Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Заведующий кафедрой:

ДМН, Профессор Цхай Виталий Борисович

**РЕФЕРАТ**

«Метаболический синдром в гинекологии»

Выполнила:

Клинический ординатор кафедры перинатологии,

акушерства и гинекологии лечебного факультета

Приходько Юлия Дмитриевна

Проверил:

Ассистент кафедры

Коновалов Вячеслав Николаевич

Красноярск, 2022г.

Содержание

Введение3

Актуальность4

Этиология и патогенез5

Факторы риска6

Диагностика……………………………………………………9

Место метаболического синдрома в гинекологической практике10

Клиническая картина12

Лечение15

Заключение18

Список литературы19

**Введение.**

Метаболический синдром (МС) – это неуклонно прогрессирующий процесс, включающий абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гипергликемию, дислипидемию, АГ, нарушение системы гемостаза, хроническое субклиническое воспаление, повышение уровня мочевой кислоты.

Каждый компонент МС сам по себе является установленным фактором сердечно-сосудистого риска, а при МС происходит не просто суммация таких факторов, но намного более значительное его увеличение. При этом несвоевременное выявление и неадекватная коррекция факторов риска в настоящее время рассматриваются как основная причина высокой летальности у людей с ожирением.

**Актуальность.**

Распространенность МС составляет в среднем 20–40 % в человеческой популяции, при этом с возрастом число больных увеличивается (30–40 % у лиц среднего и старшего возраста). Заболеваемость МС и смертность от его осложнений у мужчин в 3–5 раз выше, чем у женщин, у которых частота МС возрастает в период менопаузы.

У женщин репродуктивного возраста МС является одной из наиболее частых причин синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), ановуляторного бесплодия, ранних потерь беременности. Частота данной патологии составляет примерно 30-35% в структуре нарушений репродуктивной функции и до 70% среди пациенток с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия

**Этиология и патогенез**

Единого мнения относительно главного патогенетического фактора МС, обусловливающего все остальные проявления, до сих пор нет, однако, большинство исследователей считает, что ключевым звеном МС является абдоминальное ожирение с последующим развитием ИР у лиц с генетической предрасположенностью к заболеванию, проявляющейся при наличии сходных факторов внешней среды. Также ИР и ожирение способствуют проявлению и прогрессированию друг друга и остальных компонентов МС.

**Факторы риска.**

1. Генетическая предрасположенность.

Формирование МС детерминировано генетически. Описано более 50 мутаций гена инсулинового рецептора, локализованного в 19-й хромосоме Существует множество исследований семей, обширных родословных и близнецов, родственники которых страдали СД типа 2. Результаты этих исследований позволили прийти к твердому убеждению, что инсулинорезистентность (ИР) может быть генетически обусловлена. Гиперинсулинемия (ГИ) и ИР выявлялись у потомков родственников, имевших в анамнезе СД типа 2.

1. Избыточное питание.

Наиболее важными факторами внешней среды, способствующими развитию МС, является избыточное употребление пищи, содержащей жиры. В основе накопления жировых масс в организме лежит переедание животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы, 1 грамм жира содержит 9 ккал, тогда как белки и углеводы – по 4 ккал. Поэтому при употреблении жиров организм получает в 2 раза больше 10 калорий, чем при употреблении белков и углеводов при одинаковом объеме пищи.

1. Гиподинамия.

Снижение физической активности – второй по значимости после переедания фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и ИР. При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой ткани, и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию ИР.

1. Гормональный дисбаланс как фактор риска метаболического синдрома у женщин.

