

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Гинзбург Елизавета Борисовна

**Предоперационная гормональная терапия и радикальные операции
на матке и придатках, как факторы риска развития
метаболического синдрома**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Соснова Елена Алексеевна

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1. Роль гистерэктомии и аднексэктомии, особенности формирования метаболического синдрома.....	12
1.1. Современные представления о метаболическом синдроме.....	12
1.2. Эпидемиология метаболического синдрома.....	17
1.2.1. Этиология и патогенез.....	20
1.2.2. Критерии метаболического синдрома.....	21
1.3. Ожирение как главный критерий метаболического синдрома.....	27
1.3.1. Изменения сердечно-сосудистой системы при метаболическом синдроме.....	36
1.3.2. Пищеварительная система и метаболический синдром.....	36
1.3.3. Онкологическая настороженность и метаболический синдром.....	37
1.3.4. Метаболический синдром и когнитивная дисфункция.....	38
1.3.5. Метаболический синдром и гормональные препараты.....	39
1.3.6. Генетические предикторы метаболического синдрома.....	53
1.3.7. Метаболический синдром и менопауза.....	73
Глава 2. Объект и дизайн исследования. Методы исследования и лечения.....	76
2.1. Объект и дизайн исследования.....	76
2.2. Клинические, параклинические и инструментальные методы исследования.....	77
2.2.1. Клинические методы исследования.....	77
2.2.2. Клинико-лабораторные методы исследования.....	79
2.2.3. Инструментальные методы исследования.....	80
2.3. Методы лечения и профилактики.....	83
2.4. Статистический анализ.....	86
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	87

3.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток.....	87
3.2. Оценка психоэмоционального состояния пациенток в послеоперационном периоде.....	108
3.3. Анализ развития метаболического синдрома.....	109
3.4. Влияние гормональных препаратов на развитие метаболического синдрома.....	129
3.5. Генетические особенности пациенток, перенесших оперативные вмешательства на органах малого таза с формированием в последующем метаболического синдрома или без такового.....	141
Глава 4. Обсуждение.....	155
Выводы.....	164
Практические рекомендации.....	167
Список сокращений.....	168
Список литературы.....	170
Приложения.....	192

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Метаболический синдром вызывает огромный интерес, исследователей всего мира, (МС) и характеризуется, наличием у пациента первичной артериальной гипертензии (АГ), дислипидемией, тканевой инсулинорезистентностью (ИР), нарушением толерантности к глюкозе, гиперинсулинемией (ГИ), абдоминальным ожирением и гиперурикемией.

Сочетание ожирения с различными метаболическими нарушениями и/или заболеваниями находится в центре внимания современных медицинских исследований. Согласно данным ВОЗ за 2003 год, около 1,7 млрд. человек на планете, т.е. практически каждый четвертый житель, имеет избыточную массу тела или ожирение. В течение последних 10 лет частота ожирения повсеместно возросла в среднем на 75% и прогнозируется увеличение числа тучных людей повсеместно. Согласно прогнозам, к 2025 году ожирением будут страдать 40% мужчин и 50% женщин.

Ученые и клиницисты всего мира, в последнее время начали рассматривать различные метаболические нарушения и/или заболевания, ассоциированные с ожирением, комплексно и высказывать предположения о единых патогенетических звеньях, этих состояний.

Метаболический синдром является синдромом центрального генеза. В его развитии ведущая роль заключается в нарушениях гипоталамо-гипофизарного звена. Согласно данным литературы, МС развивается у 15% женщин, перенесших овариоэктомию [И.А. Гилязутдинов, З.Ш. Гилязутдинова «Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве» Москва «МЕДпресс-информ», 2008].

Возможно, что развитие МС обусловлено внутриутробным программированием. В качестве основных гипотез внутриутробного программирования МС можно рассматривать оксидативный стресс,

эпигенетические изменения, плацентраную дисфункцию, пренатальную гипоксию, снижение количества стволовых клеток [Zhong-Cheng Luo, Lin Xiao. // World J Diabetes. 2010 Jul 15; 1(3): 89-98]. Опубликованы неоспоримые эпидемиологические данные, связывающие повышенный риск формирования МС и заболевания, ассоциированные с ним, с низкой массой тела при рождении и преждевременными родами. Более того есть данные указывающие что, формирование МС может быть обусловлено поведенческими факторами [Rinaudo P, Wang E.// Annu Rev Physiol. 2012; 74:107-30].

