению беременности, недостаточная осведомленность наших пациенток об образе жизни, значении правильного питания и физической активности способствуют развитию метаболического синдрома, а в некоторых случаях провоцируют его у женщин с наследственной предрасположенностью. Это требует повышению активности врачей, осуществляющих антенатальный уход и предгравидарную подготовку, больше уделять внимание пациенткам для профилактики развития метаболического синдрома.

ВЫВОДЫ

1. Развитие метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста может наступить под влиянием активации немодифицируемых (наследственные) и модифицируемых (особенности течения беременности, образ жизни, характер питания, стресс, отягощенный акушерский анамнез) факторов риска.
2. Нарушения репродуктивного здоровья в анамнезе у женщин с различной степенью давности метаболического синдрома характеризовались патологическим течением беременности, невынашиванием беременности (16,3%), бесплодием (49,2%), нарушениями менструальной функции (52,3%), репродуктивными потерями (20 и 52,3% в 1 и 2 группах соответственно), гипертензивными состояниями (45,4 и 24,6% соответственно) и анемиями средней и тяжелой степеней у женщин 1 группы (68,6 и 21,6% соответственно).
3. У женщин с метаболическим синдромом, развившимся во время беременности, имеет место повышение базального инсулина, что приводит к значительному повышению инсулинорезистентности (индекса НОМА). У пациенток с метаболическим синдромом большей давности средняя величина инсулина почти не отличалась от контроля, что указывает на коррегируемость этих показателей метформином, повышающим чувствительность рецепторов к инсулину.
4. У женщин с метаболическим синдромом, развившимся во время беременности, имеет место повышение базального инсулина, что приводит к значительному повышению инсулинорезистентности (индекса НОМА). У пациенток с метаболическим синдромом большей давности средняя величина инсулина почти не отличалась от контроля, что указывает на коррегируемость этих показателей метформином, повышающим чувствительность рецепторов к инсулину.

5. При выборе безопасного препарата гормональной контрацепции у женщин с метаболическим синдромом имеет значение давность развития МС, а также результаты исследования показателей углеводного и липидного обмена. Наиболее эффективными и безопасными контрацептивами являются дроспиренонсодержащие препараты в комбинации с метформином, способствующие стабилизации веса и ИМТ за счет антиминералокортикоидного эффекта, улучшению показателей углеводного и липидного обмена.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выбора препарата гормональной контрацепции у женщин с метаболическим синдромом необходимо установить давность его развития, определить показатели углеводного и липидного обмена.

2. Для профилактики развития метаболического синдрома в период предгравидарной подготовки у женщины, планирующей беременность и в период антенатального ухода врачу-специалисту (акушеру-гинекологу, терапевту) необходимо оценить: ИМТ, окружность талии (ОТ) и метаболические показатели в динамике (липидный спектр, глюкозу крови). При ИМТ ≥ 25 кг/м² и ОТ ≥ 80 см должны быть даны рекомендации по коррекции веса, здоровому питанию и ведению активного образа жизни.

3. В качестве безопасного и эффективного метода контрацепции женщинам с признаками метаболического синдрома в послеродовом периоде могут быть рекомендованы низкодозированные дроспиренон содержащие оральные контрацептивы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопян А.Н., Межевитинова Е.А., Бибнева Т.Н., Назарова Н.М. Поздний репродуктивный период, перименопауза и гормональная контрацепция. Опыт применения препарата Новинет // Гинекология, 2007. - 9(2).- С. 12–18.
2. Алмазов В. А., Шляхто Е. В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // СПб: Издательство СПбГМУ, 1999. – С. 208.
3. Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., и др. Метаболический синдром // Актуальные вопросы диагностики, патогенеза и восстановительного лечения: монография. — Владивосток: Изд- во Дальневост, федерал, ун-та, 2018. — С. 212.
4. Баранов И.И. Комбинированные оральные контрацептивы: принципы индивидуального подбора, предупреждение нежелательной беременности и возможных побочных эффектов, лечебное и профилактическое действие. РМЖ // Мать и дитя, 2013. - 21(14). – С. 745–750.
5. Бадритдинова М.Н., Рауфов А.А., Язмурадов Ф.А. Связь болевого приступа у больных ишемической болезнью сердца при наличии отдельных компонентов метаболического синдрома // Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина». – 2016.- № 2. - С. 23 - 36.
6. Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Каплунова В. Ю., Зекцер В. Ю., и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, 2018. -№ 14 (5).- С. 757-764.
7. Беляева О.Д., Мандал В., Ананьева Н.И. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий как ранний маркер атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением. Артериальная гипертензия. – 2008. - № 14 (1). – С. 71–76.

