

УДК 618.177:612.015.3

М.С.Рустамова, А.М.Мурадов, С.А.Раджабова, С.И.Рахмонова, Л.Д.Сироджева

**КОМПОНЕНТЫ И ПРОЯВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ**

*Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан,
Институт акушерства, гинекологии и перинатологии МЗиСЗН Республики Таджикистана
(Представлено членом-корреспондентом АН Республики Таджикистан М.Ф.Додхоевой 10.01.2014 г.)*

Представлены выявленные компоненты и клинические проявления метаболического синдрома у женщин с бесплодием в виде висцерального ожирения, инсулинорезистентности, оксидантного стресса, дислипидемии, негроидного акантоза и стеатоза. Метаболические изменения установлены как у женщин с синдромом поликистозных яичников, так и при гиперпролактинемии, недостаточности лютеиновой фазы, гиперандрогении. Полученные результаты указывают на необходимость своевременного выявления и проведения коррекции метаболических нарушений у больных с бесплодием для повышения эффективности лечения по восстановлению фертильности.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение – бесплодие – инсулинорезистентность – метаболический синдром – синдром поликистозных яичников.

Метаболический синдром (МС) на сегодняшний день остаётся одной из острых и сложных проблем современной медицинской науки и практического здравоохранения. Возрастающие масштабы распространения МС и при этом высокий риск развития сосудистых, диабетических и онкологических заболеваний, которые являются основными причинами летальных исходов, указывают на актуальность данной патологии [1-4]. Частота МС в экономически развитых странах достигает 25-30%, при этом, по данным ВОЗ, в ближайшие 20 лет ожидается увеличение его частоты на 50% [1,5,6].

В последние десятилетия доказана роль МС в формировании патологий репродуктивной системы женщин, в том числе и бесплодия. Как известно, бесплодие относится к одним из важных нарушений репродуктивной функции, которые влияют на эмоциональное состояние супружеских пар, психологический климат в семье, уровень разводов, и способствуют психическому и социальному дискомфорту, при котором снижаются социальная адаптация и профессиональная активность [7-9]. Следовательно, проблема бесплодия и метаболического синдрома, наряду с медицинскими аспектами, имеет также важное социальное значение.

В доступной литературе имеется множество спорных и нерешённых вопросов по особенностям проявления метаболических нарушений у женщин с бесплодием, что и указывает на актуальность данной проблемы.

Целью настоящего исследования явилось изучение компонентов и проявлений метаболического синдрома у женщин, страдающих бесплодием.

Адрес для корреспонденции: Рустамова Мехринисо Сангиновна. 734064, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Исмоили Сомони, 2, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан. E-mail: mehrinisor@mail.ru

Методы исследований

Обследованы 37 женщин (основная группа) репродуктивного возраста, страдающих бесплодием с проявлением метаболических нарушений, обратившихся в консультативно-диагностическую поликлинику Института акушерства, гинекологии и перинатологии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Критерием включения в настоящее исследование явилось наличие бесплодия и метаболического синдрома у женщин. Критерием исключения было наличие у женщин сахарного диабета, тяжёлых сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

В группу контроля были включены 25 практически здоровых женщин с нормальной репродуктивной функцией.

Все женщины были информированы и дали свое добровольное согласие для проведения обследования.

Возраст обследованных колебался от 21 до 42 лет, с преобладанием (23/62.2% и 15/60.0%, соответственно) женщин активного детородного возраста от 21 до 35 лет, как в основной, так и в контрольной группах.

У взятых под наблюдение женщин изучалась репродуктивная функция, производились общий и гинекологический осмотры. Проведены общеклинические исследования, оценка индекса массы тела (ИМТ) по Брею. Измерялись окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) с вычитыванием отношения ОТ/ОБ. Оценивались показатели артериального давления.

Кровь для исследования забиралась натощак из локтевой вены свободным током, и в ней определялось содержание холестерина, глюкозы, триглицеридов (ТГ), липопротеидов – высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), малонового диальдегида и каталазы энзиматическо-калориметрическим методом с использованием наборов реагентов «Витал-Диагностика» (Санкт-Петербург, Россия). Определение концентрации инсулина в крови производилось радиоиммунометрическим методом. Инсулинорезистентность устанавливалась при повышении индекса НОМА (Homeostatic Model Assessment/гомеостатическая модельная оценка) > 2.5. Метаболический синдром диагностировался при наличии двух и более компонентов по критериям Международной Ассоциации по диабету.

Оценка гормонального статуса проведена путём определения в сыворотке крови женщин фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, эстрадиола, прогестерона, тестостерона и пролактина радиоиммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирмы ООО «Хема-Медика» (Россия) на иммунохимическом анализаторе «Флюорофот» (Германия). Производилось ультразвуковое исследование матки, придатков и печени.