К высокой группе риска по развитию данного состояния относятся пациентки с функциональными нарушениями периферических и центральных звеньев гипоталамо-гипофизарно-яичниковой (ГГЯ) системы, которые подчиняются механизмам, контролирующим влияние не только внутренней среды на нейроэндокринный гомеостаз, но и внешней - производственных, социальных, экологических стрессовых, и других факторов, воздействующих на механизмы, в которых участвуют центральная нервная система, гипоталамус с системой нейротрансмиттеров и другие биологически активные вещества.

В работе, посвященной определению взаимосвязи между МС и сывороточным уровнем лептина у женщин в постменопаузе, показана положительная корреляция между абдоминальным ожирением, окружностью талии и бедер и повышенным содержанием лептина в сыворотки крови. [Lee SW, Jo HH, Kim MR, You YO, Kim JH.// J Obstet Gynaecol. 2012 Jan; 32(1):73-7].

Существуют неоспоримые данные, что пациентки с метаболическим синдромом имеют определенный семейный анамнез, с указанием На ожирение, сахарный диабет, гипертензию в родословной. Сами женщины обычно отмечают нарушение менструального цикла с менархе, избыточную массу тела с детства, частые респираторные вирусные инфекции, отягощенный семейный анамнез. В развитии ожирения с МС ведущую роль

играет изменении пищевого поведения, центр которого находится в вентромедиальных и латеральных ядрах гипоталамуса, имеющих множественные связи со структурами ЦНС и самим гипоталамусом через нейротрансмиттеры [Seilens L., 1985].

Согласно данным литературы, ожирение тесно связано с МС. Однако, МС формируется в будущем не у всех людей с нарушением жирового обмена. В работе Park H.T., Lee E.S, Cheon Y.P., Lee D.R. [Clin Endocrinol (Oxf.) 2012 Jan; 76(1): 59-66.] было показано, соотношение между видовой дифференциацией жировых депо преадипоцитов и развитием МС у женщин с ожирением. Полученные данные свидетельствуют, что в условиях ожирения расширение адипогенной мощности подкожных преадипоцитов является защитным механизмом в плане развития МС.

Наряду с классическими клиническими проявлениями МС, такими как ожирение (ИМТ выше 30), гиперлипидемия, гипергликемия, для данного вида патологии характерен целый ряд гипоталамических (диэнцефальных) нарушений: быстрая утомляемость, головная боль, головокружение, полидипсия, полиурия, полифагия, гипертермия, тенденция к гипертензии, нарушение сна, настроения.

Важно заметить, что формирование МС у женщин часто (10-20%) ассоциировано с ациклическими маточными кровотечениями с различными пролиферативными изменениями в эндометрии, в частности железисто-кистозной (40%), рецидивирующей железистой (8%) и атипической гиперплазиями (22%) [Улятовская В. Н., 1986].

Таким образом, повышенный интерес к патогенетическим механизмам развития МС, клинике, а самое главное - к профилактическим мероприятиям и лечению, подтверждает актуальность данной тематики.

В связи с актуальностью проблемы сформулирована **цель исследования:**

Выявить факторы риска формирования МС у пациенток, перенесших

оперативные вмешательства на органах малого таза в объеме гистерэктомии с придатками и без придатков, оптимизировать диагностические мероприятия и сроки их проведения, а также сформировать группы риска развития МС и профилактические мероприятия, направленные на снижение частоты клинических проявлений.

Для достижения выбранной цели были сформированы следующие **задачи исследования:**

1. Определить частоту встречаемости МС у пациенток, перенесших операции на матке и придатках в связи с миомой матки, эндометриозом и гиперпластическими процессами эндометрия.
2. Определить частоту встречаемости генетических маркеров, участвующие в формировании метаболического синдрома, в группе оперированных больных с миомой матки, эндометриозом и гиперплазией эндометрия.
3. Выявить особенности и тенденции изменений массы тела, ИМТ и соотношения ОТ/ОБ в зависимости от объема оперативного вмешательства
4. Выявить особенности и тенденции изменений углеводного обмена в различные сроки после оперативного лечения у женщин, перенесших оперативных вмешательства в объеме гистерэктомии с придатками и без придатков матки.
5. Выявить особенности и тенденции изменений липидного обмена в различные сроки после операции в зависимости от объема оперативного вмешательства.
6. Выявить особенности и тенденции изменений параметров АД в зависимости от объема оперативного вмешательства
7. Определить наиболее значимые составляющие МС, характеризующиеся динамическими изменениями в течение года наблюдения, в зависимости от объема оперативного вмешательства (гистерэктомия с придатками или без).