Высокий–нормальный уровень тестостерона или его умеренное повышение при функциональной яичниковой гиперандрогении (СПКЯ) у женщин репродуктивного возраста и при снижении эстрогенпродуцирующей функции яичников у женщин в пери– и постменопаузе ассоциировано с повышением риска МС. Это обусловлено эффектами тестостерона в женском организме, приводящими к накоплению висцеральной жировой ткани, усугублению ИР, накоплению атерогенных липидов. В период между 50 и 59 годами у 60% женщин в популяции отмечается увеличение массы тела на 2,5–5 кг и более. Одновременно осуществляется постепенный переход от гиноидного к андроидному типу распределения жира, зависимому от формирующегося на фоне снижения продукции эстрогенов относительного преобладания андрогенов, секреция которых в яичниках и надпочечниках в этот отрезок жизни практически не меняется. Увеличение массы тела, обусловленное возрастными особенностями метаболизма, в совокупности со сдвигом баланса андрогены/эстрогены в сторону андрогенов приводит к развитию абдоминального ожирения. Смещение баланса половых стероидов влияет на метаболизм и путем непосредственного воздействия на жировой обмен, в результате формируются характерные изменения липидного спектра (повышение ЛПНП, снижение ЛПВП), увеличивающие риск сердечно– сосудистых заболеваний. Вне зависимости от возраста выключение менструальной функции, связанное с прекращением овариальной продукции стероидных гормонов (менопауза), увеличивает риск МС. Это связано как с относительным избытком андрогенов, так и абсолютным дефицитом эстрогенов. Эстрогенный дефицит реализует свое негативное влияние на сердечно–сосудистую систему посредством нескольких механизмов, среди которых следует особо отметить эндотелиальную дисфункцию и формирование АГ.

В условиях эстрогенного дефицита нарушаются функции эндотелия, что характеризуется повышением содержания ЭТ-1 и тромбоксана-А2, и снижением синтеза NO и уровня простациклина. Таким образом, эстрогенный дефицит становится одним из факторов повышения АД, и эта тенденция четко прослеживается в постменопаузе, когда у существенной части женщин регистрируется повышенный уровень АД, с трудом поддающийся контролю, а уровень АД начинает превышать показатели мужчин того же возраста.

Стойкое снижение секреции прогестерона, эндогенного ингибитора рецепторов минералокортикоидов, у молодых женщин с хронической ановуляторной дисфункцией яичников или пациенток, находящихся в возрасте менопаузального перехода и постменопаузы, связано с избыточной активацией РААС и вытекающими отсюда последствиями. При сохраненной овариальной секреции эстрогенов ситуация усугубляется стимулирующим действием эстрадиола на синтез ангиотензиногена. Именно поэтому первые подъемы АД у женщин фиксируются задолго до наступления менопаузы, еще при сохраненном ритме менструаций, но при постепенной утрате овуляторной функции яичников. Тот же механизм потери прогестерона вовлечен в формирование висцерального ожирения у женщин. Отсутствие антиминералокортикоидных влияний прогестерона позволяет альдостерону активизировать компоненты РААС, расположенные в жировой ткани. Вследствие действия альдостерона на адипоциты усиливаются процессы их дифференцировки, что приводит к увеличению массы висцерального жира. Таким образом, гормональный дисбаланс в период пери- и постменопаузы ассоциирован с прибавкой массы тела из-за избытка андрогенных и недостатка прогестероновых влияний, а также с повышением АД из-за эндотелиальной дисфункции, обусловленной дефицитом эстрогенов.

Дополнительный вклад недостаточности женских половых гормонов в патогенез МС настолько весом, что позволяет обосновать концепцию «менопаузального метаболического синдрома», акцентирующую необходимость рассматривать проявления МС у женщин в постменопаузе в контексте гормонального статуса.

**Диагностика**

Основной критерий МС – абдоминальный тип ожирения – окружность талии (ОТ) у мужчин европейской расы более 94 см, у азиатской – более 90 см, у женщин обеих рас – более 80 см.

Дополнительные критерии МС:

• инсулинорезистентность с гиперинсулинемией

• снижение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) в пределах ≥ 7,8 и ≤ 11,1 ммоль/л) и возможная гипергликемия натощак > 6,1 ммоль/л

• атерогенная дислипидемия (повышение уровня ТГ > 1,7 ммоль/л; снижение уровня ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин; повышение содержания ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) > 3,0 ммоль/л)

• АГ (АД ≥ 140/90 мм рт. ст.)

В настоящее время, наряду с вышеперечисленными, компонентами МС считаются:

• нарушение гемостаза

• микроальбуминурия – вследствие СД 2 типа, АГ, гиперурикемии

• нарушения пуринового обмена – гиперурикемия и подагра вследствие снижения при ГИ секреции и увеличения реабсорбции в почках уратов наряду с Na, Cl

• СОАС (синдром обструктивного апноэ сна)

• неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)

• дисфункция эндотелия

• нарушение гормонального фона

Наличие у пациента центрального ожирения и двух из дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС.