8. Боборахимова У.М. Клинико-лабораторные эффекты современных гормональных контрацептивов у женщин с ожирением: автореф. диссер. на соиск. уч. ст. PhD. Самарканд, 2022.
9. Бутрова С.А. Синдром инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении // Лечащий Врач. 1999. - №7(23). – С. 6.
10. Ведзижева Э.Р., Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. и др. К вопросу о патогенезе репродуктивных нарушений у женщин с ожирением // Акушерство и гинекология. - 2017. - №6. С.18-24.
11. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Национальные клинические рекомендации под ред. Е. И. Чазовой // Национальные клинические рекомендации под ред. Р. Г. Оганова. – 3-е издание. – М.: Изд-во “Силицея-Полиграф”, 2010. – С. 278–315.
12. Долженко М.Н. Пациент с ишемической болезнью сердца и хроническим стеатогепатитом: как проводить гиполипидемическую коррекцию// Украинский Мед Журнал, 2007. - 57(1). – С. 8-11.
13. Жураева Х.И., Алимова Ш.А. Применение опросного метода в ранней диагностике стенокардии в качестве скринирующего теста при профилактических обследованиях населения// Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина». – 2017. - № 6. - С. 14 - 22.
14. Ибатова Ш.М., Маматкулова Ф.Х., Рузикулов Н.Ё. Some aspects of obesity in children // Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований. – Самарканд, 2022. - №3. – С. 54-57.
15. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Модэлль Тренд.
16. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Модэлль Про.
17. Каттаходжаева М.Х. Рахманова Н.Х., Аёлларда контрацепция усулларини индивидуал танлашнинг замонавий жихатлари: шарх. // “Журнал теоретической и клинической медицины”. - 2018 г. – №1. – С. 82-85.

18. Каюмова Д.Т., Садыкова Д.Р. Влияние здорового образа жизни на показатели метаболического профиля женщин // Тиббиёт ва спорт. – Ташкент, 2021. - №3. - С. 62-64.
19. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14. – № 2. – С. 43-51.
20. Кононенко И.В. Смирнова О.М. Значение комплексного контроля гликемии при сахарном диабете 2 типа // Проблемы эндокринологии, 2010. - №5. – С. 43-51.
21. Кравец Е.Б., Самойлова Ю.Г., Матюшева Н.Б., Буланова А.А., и др. Метаболический синдром в общеврачебной практике // Бюллетень сибирской медицины, 2008. - № 1. С 80-86.
22. Кузнецова И. В. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 6. – С. 108–14.
23. Кузнецова И.В., Диль В.В. Предменструальный синдром и нарушения пищевого поведения // Акушерство и гинекология, 2014.-№11.-С.63-73.
24. Кузнецова И.В., Набиева П.А. Преимущества использования комбинированного орального контрацептива с дроспиреноном в режиме 24+4 у подростков с избыточной массой тела // Гинекология. - 2014. - №1. - С. 49-53.
25. Кулаков В.И., Серов В.Н., Ваганов Н.Н., Прилепская В.Н. Руководство по планированию семьи. –1997. – С. 297.
26. Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции. ВОЗ 2009, 4-е изд. М., 2012.
27. Минкина А. И., Рымашевская Э. П., Курганова Л. С. и др. Гормональные аспекты физиологической беременности //Ростов: Изд-во Ростовского ун-та, 1987. - С. 123–125.

28. Негруша Н.А. Метаболический синдром у беременных: особенности течения, диагностики, лечения и профилактики // Дис. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2014.
29. Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16 (6). – С. 5–56.
30. Подзолков А.В., Подзолкова Н.М., Дементьева В.А. Эндокринология избыточной массы тела и ожирения у женщин, нуждающихся в гормональной контрацепции // Status Praesens, 2014.-№2(19). - С.67- 73.
31. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. Протеомные аспекты синдрома поликистозных яичников // Акушерство и гинекология, 2017. - № 4. – С. 53–60.
32. Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В. Метаболические преимущества КОК с дроспиреноном: выбор при избыточной массе тела. Нюансы // Status Praesens, 2015. - №2 (25). - С.104-110.
33. Прилепская В.Н., Тагиева Т.Т. // Планирование семьи. – 1995. – №2. С. 37–40.
34. Расуль-Заде Ю.Г., Шехтман М. М. Значение включения полиненасыщенных жирных кислот в терапию тучных больных с целью профилактики позднего токсикоза и снижения его частоты // Тер. Архив, 1996. - № 10. - С. 63–65.
35. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. — М., 2013. — С. 43.
36. Савельева И.В., Баринов С.В. Метаболический синдром и беременность: о рисках и терапевтических возможностях // Status Praesens, 2015. - №4 (27). - С. 134-139.
37. Савченко О. Н. Гормоны плаценты: Физиология эндокринной системы // Л.Наука, 1979. - С. 399–412.