8. Выявить сопутствующие факторы риска формирования МС у пациенток, перенесших операции на матке и придатках.
9. Определить группы риска развития МС среди пациенток, перенесших оперативные вмешательства в объеме гистерэктомии с придатками и без придатков матки.
10. Определить роль предоперационной гормональной терапии в формировании МС.
11. Оптимизировать сроки проведения профилактических мероприятий, направленных на уменьшение клинических проявлений МС после гистерэктомии с придатками и без придатков матки.

Научная новизна

1. Впервые выявлена независимая роль предоперационной гормональной подготовки в формировании метаболического синдрома у пациенток с миомой матки, эндометриозом и гиперпластическими процессами эндометрия.,
2. Впервые установлено, что гистерэктомия с придатками и без, является фактором риска развития и усугубления артериальной гипертензии.
3. Впервые выявлено, что оперативные вмешательства на органах малого таза, независимо от их объема, являются фактором риска усугубления ожирения у пациенток с ИМТ менее 30.
4. Впервые представлены данные о вкладе генетических маркеров МС (ген ApoE с.388T>C и с.526 C>T, с.2306-109-2306-108insA288 в гене ACE, с.176T>C в гене IGBT3), в генезе формирования гиперпластических процессов системы репродукции у женщин.

Практическая значимость результатов исследования

Дифференциальный подход к ведению послеоперационного периода , пациенток , перенесших радикальные операции на матке и придатках, должен базироваться не только на выполненном объеме операции и состоянии

придатков после вмешательства, а так же на возрасте пациенток, и генетической предрасположенности к развитию того или иного состояния, ассоциированного с метаболическим синдромом. Индивидуальный подход позволяет персонифицировать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и развитие сахарного диабета, в отдаленном послеоперационном периоде, когда пациентка выпадает из поля зрения акушера-гинеколога, тем самым минимизировать риск таких заболеваний, как инфаркт миокарда и инсульт, что является жизнеугрожающими состояниями.

Положения, выносимые на защиту

1. Заболевания системы репродукции, объединенные понятием гиперпластический синдром и включающие миому матки, эндометриоз и гиперпластические процессы эндометрия, ассоциированы с генетическими маркерами ожирения и артериальной гипертензии и, по-видимому, являются генетически детерминированными.
2. Оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы в объеме гистерэктомии с придатками и без придатков матки не являются факторами риска формирования полной формы метаболического синдрома в послеоперационном периоде.
3. Оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы в объеме гистерэктомии с придатками и без придатков матки способствуют прогрессированию исходного ожирения, усугублению течения исходной артериальной гипертензии и формированию гипертонической болезни.
4. Предоперационная гормональная терапия является более выраженным фактором риска формирования МС, чем генетические маркеры.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на VI Российской научно-практической конференции с международным

участием «Снегиревские чтения» (27 февраля 2018 год), научно-практической конференции к 50-летию ГБУЗКО «Калужская областная клиническая больница» (5 октября 2017 год).

Также результаты доложены на заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), протокол №8 от 24 апреля 2019 года.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в клиническую практику амбулаторно-поликлинического и гинекологического отделений клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, а также ГБУЗ Калужской Областной Клинической Больницы, используются при осуществлении педагогического процесса на кафедре акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета (проведение лекций и семинаров со студентам, клиническими ординаторами).

Личный вклад автора

Автор самостоятельно сформулировал концепцию, цели, задачи исследования, определил необходимый объем обследования пациенток, выделил группы исследования, провел анализ клинико-лабораторных данных, принимал непосредственное участие в оперативном лечении пациенток, а также в дальнейшем наблюдении и обследовании пациенток. Самостоятельно проанализировал полученные результаты обследования, сформулировал выводы и практические рекомендации. В соавторстве обсудил и представил полученные результаты исследования в научных публикациях.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 11 научных работ, из них 5 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей

аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикаций основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 196 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 181 источник, из них 38 отечественных и 143 зарубежных. Работа иллюстрирована 20 рисунками и 36 таблицами, 3 приложениями.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Роль гистерэктомии и аднексэктомии, особенности формирования метаболического синдрома