**Место метаболического синдрома в гинекологической практике**

Традиционно проблемами ожирения и МС занимались, в основном, эндокринологи, терапевты и кардиологи. Однако в настоящее время именно гинекологи все чаще сталкиваются с данным контингентом пациенток, что обозначает необходимость более углубленного и специфического подхода к диагностике и лечению патологии репродуктивной системы у женщин с ожирением и МС.

У женщин МС является одной из наиболее частых причин синдрома поликистозных яичников, ановуляторного бесплодия, ранних потерь беременности, гиперлазии и рака эндометрия, дисгормональных заболеваний молочных желез. Синдром тотальной овариэктомии и менопаузальный МС также ассоциируются с нарушениями углеводного обмена.

Под воздействием различных факторов (роды, аборты, нейроинфекции, стрессы, операции, травмы и др.) нарушается нейроэндокринная регуляция функции гипоталамуса.

В патогенез МС включаются несколько систем: гипоталамус – гипофиз – надпочечники, гипоталамус – гипофиз – яичники, аутокринная и эндокринная система висцеральной жировой ткани. Следствием нарушения функции гипоталамуса является повышение секреции и выделения адренокортикотропного гормона (АКТГ) и пролактина. Одновременно наблюдается разбалансировка цирхорального ритма выделения гонадолиберина и, соответственно, гонадотропинов в гипофизе.

Внегонадно синтезирующийся из андрогенов эстрон повышает чувствительность гипофиза к гонадолиберину. В ответ на избыточную стимуляцию АКТГ в надпочечниках повышается продукция кортизола и андрогенов. Гиперкортизолизм способствует специфическому распределению жировой ткани с преимущественным отложением жировой ткани в области плечевого пояса, живота и мезентерии внутренних органов. Такой тип ожирения называют висцеральным. Кортизол непосредственно способствует инсулинорезистентности (ИР) – снижению чувствительности периферических тканей к инсулину. Как следствие ИР развивается гиперинсулинемия в результате гиперфункции ­клеток поджелудочной железы с целью поддержания нормогликемии. Следующим этапом является нарушение липидного спектра крови (дислипидемия), характеризующееся повышением атерогенных факторов (триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что приводит к атеросклерозу и артериальной гипертонии (АГ). Последовательность развития метаболических нарушений происходит соответственно длительности заболевания. Нарушение нейромедиаторного контроля за функцией центров пищевого поведения, которые находятся в гипоталамусе, приводит к повышенному потреблению пищи, в результате чего увеличивается степень ожирения. Надпочечниковые андрогены (ДГЭА-С, тестостерон) и тестостерон, синтезирующийся в жировой ткани, также способствуют периферической ИР. Таким образом, результатом активации оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники является формирование висцерального ожирения, ИР, дислипидемии и АГ.

Следствием эндокринно-метаболических нарушений является в репродуктивном возрасте ановуляторное бесплодие, а в пременопаузе – развитие СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, аденокарциномы эндометрия. Роль инсулина в овариальной функции сводится к усилению синтеза тестостерона и повышению его биодоступности.

**Клиника**

Кардинальным признаком МС является нарушение менструальной и генеративной функций на фоне прогрессирующей прибавки массы тела (МТ). Основными жалобами пациенток являются: нарушение менструального цикла, невынашивание беременности, бесплодие, избыточное оволосение, ожирение и многообразие диэнцефальных жалоб.

При тщательно собранном анамнезе можно выявить наличие повышенного аппетита и неадекватного отношения к количеству потребляемых калорий. Это связано с нарушением функции центров пищевого поведения, которые находятся в гипоталамусе. Из перенесенных заболеваний отмечается большая частота ОРВИ, различной экстрагенитальной патологии. Наследственность у большинства пациенток отягощена нарушениями репродуктивной функции, ожирением, инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД), ССЗ.

Возраст менархе обычный. Отличительным признаком является вторичное нарушение менструального цикла после воздействия различных факторов на фоне прибавки МТ. Нарушение менструального цикла начинается с увеличения длительности цикла с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ), а затем развиваются олигоаменорея и хроническая ановуляция. Следует отметить большую частоту аномальных маточных кровотечений (АМК).