38. Саидова Р.А., Макацария А.Д. Выбор методов контрацепции в группах риска // Акушерство и гинекология. – Москва, 2007. - №4. – С.17-22.
39. Серов В. Н., Шестакова И. Г., Мгерян А. Н. Метаболический синдром (нейрообменно-эндокринный синдром). В кн.: В. Н. Серов, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепская, В. Е. Радзинский, редакторы. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа», 2018. – С. 951–956.
40. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2015, - С. 22.
41. Соколов Е.И., Писаревская А.Л. Висцеральное ожирение как патогенетический фактор ишемической болезни сердца // Кардиология, 2007. - №1. – С. 11–5.
42. Стрижаков А.Н., 2000; Токова З.З., 2004; Кулаков В.И., 2005; Ивандеева О.И., 2009; Бериханова Р.Р., 2009; Завалко А.Ф., 2009; Дубовенко Д.В., 2012.
43. Тагиева Ф.А. Влияние ожирения на риск развития осложнений беременности // Сибирский медицинский журнал – Иркутск, 2019. - № 1 - С. 30-33.
44. Тигранян Э. П., Смирнова Л. И., Каширина Т. Н. Динамика показателей липидного и углеводного обмена при неосложненном течении беременности // Акуш. и гинек, 1989. - №8. - С. 60–67.
45. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н. и др. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением // Акушерство и гинекология, 2017. - №10. - С.12-18.
46. Чернуха Г.Е., Блинова И.В., Купрашвили М.И. Эндокринно-метаболические характеристики больных с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников // Акушерство и гинекология, 2011. - № 2. – С. 70–76.

47. Чубриева С.Ю. Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. - СПб., 2009. - 45 с.
48. Чупров А. Д., Плотникова Ю. А., Попова Л. И., Кудрявцева Е. В. Офтальмологические проявления метаболического синдрома // Русский офтальмологический журнал, 2001. - № 1. - С. 17-18.
49. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // Рос. мед журнал, 2001. - Т9№ 2.–С.88-90.
50. Шехтман М. М. Материнская заболеваемость и смертность при экстрагенитальной патологии // Акуш. и гинек, 1996. - № 7. - С. 54–56.
51. Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) // Санкт-Петербург, 2017. – С.164.
52. A. Motivala, B. Pitt. Drospirenone fore Oral Contraception and Hormone Replacement Therapy // Drugs, 2007. - 7(5). – P. 47-655.
53. Alberti KGMM, Eckel R. H., Grundy S. M., et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome // Circulation, 2009. - 120(16). – P. 1640-1645.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
54. Bachovchin WW, Habener JF. GLP-1(32-36) amide Pentapeptide Increases Basal Energy Expenditure and Inhibits Weight Gain in Obese Mice. Diabetes, 2015. - № 64 (7). - P. 2409-19. doi:10.2337/db14-1708.
55. Bellamy L., Casas J. P., Hingorani A. D., Williams D. J. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis // BMJ, 2007 Nov 10. - 335(7627). – P. 974.
56. Bloomgarden Z. T. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. Diabetes Care 2003;26(4):1297-1303. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1297>
57. Bozdag G., Mumusoglu S., Zengin D., Karabulut E., Yildiz B. O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a

- systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.*, 2016. - 31(12). – P. 2841–2855. DOI: 10.1093/humrep/dew 218.
58. Brown R. E., Kuk J. L. Consequences of obesity and weight loss: a devil's advocate position // *Obes. Rev.*, 2015. - 16 (1). – P. 77-87. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12232>
59. Callaway L. K., Lawlor D. A., O'Callaghan M., Williams G. M., Najman J.M., McIntyre H.D. Diabetes mellitus in the 21 years after a pregnancy that was complicated by hypertension: findings from a prospective cohort study // *Am. J. Obstet Gynecol.*, 2007. - 197(5). - 492.
60. Campos H., McNamara J. R., Wilson P. W. et al. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women // *J Clin Endocrinol Metab.*, 1988. – 67. – P.30–35.
61. Cardozo E., Pavone M. E., Hirshfeld-Cytron J. E. Metabolic syndrome and oocyte quality // *Trends Endocrinol. Metab.*, 2011. - 22(3). – P.103-109. doi:10.1016/j.tem.2010.12.002.
62. Cohen A., Cohen A., Pieper C. F., Brown A. J., Bastian L. A. Number of children and risk of metabolic syndrome in women // *J. Womens Health (Larchmt)*, 2006. - 15(6). – P. 763-773.
63. Coney P., Washenik K., Langley R. G. et al. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials // *Contraception*, 2001. – 63. – P. 297–302.
64. Cook S., Weitzman M., Auinger P. et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* - 2003. - Vol. 157. - P. 821-827.
65. Correia M.L.G., Haynes W.G., Rahmouni K. et al. // *Diabetes.* - 2002. - Vol. 51, N 2. - P. 439-442.
66. Coussa A., Hasan H. A., Barber T. M. Impact of contraception and IVF hormones on metabolic, endocrine, and inflammatory status // *J. Assist Reprod. Genet.*, 2020. - 37(6). – P.1267–1272. DOI: 10.1007/s10815-020-01756-z.

67. Crujeiras A. B., Casanueva F. F. Obesity and the reproductive system disorders: epi-genetics as a potential bridge // *Human Reproduction Update*, 2014. - 21(2). – P. 249-261. doi: 10.1093/humupd/dmu060.
68. Dabelea D., Crume T. Maternal Environment and the Transgenerational Cycle of Obesity and Diabetes // *Diabetes*, 2011. - 60(7). – P.1849-1855. doi: 10.2337/db11-0400.
69. Dante G., Vaccaro V., Facchinetti F. Use of progestagens during early pregnancy // *Facts Views Vis. Obgyn.*, 2013. - 5(1). – P. 66–71. PMID: 24753930.
70. Dekker J.M., Girman C., Rhodes T. et al. // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112, N 5. - P. 666-673.
71. Deputy N. P., Sharma A. J., Kim S. Y., Hinkle S. N. Prevalence and Characteristics Associated With Gestational Weight Gain Adequacy // *Obstet. Gynecol.*, 2015. - 125(4). – P. 773-781. doi: 10.1097/AOG.0000000000000739.
72. Despres, J. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk // J. Despres, A.Marette // *Curr. Opin. Lipid.* -1994.- Vol.5.-P. 274-289.
73. Despres JP. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest*, 2006. - № 29 (3). – P.77–82.
74. Dewailly D., Lujan M. E., Carmina E. et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society // *Hum. Reprod. Update*, 2014.- 20(3). – P. 334-52.
75. Donato J. J., Cravo R. M., Frazão R., Elias C. F. Hypothalamic Sites of Leptin Action Linking Metabolism and Reproduction // *Neuroendocrinology*, 2011. - 93(1). - P. 9-18. doi: 10.1159/000322472.
76. Drake A.J., Reynolds R.M. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic risk // *Reproduction*, 2010. - Vol. 140. - P. 387-398.

77. Duggal P.S., Van Der Hoek K.H., Milner C.R. et al. // *Endocrinology*. - 2000. - Vol. 141. - P. 1971-1976.
78. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome // *Adv Exp Med Biol.*, 2017. - Vol. 960. - P. 1-17. doi:10.1007/978-3-319-48382-5_1.
79. Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. 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 (Adult Treatment Panel III) // *JAMA J Am Med Assoc.*, 2001. - 285(19). – P. 2486-2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
80. Fan L., Lindsley S. R., Comstock S. M., et al. Maternal high-fat diet impacts endothelial function in nonhuman primate offspring. *Int J Obes.*, 2013. - 37(2). – P. 254-262. doi: 10.1038/ijo.2012.42.
81. Fathi Dizaji B. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome // *Diabetes Metab Syndr.*, 2018. - Vol 12, № 5. - P. 783-789. doi:10 1016/j dsx 2018 04 009.
82. Flehmig G., Scholz M., Kloting N., et al. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation // *PloS One*, 2014. - 9(6): e99785. DOI: 10.1371/journal.pone.0099785.
83. Forest J. C., Girouard J., Massé J. et al. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol.*, 2005. — Vol. 105, N 6. — P. 1373–1380.
84. Frias A., Grove K. Obesity: A Transgenerational Problem Linked to Nutrition during Pregnancy // *Semin Reprod Med.*, 2012. - 30(06). – P. 472-478. doi: 10.1055/s-0032-1328875.
85. Fuhrmann U., Krattenmacher R., Slater E. P., et al. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential // *Contraception*, 1996. – 54. P. 243-251.
86. Gallo M. F., Lopez L.M., Grimes D.A. et al. Combination contraceptives: effects on weight // *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. – 9. - CD003987.