1.1. Современные представления о метаболическом синдроме

Согласно данным литературы, гистерэктомия одна из самых частых гинекологической операций, выполняемых среди женщин перименопаузального периода во всем мире [140]. Основными показаниями к оперативному вмешательству являются доброкачественные заболевания матки. По данным литературы миома матки встречается у 15-17% женщин старше 30 лет, из них 75% пациенток подвергаются оперативному вмешательству [165]. Нередко гистерэктомия сочетается с «профилактической» двухсторонней аднексэктомией. Несмотря на эру максимально органосохраняющих операций, многие онкологи, как зарубежные, так и отечественные, придерживаются мнения, что женщинам менопаузального и перименопаузального периода, особенно при наличии образований в области придатков, показана аднексэктомия. Частота радикальных оперативных вмешательств в Великобритании 25%, в России составляет 38%, в США 36%, в Швеции 35%. Ежегодно в Дании выполняется более 6000 гистерэктомий, более того 75% женщин моложе 50 лет. [131]. Частота гистерэктомий в России - 40% от всех выполняемых операций на женских половых органах, кроме того, средний возраст прооперированных составляет 40,5 лет [18, 19].

В настоящее время доказано, что вмешательства на матке и придатках матки, оказывают значимые изменения в организме пациентки, приводя к значительному ухудшению состояния здоровья. Широко известен тот факт, что у женщин в перименопаузальном периоде, после билатеральной аднексэктомии существенно возрастает риск развития сердечно-сосудистой

патологии и когнитивных нарушений, по сравнению с таковыми при естественной менопаузе [144]. Так же радикальные операции оказывают отдаленное негативное влияние на организм женщины и имеют такие проявления, как остеопороз, урогенитальные расстройства, психоэмоциональные нарушения, эндокринные нарушения ожирение, дислипидемия, нарушения углеводного обмена. Все вышеизложенное нарушения в организме женщины, способствуют росту сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертензии. Согласно литературным данным, женщины, перенесшие операции на матке и придатках, в 60-85% случаев имеют все выше указанные проявления [3, 22, 97, 117].

На сегодняшний день не существует единой точки зрения, касающейся механизма развития метаболических и психоэмоциональных нарушений, формирующихся после операции, проведенных на матке и придатках. По-видимому, оперативные вмешательства оказывают опосредованное повреждающее действие на гипоталамо-гипофизарную систему [169]. Рядом исследователей показано, что в качестве причин развития вегето-сосудистых и невротических симптомов лежат нарушения функциональной активности центров саморегуляции и адаптации, находящихся в непосредственной близости к центрам гипоталамо-гипофизарного комплекса. Эти нарушения связаны со срывом адаптации, так и с общим старением организма [95]. Чаще всего наблюдаются следующие изменения: вегетативные расстройства (34%), диффузное увеличение щитовидной железы(27,6%), масталгия (37,3%), [33]. В работе Третьякова Л.М. была выявлена следующая закономерность между объемом операции и вегето-невротическими нарушениями: после гистерэктомии без придатков частота данной патологии встречалась у 27,3% пациенток, а после удаления матки с придатками у 55% [32]. По данным Липис С.М., сохранение придатков матки предотвращает развитие вегето-невротических нарушений в ближайшие сроки после операции, но не препятствует их развитию в более отдаленном периоде [21]. Наличие или отсутствие яичников не оказывало существенного влияния на

частоту вегето-невротических расстройств через 1,5-2 года после операции. Среди психо-эмоциональных расстройств преобладали депрессивные. Важно так же отметить, что изменения настроения связывают с характером синтеза нейротрансмиттеров и частично снижающихся уровней бета-эндорфинов, норадреналина и серотонина [5]. Что же касается изменений метаболизма в организме женщины после перенесенных операций, то нарушения белкового и жирового обменов носили более выраженный характер после удаления одного или обоих яичников [10]. Избыточный вес отмечен у 84,7%, а прибавка в весе отмечалась, преимущественно спустя три года после вмешательства [15]. Известно, что гипоэстрогения приводит к повышению резистентности к инсулину и нарушению толерантности к глюкозе [58]. В исследовании Nurses Health Study выявлено, что у женщин на фоне снижения уровня эстрогенов с олигоменореей в два раза повышается риск развития СД тип II [100].

Таким образом, операции на женских половых органах являются не только органоуносящими, но и оказывают огромное влияние на метаболизм в организме, вызывая ряд серьезных осложнений, как в ближайшем, так и отдаленном периоде.