Статистический анализ проводился с использованием критерия Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при $P < 0.05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Полученные результаты показали, что у 24 (64.9%) женщин основной группы имелись нарушения менструальной функции. Позднее или раннее менархе отметили 11 (45.8%) пациенток. Антепонирующий и постпонирующий циклы выявлены при сборе анамнеза у 3 (12.5%) и 5 (20.8%) боль-

ных. Гипоменструальный и гиперменструальный синдром, дисменорея установлены у 8/33.3%, 9/37.5% и 13/54.2% обследованных женщин, соответственно.

Анализ детородной функции показал, что из общего количества больных у 19 (51.4%) было первичное бесплодие и у 18 (48.6%) – вторичное. При этом продолжительность бесплодия составляла от 3 до 14 лет, в том числе: в 3/8.1% – до 3 лет, 6/16.2% – до 5 лет, 16/43.2% – до 10 лет и 12/ 32.5% случаях - выше 10 лет. Необходимо отметить, что неоднократное лечение бесплодия обследованных женщин в прошлом было неэффективным.

Беременности в анамнезе женщин с вторичным бесплодием закончились самопроизвольными родами лишь у 3 (16.7%) женщин, в то же время частота самопроизвольных выкидышей у данного контингента была высокой. У 7 (38.9%) пациенток произошли ранние (от 4 до 15 недель) и у 3 (16.7%) – поздние самопроизвольные выкидыши (16-22 недель). Заслуживает внимания высокий процент (27.8%) внематочной беременности у наблюдавшихся, по поводу чего им была произведена операция тубэктомии.

Таким образом, у большинства обследованных больных наряду с бесплодием установлены различные патологии репродуктивной системы, в виде нарушений менструальной функции, высокой частоты самопроизвольных аборт и внематочной беременности.

Результаты антропометрических исследований показали, что все (100%) обследованные женщины основной группы имели избыточную массу тела или ожирение различной степени. Индекс массы тела у больных с метаболическим синдромом в среднем составил 32.3 ± 0.3 кг/м², что достоверно ($P < 0.001$) превысило в 1.6 раз аналогичный показатель женщин контрольной группы (20.3 ± 0.8 кг/м²). Соотношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) у них было равно 0.89 ± 0.02 см, превышая принятую норму (0.85 см) и указывая на наличие у них абдоминального ожирения, то есть висцерального распределения жировой ткани.

Цифры А/Д 130/85 мм рт. ст. и выше были зарегистрированы лишь у 5 (13.5%) из 37 больных с МС.

У больных основной группы были выявлены значительные изменения липидного обмена. У одной трети (12-32.4%) больных уровень общего холестерина в крови колебался от 5.1 до 6.1 ммоль/л, в среднем составляя 5.7 ± 0.4 ммоль/л, превышая аналогичную величину (4.9 ± 0.27 ммоль/л, $P < 0.01$) женщин контрольной группы в 1.2 раз.

Повышение содержания ЛПНП на 42.3% и снижение ЛПВП на 70% по сравнению с контрольными величинами ($P < 0.001$) было установлено более чем у половины (54.1%) женщин основной группы. При этом содержание ЛПНП в среднем повышалось до 3.19 ± 0.04 ммоль/л по сравнению с контрольной величиной 1.35 ± 0.07 ммоль/л ($P < 0.001$). В то же время наблюдалось одновременное снижение концентрации ЛПВП до 1.05 ± 0.06 ммоль/л (1.5 ± 0.08 ммоль/л в контрольной группе женщин). Отмечено повышение содержания триглицеридов в крови 51.4% пациенток, в среднем до 2.7 ± 0.26 ммоль/л, что оказалось в 2.1 раз выше контрольного значения (1.3 ± 0.03 ммоль/л, $P < 0.001$). Следовательно, у пациенток с бесплодием были выявлены значительные изменения липидного обмена.

Как известно, липиды в организме человека участвуют в обмене энергии, процессах синтеза белка и нуклеиновых кислот, формировании клеточных мембран, ферментативных свойствах биомембран и трансмембранном транспорте веществ. Липиды являются исходным субстратом синтеза биологически активных стероидов и простагландинов [1,7,8], в связи с чем нарушение липидного обмена вызывает ряд серьёзных метаболических изменений, влияющих на формирование патологий репродуктивной системы.