87. Gesink Law D. C., Maclehorse R. F., Longnecker M.P. Obesity and time to pregnancy // Hum Reprod., 2006. - 22(2). – P. 414-420. doi: 10.1093/humrep/del400.
88. Gianarelli R., Aragona M. et al. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today // Diabetes and metabolism, 2003. - 29. -6S28-6S35.
89. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome // Circulation, 2005. - 112(17). – P. 35-52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169405>
90. Gunderson E. P., Jacobs D.R. Jr., Chiang V., Lewis C. E., Feng J., Quesenberry C.P. Jr., Sidney S. Duration of Lactation and Incidence of the Metabolic Syndrome in Women of reproductive age according to gestational diabetes mellitus status: A 20-Year Prospective Study in CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) // Diabetes, 2010. -59(2). – P. 495-504.
91. Han, T.S. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample // T.S.Han, E.M.van Leer, J.C.Seidell //BMJ, 1995.-Vol. 311.-P.1401-1405.
92. Hajamor S., Despres J.P., Couillard C. et al. // Metabolism. - 2003. - Vol. 52, N 6. - P. 559-572.
93. Hou M., Chu Z., Liu T., et al. A high-fat maternal diet decreases adiponectin receptor-1 expression in offspring // J Matern Neonatal Med. 2015. - 28(2). – P. 216-221. doi: 10.3109/14767058.2014.914489.
94. Institute of Medicine and National Research Council. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines // Washington, DC: The National Academies Press, 2009. doi: 10.17226/12584.
95. Jain S. , Puri N. , Rana A. , Sirianni N. et al Metabolic Syndrome Induces Over Expression of the Human AT1R: A HaplotypeDependent Effect With Implications on Cardio-Renal Function // Am J Hypertens, 2018. - Vol 31, № 4. – P. 495-503. doi:10 1093/ajh/hpx176.

96. Jenner J.L., Ordovas J.M., Lamon-Fava S., et al. Effects of age, sex and menopausal status on plasma lipoprotein (a) levels. The Framingham Offspring Study // *Circulation*, 1993. – 87. – P. 1135–1141.
97. Jensen J., Nilas L., Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins // *Maturitas*, 1990. – 12. – P. 321–331.
98. Jungheim E. S., Travieso J. L., Carson K. R., Moley K. H. Obesity and Reproductive Function // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2012. - 39(4). – P. 479-493. doi: 10.1016/j.ogc.2012.09.002.
99. Kathiresan S., Otvos J. D., Sullivan L. M., et al. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study // *Circulation*, 2006. – 113. – P. 20–29.
100. Kelley D., et al. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus // *J Clin Endocrinol Metab.*, 1993. - 77. – P.1287-1293.
101. Kharazmi-Khorassani S., Kharazmi-Khorassani J., Rastegar Moghadam A., et al. Association of a genetic variant in the angiotensin-like protein 4 gene with metabolic syndrome // *BMC Med Genet.*, 2019. - Vol 20, № 1. – P. 97. doi:10.1186/s12881-019-0825-8.
102. Kikuchi N., Andoh K., Abe Y. et al. // *Biol. Reprod.* - 2001. - Vol. 65. - P. 66-71.
103. Kim M.K., Reaven G.M., Chen Y.I., et al. Hyperinsulinemia in individuals with obesity: Role of insulin clearance. *Obesity (Silver Spring)*. – 2015. - № 23(12). – P. 2430-4. doi:10.1002/oby.21256.
104. Klein S., Fontana L. et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease // *N Engl J Med.*, 2004. - 350. – P. 2549-2557.
105. Kuschnir M. C., Bloch K. V., Szklo M. et al. ERICA: prevalence Bloomgarden ZT. Symposium: Debating the Metabolic Syndrome. Medscape