В литературе активно обсуждается вопрос об отдаленном воздействии гистерэктомий на состояние ССС, однако данные противоречивы. Фраменгемское исследование, проводимое в штате Массачусетс показало, что изолированная гистерэктомия приводит к возрастанию смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно полученным данным, у женщин, перенесших гистерэктомию до наступления возраста естественной менопаузы, вероятность смертности от ИБС составляла 38% [61]. Среди женщин, прооперированных с сохранением одного или двух придатков в возрасте до 45 лет, частота сердечно-сосудистой патологии возрастала в 5 раз, по сравнению с интактными пациентками [15]. Авторы отмечали, что 0,5% женщин после перенесенной до 45 лет гистерэктомии, умерли от ИБС в течение 10 лет после операции. Centerwall в своем исследовании показал,

что в течение 10 лет после операции вероятность коронарной болезни сердца составила 4%, а вероятность смерти от нее - 0,4% [60]. Shelton также подтверждает, что риск инфаркта миокарда значительно увеличивается после ГЭ независимо от удаления придатков [155].

Интересным является тот факт, что женщины, перенесшие ГЭ, подвержены риску развития патологии в оставленных яичниках. Так по данным Санько Л.М. в 3,95% случаев, в ближайшие 3 года развивались доброкачественные опухоли в оставленных придатках [30].

По определению рабочей группы Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 2004), метаболический синдром (МС) - это патогенетически взаимосвязанная совокупность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит врожденная или приобретенная инсулинорезистентность (ИР) и сопровождающая ее системная гиперинсулинемия (ГИ).

В последнее десятилетие XX века МС обозначен ВОЗ как серьезная медико-социальная проблема, частота встречаемости среди населения составляет 14-40% [71, 82, 89]. Данная патология характеризуется высоким риском развития артериальной гипертензии [173], сахарного диабета 2 типа [96, 104], коронарной болезни сердца [83, 113], увеличением смертности от ИБС на 40 %, а от осложнений артериальной гипертензии - в 2,5 - 3 раза [125]. Кроме того, данная проблема является социально значимой, учитывая, что число пропущенных по болезни рабочих дней увеличивается в 1,4 - 4,4 раза, рост преждевременной нетрудоспособности - в 1,5 - 2,8 раза. Увеличение стоимости расходов в связи с ассоциированными с МС заболеваниями ранжирует в различных странах и составляет от 7% в Швеции до 8-10% в странах Западной Европы и США от общих непрямых затрат по заболеваемости [85, 157].

Сегодня, вопросы профилактики, диагностики и лечения метаболического синдрома (МС) представляют собой острейшую медико-социальную проблему современности [13, 40]. Согласно современным

концепциям МС - это кластер гормональных и метаболических нарушений, взаимосвязанных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД), объединенных общим патофизиологическим механизмом - инсулинорезистентностью (ИР).

Метаболический синдром является собирательным понятием, включающим группу заболеваний или патологических состояний, проявляющихся определёнными метаболическими, гормональными и клиническими нарушениями.

Кроме того, научные публикации и повседневная практика показывают, что различные данные о частоте распространенности МС, трудности диагностики, а так же высокая летальность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и СД тип 2, ассоциированных с МС, вызывают необходимость изучения данного состояния.

Согласно определению, данному в Российских рекомендациях по диагностике и лечению МС от 2007года, МС характеризуется артериальной гипертензией, увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентностью) и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного и пуринового обменов.

Общей патогенетической основой МС является инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемию (ГИ), что представляет общий интерес для эндокринологов и кардиологов. Каждый из этих факторов, как в отдельности, так и в совокупности с другими, оказывает значительное влияние на риски развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Абсолютными аналогами термина «МС», в литературе, являются названия «синдром инсулинорезистентности», «синдром Х», реже – «смертельный квартет», в МКБ-9 – «дисметаболический синдром».

Выявление МС имеет огромное клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние обратимое - при соответствующем своевременном лечении можно добиться исчезновения, или, по крайней

мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, а с другой стороны, оно предшествует возникновению сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза – болезней, которые в настоящее время являются основными причинами смертности населения развитых стран.