При исследовании крови больных с МС выявлено нарушение углеводного обмена. Среднее содержание глюкозы в крови 27.0% больных основной группы было достоверно выше аналогичного показателя женщин контрольной группы на 37% ($P < 0.01$). При этом концентрация глюкозы колебалась от 5.5 до 6.1 ммоль/л, со средним значением 5.9 ± 0.62 ммоль/л, в то время как медиана глюкозы в крови женщин контрольной группы была равна 4.3 ± 0.53 ммоль/л. Количество инсулина в крови пациенток в среднем составило 24.2 ± 2.5 мкМЕ/мл с амплитудой колебания от 18.2 до 36.0 мкМЕ/мл и достоверно ($P < 0.001$) отличалось от контрольных величин (12.2 ± 1.3 мкМЕ/мл, 3.9-17.6 мкМЕ/мл). При этом индекс НОМА был высоким почти у всех (97.3%) пациенток и в среднем составил 6.3 ± 0.6 ед., превышая в 2.7 раз контрольное значение (2.3 ± 0.5 ед, $P < 0.001$), что указывало на развитие инсулинорезистентности в организме. Уровень лептина у большинства (94.6%) женщин основной группы находился в пределах нормы, колеблясь от 1.5 до 8.0 нг/мл, и лишь у 2-х (5.4%) женщин с ожирением III степени было обнаружено его увеличение.

Изучение баланса системы «оксиданты/антиоксиданты» показало, что у 91.9% больных концентрации малонового диальдегида и каталазы увеличивались до 3.57 ± 0.33 нмоль/мл и 142.5 ± 4.1 ммоль/л, соответственно, что указывало на развитие оксидантного стресса в организме обследованных.

Таким образом, полученные результаты указывают на наличие сочетания трёх компонентов МС – избыточной массы тела/ожирения, инсулинорезистентности и дисбаланса системы «оксиданты/антиоксиданты» практически у всех обследованных больных, и у каждой второй женщины установлены дислипидемия и триглицеридемия.

Из клинических проявлений МС у 12 (32.4%) больных с бесплодием выявлены изменения кожи по типу "нигроидного акантоза", проявляющегося в виде шероховатых гиперпигментированных участков кожи в паховых и подмышечных областях, на шее и под молочными железами. Андрогензависимые проявления (гирсутизм, угревая сыпь) выявлены в 9 (24.3%) случаях.

Известно, что печень инициирует нарушения липидного и углеводного метаболизма и опосредованно способствует дисфункции поджелудочной железы, тем самым вызывая развитие инсулинорезистентности [10-12]. В связи с чем всем обследованным пациенткам производилась сонография печени. Различные стадии стеатоза печени установлены в 24.3% случаев.

Анализ полученных результатов гормонального профиля показал, что у всех 100% больных выявлены изменения концентрации белковых и стероидных гормонов крови. Так, у 10 (27.0%) наблюдавшихся обнаружены повышения уровней пролактина (16.0-81.6 мкг/л), у такого же процента пациенток было выявлено повышение содержания тестостерона (4.1-6.6 нмоль/л). В противоположность перечисленным изменениям в 6 случаях установлено снижение уровня прогестерона (2.0-9.6

нмоль/л) на 18-22 (II половина цикла) дни менструального цикла, что указывало на развитие недостаточности жёлтого тела. Уровень эстрадиола у всех обследованных больных находился в пределах нормы, в среднем составляя 88.9 ± 7.1 нмоль/л, и не отличался от контрольной величины (90 ± 8.2 нмоль/л; $P > 0.05$). Более чем у половины 20 (54.1%) пациенток было повышено соотношение ЛГ/ФСГ от 2.5 до 3.3, характерное для синдрома поликистозных яичников. По данным УЗИ диагноз синдрома поликистозных яичников был установлен в 43.2% случаев.

Следовательно, у больных с бесплодием были выявлены гормональные нарушения, характерные для гиперпролактинемии, гиперандрогении, недостаточности II фазы менструального цикла и синдрома поликистозных яичников, что и являлось, по-видимому, основными причинами бесплодия у обследованного контингента.

Патогенетические механизмы метаболических изменений при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), а также восстановление фертильности больных с СПКЯ на фоне коррекции метаболических нарушений установлены многими исследователями [13-15]. Выявленные компоненты и клинические проявления метаболического синдрома при других видах гормонального дисбаланса указывают на проведение углублённых исследований по изучению патогенетических механизмов и своевременной коррекции метаболических нарушений, что может повлиять на эффективность восстановления фертильности.

Таким образом, полученные результаты указывают, что у женщин репродуктивного возраста с бесплодием выявлены изменения жирового, липидного и углеводного обменов с проявлением оксидантного стресса, что свидетельствует о их высокой диагностической значимости и тем самым указывает на возможность их широкого использования в качестве диагностического теста. Выявленные метаболические нарушения у всех обследованных больных с бесплодием, независимо от вида гормонального дисбаланса, и отсутствие эффекта от предыдущих циклов лечения указывают на своевременное проведение коррекции метаболических изменений, что, по-видимому, повлияет на эффективность лечения и восстановление фертильности.