- Conference Coverage, based on selected sessions. American Diabetes Association 66th Scientific Sessions // Washington: DC, 2006.
106. Losert W., Casals–Stenzel J., Buse M. Progestogens with antimineralcorticoid activity // *Arzneimittelforschung*, 1985.–35.–P.459-471.
 107. Luke B., Brown M. B., Stern J. E. et al. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates // *Hum Reprod.*, 2011. - 26(1). –P. 245-252. doi: 10.1093/humrep/deq306.
 108. Luo L., Hao Q., Dong B., Yang M. The Klotho gene G-395A polymorphism and metabolic syndrome in very elderly people // *BMC Geriatr.*, 2016. - Vol 16. - P. 46. doi:10 1186/s12877-016-0221-6.
 109. Luther J.M. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion // *Steroids*, 2014. – 91. P. 54–60. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.08.016.
 110. Lykke J. A., Langhoff-Roos J., Sibai B. M., Funai E. F., Triche E. W., Paidas M. J. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother // *Hypertension*, 2009. - 53(6). – P. 944-951.
 111. Mamedov M., Suslonova N. // *Diabet. Vasc. Dis. Res.* - 2007. - Vol. 4, N 1. - P. 46-47.
 112. Marchesini G. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet*, 2001. – 358. – P. 893-894.
 113. Marchi J., Berg M., Dencker A., Olander E. K., Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews // *Obes Rev.*, 2015. - 16(8). – P. 621-638. doi: 10.1111/obr.12288
 114. Margerison Zilko C. E., Rehkopf D., Abrams B. Association of maternal gestational weight gain with short- and long-term maternal and child health outcomes // *Am J Obstet Gynecol.*, 2010. - 202(6). – P. 574. doi: 10.1016/j.ajog.2009.12.007.
 115. Matsuzawa Y. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances /Y.

- Matsuzawa, T. Funahashi, T. Nakamura //Ann N Y Acad Sci., 1999. - Vol.892.-P.146-154.
116. McLaughlin T., Abbasi F., Cheal K., et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med.* - 2003. - №139 (10). – P 802-809. doi:10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00007.
117. Milone M., De Placido G., Musella M., et al. Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature // *Obesity Surgery*, 2015. - 26(2). – P. 443-451. doi: 10.1007/s11695-015-1998-7.
118. Moran L. J., Norman R. J., Teede H. J. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact // *Trends Endocrinol Metab.*, 2015. - 26(3). – P.136-143. doi: 10.1016/j.tem.2014.12.003.
119. Mousavi E., Gharipour M., Tavassoli A., Sadri G. H., Sarrafzadegan N. Multiparity and risk of metabolic syndrome: Isfahan Healthy Heart Program. *Metab Syndr Relat Disord.*, 2009. - 7(6). – P. 519-524.
120. Norman J. E. The adverse effects of obesity on reproduction // *Reproduction*, 2010. - 140(3). – P. 343-345. doi: 10.1530/rep-10-0297.
121. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review // *Mol Cell Endocrinol.*, 2004. - 217(1-2). – P. 255-261.
122. Pascot A., Depres J. P., Lemieux I. et al. Deterioration of the metabolic risk profile in women // *Diabetes Care*, 2001. – 24. – P. 902–908.
123. Pinto J. A. F., Freitas P. H.B., Nunes F. D. D. , Granjeiro P. A. et al Prevalence of polymorphisms in the ANKK1, DRD2, DRD3 genes and metabolic syndrome in refractory schizophrenia // *Rev Lat Am Enfermagem*, 2018. - Vol 26 P. 2983. doi:101590/1518-8345 2222 2983.
124. Poehlman E. T., Toth M. J., Ades P. A. et al. Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study // *Eur J Clin Invest.*, 1997. – 27. – P. 322–326.