Важность изучения метаболического синдрома обусловлена необходимостью изучения прогностически значимых факторов, в развития таких грозных заболеваний, как атеросклероз и СД 2 типа, с целью разработки методов профилактики этих заболеваний, которые в свою очередь, к огромному сожалению, имеют клинические проявления только на поздних стадиях своего развития. Необходимость изучения МС, обусловлена тем, что данный синдром является ранней стадией развития атеросклероза и СД 2 типа.

Таким образом, повышенный интерес к патогенетическим механизмам развития метаболического синдрома, клинике, а самое главное профилактическим мероприятиям и лечению, подтверждает актуальность данной тематики.

1.2. Эпидемиология метаболического синдрома

По данным ряда авторов, среди населения старше 30 лет его распространенность составляет 10-30%. Согласно данным Никитина Ю.П. с соавт., у 40% жителей Новосибирска в возрасте 25-64 лет выявлялись до 2 и более составляющих метаболического синдрома [26]. По данным Воеводы М.И. С соавт. среди пациентов Сибири мужского пола в 2010 году метаболический синдром выявлялся у 89% обследуемых [8]. Чаще болеют мужчины, у женщин распространенность возрастает в период менопаузы. В 2007 году среди подростков Jolliffe C.J.и соавт. МС был выявлен в 4%, а у женщин от 6%до 35% [106]. Исследование, проведенное Чубриевой С.Ю. среди женщин североевропейской этнической группы России, показало наличие МС у 41% девочек-подростков и у 70% женщин репродуктивного

возраста [36]. Высокая вариабельность распространенности МС по данным различных исследований связана, обусловлена в первую очередь, с недостаточной согласованностью определения диагностических критериев патологии. Согласно анализу, проведенному в США в 2001 году в соответствии с рекомендациями Образовательной программы США по холестерину, распространенность МС среди взрослого населения составила 23.7% (24% среди мужчин и 23.4% среди женщин). Однако, Национальный комитет здоровья и питания (NHANES) 2003-2006 обнаружили, что 34% взрослого населения США имеют МС. Распространенность МС колеблется между расовыми и этническими группами. Другими факторами, ассоциированными с МС, являются пожилой возраст, низкий социально-экономический статус, курение.

Проведенный анализ распространенности МС среди жителей Нью-Йорка показал следующие результаты. Окончательная выборка составила 53,5% женщин, 39,2% белых, 26,5% латиноамериканцев, 23,3% черных и 11,0% азиатов. Почти половина участников (48,3%) родились за пределами Соединенных Штатов. Большинство (54,1%) из обследуемых групп имели как минимум среднее образование, 39,1% имели годовой доход семьи менее \$ 25.000. Более половины населения имели избыточный вес (35,4%) или ожирением (25,7%) [107]. Кроме того, существует прямая корреляция между уровнем доходов и ожирением. Чем ниже уровень доходов, тем выше риск развития ожирения и метаболического синдрома. В рационе у обследуемых групп преобладала высококалорийная пища, содержащая простые углеводы, газированные напитки и жиры [122].

Таким образом, полученные данные свидетельствует о мультифакториальности развития МС.

Согласно данным по Российской Федерации от 2004 года, частота встречаемости МС у мужчин 40-55 лет составляет 44,4%, у женщин той же возрастной группы – 20,8%. До недавнего времени МС считался уделом лиц среднего и старшего возраста. Однако в настоящее время данный вид

патологии выявляется у 4,0–10,2% подростков, а среди лиц с ожирением – у 30% [77, 106]. Распространенность МС у женщин репродуктивного возраста по различным критериям составляет от 6% до 35% [14, 102].

Особое внимание, уделяемое данному синдрому, обусловлено его высокой распространённостью в общей популяции: она составляет от 14 до 24%, причём число людей из группы риска непрерывно растёт [84, 63]. Следует подчеркнуть, что значимая часть пациентов с МС являются людьми активного трудоспособного возраста, наиболее продуктивными и значимыми для общества. Более того, за последние два десятилетия данный синдром демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодёжи [123, 180]. Благодаря исследованиям в области профилактики и лечения заболеваний взрослых, стало ясно, что многие болезни взрослых имеют свое начало в детском возрасте. Опубликовано ряд работ, подтверждающих, что хронические и токсические уровни стресса могут играть важную роль не только в развитии психических и поведенческих реакций, но и приводить к ряду хронических соматических заболеваний. В США клинических руководствах по педиатрии рекомендуется универсальный скрининг гипертонии с 1977 года, целевые обследования на дислипидемию с 1992 года и СД 2 типа с 2000 года, это обследование еще недостаточно распространено в общей педиатрической практике. Так как население детей и молодежи с факторами риска развития метаболического синдрома - гипертонии, дислипидемии и СД 2 типа - увеличивается в результате эпидемии ожирения, педиатры должны регулярно проводить скрининги, а также диагностировать и заниматься первичной профилактикой данных состояний, подтверждают наши коллеги из США [93].