При объективном исследовании определяется индекс МТ, значение которого у большинства пациенток более 30, что соответствует ожирению. Тип ожирения определяется по соотношению «объем талии/объем бедер» (ОТ/ОБ), значение которого более 0,85 характерно для висцерального распределения жировой ткани преимущественно в области плечевого пояса и живота. Важным клиническим признаком является наличие полос растяжения от бледно-розового до багрового цвета на коже живота, бедер. Часто наблюдаются изменения кожи по типу «нигроидного акантоза», проявляющегося в виде шероховатых гиперпигментированных участков кожи в местах трения и складок (паховые, подмышечные, под молочными железами, на животе). Эти изменения кожи сопутствуют ИР. При осмотре наблюдаются выраженные андрогензависимые проявления (гирсутизм, угревая сыпь), что обусловлено влиянием не только надпочечниковых андрогенов, но и внегонадно синтезируемого тестостерона в большом количестве жировой ткани. При формировании вторичных ПКЯ отмечается усиление роста стержневых волос не только по белой линии живота, околососковых полях и внутренней поверхности бедер, но и часто в области подбородка, бакенбард, на грудине, спине, ягодицах. При этом у некоторых пациенток имеются признаки вирильного синдрома - андрогензависимая алопеция и снижение тембра голоса. Молочные железы, как правило, гипертрофированы за счет жировой ткани, у таких пациенток часто диагностируется фиброзно-кистозная мастопатия.

Трансвагинальная эхография в начале заболевания выявляет мультифолликулярные яичники, а примерно через 3-5лет ПКЯ с утолщенной гиперэхогенной капсулой, которые иногда могут быть увеличены в 2-6 раз.

Гормональные нарушения характеризуются повышением в крови концентраций АКТГ, кортизола, пролактина. Уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) могут быть нормальными, а при формировании вторичных ПКЯ повышаются концентрации ЛГ с увеличением соотношения ЛГ/ФСГ до 2,5-3. Повышены также уровни инсулина и снижены концентрации половых стероидсвязывающих глобулинов (ПССГ). Кроме того, характерно увеличение содержания 17-ОП, ДГЭАС в крови, 17-КС в моче. Это зачастую приводит к необоснованному назначению дексаметазона (аналог кортизола), что не является патогенетически обоснованной терапией надпочечниковой гиперандрогении, поскольку у этих пациенток и без того повышены концентрации кортизола.

Гормональные исследования не являются решающими в диагностике МС, поскольку очень вариабельны.

Биопсии эндометрия выявляет большую частоту гиперпластических процессов в эндометрии, что, несомненно, связано с выраженными метаболическими нарушениями. Поэтому практикующие врачи должны относиться к этим пациенткам с онкологической настороженностью и рекомендовать раздельное выскабливание при наличии нарушений менструального цикла, а также эхографических признаках гиперплазии эндометрия.

Липидный спектр характеризуется повышением в крови уровня инсулина, ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов, снижением концентраций ЛПВП. Пероральный глюкозотолерантный тест с определением базальных и стимулированных глюкозой (через 2 ч после приема 75 г глюкозы) концентраций инсулина и глюкозы выявляет нарушение толерантности к глюкозе.

**Тактика лечения**

Главными целями лечения больных с МС следует считать: снижение массы тела; достижение хорошего метаболического контроля; достижение оптимального уровня АД; предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Основной целью акушера-гинеколога является восстановление менструальной и генеративной функций, чего можно добиться на фоне нормализации МТ. Наиболее частой ошибкой практикующих врачей является стимуляция овуляции на фоне ожирения. Успех лечения определяется ранним выявлением заболевания на стадии функ­циональных нарушений, до формирования ПКЯ. В этом случае снижение МТ на фоне медикаментозной терапии приводит к восстановлению генеративной функции.

Нормализация МТ на фоне рационального питания и физических нагрузок. При беседе с пациенткой необходимо выяснить длительность наличия у нее избыточного веса, расспросить о попытках снижения МТ и эффективности данных мероприятий. Важно оценить заинтересованность и мотивацию пациентки, поскольку женщины, планирующие беременность, лучше соблюдают рекомендации врача. Необходимо выяснить характер питания. Можно рекомендовать ведение пищевого дневника, а затем оценить полученные данные за несколько дней (рабочие и выходные дни). В дневнике необходимо отразить время приема пищи, наименование продукта и количество съеденного, где и с кем принималась пища, каковы были причины ее приема.

Надо стремиться к постепенному снижению МТ, что позволяет уменьшить частоту рецидивов заболевания. Оптимально снижение МТ на 0,5-1 кг в неделю. Снижение МТ менее 5% от исходной представляет собой недостаточный эффект, 5-10% - удов­летворительный, более 10% - хороший.