З а к л ю ч е н и е

У женщин, страдающих бесплодием, установлено наличие метаболического синдрома, при котором практически у всех выявлено сочетание таких компонентов, как ожирение, инсулинорезистентность, оксидантный стресс и дислипидемия. Проведённые исследования показали, что компоненты и клинические проявления МС у обследованных пациенток с бесплодием не зависели от вида гормонального дисбаланса и указывают на необходимость своевременного выявления и проведения коррекции метаболических нарушений у больных с бесплодием для повышения эффективности восстановления фертильности.

Поступило 14.01.2014 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексеева О.П., Востокова А.А., Курьшева М.А. Метаболический синдром: современные понятия, факторы риска и некоторые ассоциированные заболевания. – Нижний Новгород: НИЖ МА, 2009, 111 с.

2. Чазова И.Е. Метаболический синдром. – Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2003, № 3, с. 32-38.
3. Balkau B. Epidemiology of metabolic syndrome and the RISK study. – Eur. Heart J., 2005, v.7, pp. 6-7.
4. Lorenzo C. The Metabolic Syndrome-Risk of Cardiovascular Diseases Diabetes Care. – Diabetes Care, 2007, v.30, №1, pp.8-13.
5. WHO obesity: prevention and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Tech Rep 2000, I-XII, p. 894.
6. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. – Diabetic medicine, 2003, v. 20, № 9, pp. 693-702.
7. Геворкян М.А. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. – Ожирение и метаболизм, 2008, №3, с. 12-14.
8. Дубоссарская З.М. Метаболический синдром и гинекологические заболевания. – Медицинские аспекты здоровья женщин, 2010, № 2, с. 1-13.
9. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. – Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению, 2005, с. 10-19.
10. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. – Российский медицинский журнал, 2001, №2, с.56-60.
11. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathy-adrenal system. – N. Engl. J. Med., 1996, 334, pp. 374-381.
12. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение № 29), 2007, т. 17, № 1, с. 65.
13. И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Г.Н. Минкина, Л.Б. Студеная. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников. – Проблемы репродукции, 1999, № 4, с.7-13.
14. Franks S. Polycystic ovary syndrome. – N. Engl. J. Med., 1995, 333, pp. 853-861.
15. Nestler J.E. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome and its clinical implications. – Sem. Reprod. Endocrinol., 1997, v. 15, № 2, pp. 111-122.

М.С.Рустамова, А.М.Муродов, С.А.Рачабова, С.И.Рахмонова, Л.Д.Сирочева

ЧУЗЪҲО ВА НАМУДҲОИ СИНДРОМИ МЕТАБОЛӢ ДАР ЗАНОНИ БЕНАСЛ

*Донишқадаи таҳсилоти баъдидипломии кормандони тибби Тоҷикистон,
Пажӯҳишгоҳи акушерӣ, гинекологӣ ва перинатологияи Тоҷикистон*

Чузъҳои ошкоршуда ва намудҳои клиникаи синдроми метаболӣ дар занони бенасл дар намуди фарбеҳии вистсералӣ, инсулинорезистентнокӣ, ҳаяҷони оксидантӣ, дислипидемия, акантози нигроидӣ ва стеатоз нишон дода шуданд. Тағйирёбии метаболӣ ҳам дар занони синдроми тухмдонаҳои кистадор, ҳам хангоми гипрепролактинемия, норасои фазаи лютенӣ, гиперандрогения муқаррар гардиданд. Натиҷаҳои бадастомада ба ногузирии ошкорнамоӣ ва гузаронидани коррексияи аворизҳои метаболӣ беморони бенасл барои баланд бардоштани таъсирирокии табобат доир ба барқарор намудани фертилнокӣ далолат мекунанд.

Калимаҳои калидӣ: Фарбеҳии абдоминалӣ – бенаслӣ – инсулинорезистентноқӣ – синдроми метаболӣ – синдроми тухмдонаҳои кистадор.

M.S.Rustamova, A.M.Muradov, S.A.Rajabova, S.I.Rahmonova L.D.Sirojeva

COMPONENTS AND MANIFESTATIONS OF METABOLIC SYNDROME IN WOMEN WITH INFERTILITY

Institute of Postgraduate Education in the field of Health of the Republic of Tajikistan,

Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Tajikistan

Presented identified components and clinical manifestations of the metabolic syndrome (MS) in women with infertility, as visceral obesity, insulin resistance, oxidative stress, dyslipidemia, acanthosis Nigroid and steatosis. Metabolic changes are found as in women with polycystic ovary syndrome, and at hyperprolaktinemia, luteal phase deficiency, hyperandrogenism. The results indicate the need for early detection and correction of metabolic abnormalities in patients with infertility, to improve the effectiveness of treatment to restore fertility.

Key words: *abdominal obesity – infertility – insulin resistance – metabolic syndrome – polycystic ovarian syndrome*