Распространённость МС в два раза превышает распространённость СД и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50% [68]. Согласно данным ученых из университета Колорадо, заболеваемость МС увеличивается с менопаузой. По статистике в настоящее время год от года увеличивается количество американцев, у которых регистрируется МС в

возрасте 65 лет и старше [145].

Сочетание инсулинорезистентности (ИР), ГИ, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии (АГ), нарушения липидного и пуринового обменов могут оказать отрицательное влияние на состояния, как общего, так и репродуктивного здоровья женщины [66,69].

На сегодняшний день, эпидемиологические показатели, при всей своей важности ещё не до конца раскрывают актуальность проблемы МС. Он важен для клинициста не только как широко распространённая патология, но прежде всего - как угрожающее жизни состояние. Безусловно, этот синдром играет существенную роль в ускорении развития и прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом и занимающих, по оценкам экспертов ВОЗ, первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран мира [141]. Известно, что риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), мозгового инсульта, общей и коронарной смертности возрастает по мере добавления всё новых компонентов МС [134, 170]. Кроме того, многие современные исследователи рассматривают МС как прелюдию СД типа 2 [12, 105]. Доказано, что риск развития СД 2 типа в 5-9 раз выше при наличии МС, чем без него.

Эта ситуация особенно значима для России в связи с довольно высокой распространённостью рассматриваемого синдрома - 20% [27, 35], и растущими показателями смертности от ИБС и мозгового инсульта [17].

1.2.1. Этиология и патогенез

Впервые термин «метаболический синдром» прозвучал в докладе результатов исследования K.Jahnke и соавт. (1967) на VI Съезде Международной федерации диabetологов. Данный термин включал ассоциацию ожирения, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), гиперинсулинемии (ГИ), повышенного уровня свободных жирных кислот и триглицеридов (ТГ). Ранее предпринято несколько попыток разработки ряда

диагностических критериев МС, в частности, критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999), критерии Европейской группы по изучению инсулинорезистентности (EGIR, 1999), критерии Американских клинических рекомендаций по лечению взрослых (NCEP-АТР III, 2001), критерии Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ, 2002) и Международной федерации диабетологов (IDF, 2005). Имеющиеся на сегодняшний день критерии в полной мере не удовлетворяют специалистов в определении общего понятия МС, так же отсутствуют нормативы в отношении метаболических и гормональных показателей, как среди всей популяции жителей России, так, и в частности, среди североευропейской этнической группы. В критериях IDF (2005) для каждой этнической группы населения уже устанавливаются определенные пороговые показатели окружности талии. Однако этническая и возрастная вариабельность уровня липидов и липопротеидов крови не учитывается. В Декларации IDF (2005) особо подчеркивается актуальность исследования проявлений МС в различных этнических группах по всему миру с целью дальнейшего дополнения и уточнения его критериев.

Наиболее распространенными диагностическими критериями МС являются критерии, разработанные и опубликованные в Резолюции Международной федерации диабета (IDF, 2005).

1.2.2. Критерии метаболического синдрома

Известно, что не существует взаимосвязи и восприятия компонентов, входящих в состав МС между врачами различных специальностей, а также не определены ранние прогностические факторы риска развития СД 2-го типа и ССЗ в репродуктивном и перименопаузальном возрастных периодах.

Согласно диагностическим критериям IDF, диагноз МС устанавливается при наличии абдоминального ожирения и сочетание его с 2 и более из перечисленных признаков, при этом процесс трактуется как «полный» МС. Наличие одного из сопутствующих ожирению признаков,