125. Rachoń D., Teede H. Ovarian function and obesity—Interrelationship, impact on women’s reproductive lifespan and treatment options // *Mol Cell Endocrinol.*, 2010. - 316(2). – P. 172-179. doi: 10.1016/j.mce.2009.09.026
126. Ranasinghe P., Mathangasinghe Y., Jayawardena R. et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asiapacific region: a systematic review // *BMC public. Health*, 2017. – 17. – P.101. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4041-1>.
127. Redmond G., Godwin A. J., Olson W., Lippman J. S. Use of placebo controls in an oral contraceptive trial: methodological issues and adverse event incidence // *Contraception*, 1999. – 60. – P. 81–85.
128. Restall A., Taylor R. S., Thompson J. M. D. et al. Risk Factors for Excessive Gestational Weight Gain in a Healthy, Nulliparous Cohort // *J Obes.*, 2014. – P. 1-9. doi: 10.1155/2014/148391.
129. Retnakaran R., Qi Y., Connelly P. W., Sermer M., Zinman B., Hanley A. J. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women // *J Clin Endocrinol Metab.*, 2010. - 95(2). – P. 670-777.
130. Saklayen M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome // *Curr Hypertens Rep.*, 2018. - Vol. 20, № 2.-P.12.doi:10.1007/s11906-018-0812-z.
131. Santamarina-Fojo S., Haudenschild C., Amar M. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism and atherosclerosis // *Curr Opin Lipidol.*, 1998. – 9. – P. 211–219.
132. Schwallie PS. *J Reprod Med* 1986; (13):113–7.
133. Shah D. K., Missmer S. A., Berry K. F. et al. Effect of Obesity on Oocyte and Embryo Quality in Women Undergoing In Vitro Fertilization // *Obstet Gynecol.*, 2011. - 118(1). – P.63-70. doi:10.1097/AOG.0b013e31821fd360.
134. Sherif K., Kushner H.,Falkner B.E.//*Metabolism.*-1998.-Vol.47.-P.70-74.
135. Smith G. C., Pell J. P., Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births // *Lancet*, 2001. - 357(9273). – P. 2002-2206.

136. Sung K.C., Reaven G. Fasting plasma triglyceride concentration: A possible approach to identify increased risk of statin-induced type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* -2015. - № 12(5). –P. 373-6. doi:10.1177/1479164115584275.
137. Taghizadeh S., Alizadeh M. The Role of Lipids in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome in Adolescents // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2018. - Vol. 126, № 1. - P.14-22. doi: 10.1055/s-0043-106439.
138. Takahashi K., Hirocazu B., Ken'ichi I., Atsushi N., Shuhei Y., Shotai K. Sex differences in the association between metabolic syndrome and the risk of ischemic stroke // *Japanese Journal of Stroke*, 2006. - 28(4). – P. 527-530.
139. Tchernof A., Toth M.J., Poehlman E.T. // *Diabetes Care.* - 1999. - Vol. 22. - P. 1875-1881.
140. Thompson J., Regnault T. In Utero Origins of Adult Insulin Resistance and Vascular Dysfunction // *Seminars in Reproductive Medicine*, 2011. - 29(03). – P. 211-224. doi: 10.1055/s-0031-1275522.
141. Urso R. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet*, 2002. - 359. – P. 355-356.
142. Vague J. La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesite // *Presse Med*, 1947. - 30. – P. 339 –340.
143. van der Steeg J. W., Steures P., Eijkemans M. J. C. et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women // *Hum Reprod.*, 2007. - 23(2). – P. 324-328. doi: 10.1093/humrep/dem371.
144. van Otterdijk S. D. , Binder A. M. , Szarc Vel Szic K. , Schwald J. et al. DNA methylation of candidate genes in peripheral blood from patients with type 2 diabetes or the metabolic syndrome // *PLoS One*, 2017. - Vol 12, № 7. doi:10 1371/journal pone 0180955.
145. van Vliet-Ostaptchouk J.V., Nuotio M. L., Slagter S. N., et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies // *BMC Endocr Disord.*, 2014. - 14(1). – P. 9. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9>