Также рекомендуются умеренные физические нагрузки, что способствует не только снижению МТ, но и повышению чувствительности периферических тканей (мышечной) к инсулину. Всем лицам с избыточной массой тела и ожирением показаны регулярные аэробные физические упражнения продолжительностью не менее 150 минут в неделю.

Медикаментозная терапия. Назначение препаратов, зарегистрированных в качестве лекарственных средств для лечения ожирения, рекомендовано пациентам, которые не могут достичь клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов лечения и/или на этапе удержания достигнутого результата. При этом в случае средней или тяжелой стадии течения ожирения при наличии хотя бы одного осложнения, ассоциированного с ожирением, назначение фармакотерапии показано сразу на фоне немедикаментозных методов лечения

Назначение лекарственных средств для терапии ожирения рекомендовано при ИМТ ≥ 30 кг/м2 или при ИМТ ≥27 кг/м2 при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний.

Оценку эффективности лекарственной терапии ожирения рекомендуется проводить спустя 3 месяца после начала лечения. Неэффективным может считаться снижение массы тела менее чем на 5% от исходной в течение 3 месяцев.

В настоящее время на территории Российской федерации зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения: орлистат, сибутрамин, лираглутид.

Орлистат  ‒ препарат для лечения ожирения периферического действия, рекомендуется пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м2 или ИМТ ≥27 кг/м2 при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний в дозе 120 мг 3 раза в сутки во время еды или не позже часа после нее для снижения массы тела. Разрешенная максимальная длительность лечения составляет 4 года.

Сибутрамин‒ препарат для лечения ожирения центрального действия, рекомендуется пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м2 или ИМТ ≥27 кг/м2 при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний; рекомендуется 10 мг утром, ежедневно, независимо от приема пищи. Если масса тела за первый месяц лечения снизилась менее чем на 2 кг, рекомендуется увеличить дозу до 15 мг сибутрамина при условии хорошей его переносимости. Если за 3 месяца приема масса тела уменьшилась менее, чем на 5% от исходной, лечение считается неэффективным. Разрешенная максимальная длительность лечения составляет 1 год.

Так же существуют хирургические методы лечения (бандажирование желудка, резекция желудка, гастрошунтирование). Хирургическое лечение рекомендуется пациентам с морбидным ожирением в возрасте 18-60 лет при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий при ИМТ > 40 кг/м2 (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и при ИМТ > 35 кг/м2 и наличии тяжелых заболеваний (СД2, заболевания суставов, СОАС), на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела.

После снижения МТ на фоне диеты и/или медикаментозной терапии участи женщин восстанавливается овуляторный менструальный цикл и наступает беременность.

Ановуляция после нормализации МТ и метаболических нарушений указывает на формирование вторичных ПКЯ. В этом случае рекомендуется стимуляция овуляции консервативным или хирургическим путем.

**Заключение**

В настоящее время в ряду основных масштабных проблем человечества занимает ожирение, с вытекающим из него метаболическим синдромом. По данным ВОЗ, к 2025 году прогнозируется увеличение лиц с ожирением до 300 млн. В нашей стране ожирением страдают около 59,2% населения.

Таким образом, метаболический синдром лежит в основе многих заболеваний репродуктивной сферы женского организма. Учитывая актуальность данной проблемы, важным становится проведение своевременной профилактики ожирения, так как многие модифицируемые факторы риска как например, неправильное питание или гиподинамия, легче устранить сейчас, чем в будущем иметь последствия избыточного веса в виде ряда патологических состояний с неблагоприятным исходом.

**Список литературы:**

1. Клинические рекомендации «Ожирение у взрослых», 2020г.
2. Влияние метаболического синдрома на репродуктивную функцию женщин/ Радынова С.Б., Кеняйкина А. Г., Тураева М. А., 2019г.
3. Метаболический синдром. Учебное пособие / Ю.П. Успенский, Ю.В. Петренко, З.Х. Гулунов, Н.Л. Шапорова, Ю.А. Фоминых, Р.М. Ниязов – СПб., 2017г.
4. Патофизиология метаболического синдрома: учебное пособие / С. Н. Серебренникова, Е. В. Гузовская, И. Ж. Семинский; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра патологической физиологии с курсом клинической иммунологии. – Иркутск : ИГМУ, 2017г.
5. Метаболический синдром у пациенток в постменопаузальном периоде / Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М., 2018г.