146. Visser J., Snel M., Van Vliet H. A. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2 // *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013. – 3.
147. Wajchenberg, L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: the irrelation to the metabolic syndrome / L. Wajchenberg // *Endocrine Reviews*, 2000.- Vol. 21, № 6.- P. 697–738.
148. World Health Organization Global Health Observatory data repository. Prevalence of obesity among adults, BMI \geq 30, age-standardized. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A900A?lang=en>
149. Wikström A. K., Haglund B., Olovsson M., Lindeberg S. N. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease // *BJOG*, 2005. - 112(11). – P.1486-1491.
150. Wing R., Blair E. et al. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients // *Diabetes Care*, 1994. – 17. – P. 30-36.
151. Yan X., Huang Y., Zhao J-X. et al. Maternal obesity downregulates microRNA let-7g expression, a possible mechanism for enhanced adipogenesis during ovine fetal skeletal muscle development // *Int J Obes.*, 2013. - 37(4). – P. 568-575. doi: 10.1038/ijo.2012.69.
152. Zambrano E., Martínez-Samayoa P.M., Bautista C.J., et al. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation // *J Physiol.*, 2005. - 566(1). – P. 225-236. doi: 10.1113/jphysiol.2005.086462.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АМК	– аномальные маточные кровотечения
АО	– абдоминальное ожирение
АТ-ТПО	– антитела к тиреопероксидазе
ВМК	– внутриматочный контрацептив
ВМС	– внутриматочная спираль
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ВРВ	– варикозное расширение вен
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГИ	– гиперинсулинемия
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ГСД	– гестационный сахарный диабет
ДРСП	– дроспиренон
ДЭК	– диатермоэлектрокоагуляция
ЖКБ	– желчнокаменная болезнь
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– инсулинорезистентность
КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
КТ	– компьютерная томография
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛНГ	– левоноргестрел
ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
МРТ	– магнитно-резонансная томография

МС	– метаболический синдром
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
НИЗ	– неинфекционные заболевания
НМППК	– нарушение маточно-плацентарно-плодового кровообращения
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе
НЦД	– нейроциркуляторная дистония
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОТ	– объём талии
ОХ	– общий холестерол
ПДРПО	– преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек
ПОНРП	– преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
СД2	– сахарный диабет II-типа
СЖК	– свободные жирные кислоты
СОРП	– синдром отставания роста плода
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
Т4	– тироксин
ТГ	– триглицериды
ТТГ	– тиреотропный гормон
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХАГ	– хроническая артериальная гипертензия
ЭЭ	– этинилэстрадиол
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ААСЕ	– Американская ассоциация клинических эндокринологов
EGIR	– Европейская группа по изучению инсулинорезистентности

АНА	– Американская кардиологическая ассоциация
FDA	– Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)
IAS	– Международное общество атеросклероза
IASO	– Международная ассоциация по изучению ожирения
IDF	– Международная федерация диабета
MEC	– medical eligibility criteria (критерии приемлемости использования контрацептивных средств)
NCEPATP III	– Комиссия экспертов Национальной образовательной программы США по холестерину Adult Treatment Panel III
NHLBI	– Национальный институт сердца, легких и крови
WHF	– Всемирная кардиологическая федерация

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.2. Особенности функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у молодых женщин с метаболическим синдромом	14
1.3. Особенности показателей липидного обмена у женщин с метаболическим синдромом	19
1.4. Характер изменений углеводного обмена у молодых женщин с метаболическим синдромом	21
1.5. Особенности развития метаболического синдрома, впервые выявленного во время беременности.....	25
1.6. Современные подходы к подбору методов контрацепции у женщин фертильного возраста с метаболическим синдромом.....	32
II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1. Клиническая характеристика исследуемых групп пациенток	45
2.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования.	49
2.2.1. Биохимические исследования крови.	49
2.2.2. Определение углеводного обмена крови.	51
2.2.3. Определение липидного спектра крови.	52
2.2.4. Методы функциональной диагностики.	53
III. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	54
3.1. Оценка состояния соматического здоровья больных с метаболическим синдромом, роль модифицируемых и немодифицируемых факторов риска ..	54

3.2. Характер репродуктивной функции и гинекологической заболеваемости, как факторы риска метаболического синдрома.....	62
3.3. Причины развития метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста и его диагностика.....	69
IV. ХАРАКТЕР ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	76
4.1. Характер гормональных показателей у женщин с длительно существующим метаболическим синдромом.	76
4.2. Особенности нарушений углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом	79
4.3. Особенности липидного спектра крови у пациентов с метаболическим синдромом	82
V. ПОДБОР ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ У ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ .	86
5.1. Особенности подбора метода контрацепции в зависимости от показателей углеводного и липидного обменов	86
5.2. Эффективность лечения метаболического синдрома и контрацептивного эффекта дроспиренон содержащих КОК у женщин 1 группы с метаболическим синдромом, развившимся во время беременности.	91
Следовательно, применение дроспиренонсодержащих КОК у женщин с метаболическим синдромом, развившимся во время беременности оказало позитивный эффект на состояние углеводного и липидного обменов, что связано с меньшей длительностью МС.	94
5.3. Эффективность контрацептивного действия дроспиренон-содержащих КОК	95

5.4. Алгоритмы обследования и подбора безопасного метода контрацепции для женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	118
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	134