расценивается, как «неполный» МС. Наиболее часто применяемыми на практике в настоящее время являются диагностические критерии МС, входящие в Резолюцию Международной федерации диабета (IDF, 2005) 3: абдоминально-висцеральное ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ и/или ОТ муж. $> 94 \text{ см}$, ОТ жен. $> 80 \text{ см}$) и любые 2 из следующих состояний: гипергликемия натощак ($5,6 \text{ ммоль/л}$) или СД 2 типа; АД сист. $> 130 \text{ мм рт.ст.}$ или АД Д1ШСТ. $> 85 \text{ мм рт. ст.}$ или прием антигипертензивных препаратов; дислипидемия, характеризующаяся повышением уровня триглицеридов плазмы $> 1,7 \text{ ммоль/л}$ и/или низким уровнем ХС ЛПВП $< 1 \text{ ммоль/л}$ для мужчин и $< 1,3 \text{ ммоль/л}$ у женщин (или проведение липидкорректирующей терапии). Однако и эти диагностические критерии нельзя в полной мере признать совершенными, так как они не отражают этнических [80] и возрастных [36] особенностей пациентов, а тем более окончательными, т.к. углубленное подробное исследование МС неизбежно ведет к увеличению количества его признаков. Ряд авторов в своих работах предлагают дополнить данные критерии гиперурикемией, гиперкоагуляцией, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, дисфункцией эндотелия, нарушением композиции тела, повышением активности провоспалительных цитокинов [67], неалкогольным стеатогепатитом [42], а у женщин и поликистозом яичников [43].

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов от 2007 года, для установления диагноза МС необходимо наличие у пациента основного и двух дополнительных критериев МС:

Основной критерий:

- Центральное (абдоминальное) ожирение, при котором окружность талии $> 80 \text{ см}$ у женщин и $> 94 \text{ см}$ у мужчин.

Дополнительные критерии:

- Артериальная гипертензия- артериальное давление $\geq 140/90 \text{ мм рт.ст.}$.
- Повышение содержания триглицеридов $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$.

- Снижение концентрации ЛПВП <1.0 ммоль/л у мужчин; <1.2 ммоль/л у женщин.
- Повышение содержания ЛПНП > 3.0 ммоль/л.
- Гипергликемия натощак – глюкоза в плазме крови натощак ≥ 6.1 ммоль/л.
- Нарушенная толерантность к глюкозе – глюкоза в плазме крови через 2 часа после глюкозотолерантного теста в пределах ≥ 7.8 и ≤ 11.1 ммоль/л.

С 1999 года, когда ВОЗ предпринимались попытки формализации клинических критериев для диагностики МС, до настоящего времени продолжается процесс дальнейшего уточнения значимости различных критериев диагностики и диапазона их количественных показателей. Это связано с прогрессом, как в понимании патогенетических механизмов МС, так и в оценке пороговых значений факторов риска различных сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются ведущей причиной смертности пациентов.

Наибольшее клиническое значение до настоящего времени имели критерии диагностики МС, предложенные экспертами Национальной образовательной программы США по холестерину в 2001 году в рамках программы Adult Treatment Panel III (АТР III). Указанные диагностические критерии по прогностической значимости (78% для АТП III) сходны с определением ИРИ натощак (80%), что позволило широко и эффективно применять их в клинической практике. В соответствии с итоговым документом данной программы для установления диагноза МС было необходимо наличие трех или более из пяти указанных критериев:

- Гипергликемия натощак: содержание глюкозы натощак $> 6,1$ ммоль/л.
- Абдоминальное ожирение: Окружность талии > 102 см для мужчин и 88 см для женщин (при наличии наследственной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям или сахарному диабету 2-го типа пограничное значение окружности талии снижается до 94 см у мужчин).
- Гипертриглицеридемия: содержание триглицеридов плазмы крови $> 1,7$

ммоль/л.

- Низкое содержание ЛПВП : $< 1,04$ ммоль/л для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л для женщин.
- АД $> 130/85$ мм рт. ст.

В последние годы различными авторами предлагался ряд других определений понятию МС, различающихся по ряду компонентов и их пороговым значениям, различия коснулись в основном критериев оценки углеводного обмена.

Следует отметить, что как в критерии АТП III, так и в Европейские критерии не включено исследование глюкозы крови после стандартного прямого глюкозотолерантного теста. Мнения различных экспертов расходятся в плане большей информативности гипергликемии натощак или постприандиальной гликемии; соответственно, отечественные рекомендации предполагают учет обоих параметров.

Кроме того, только в российских Рекомендациях учитывается содержание ЛПНП. Эксперты указывают, что этот параметр, наряду с ЛПВП и триглицеридами, с высокой степенью достоверности взаимосвязан с инсулинрезистентностью.

Зарубежные авторы указывают на генотипы липопротеидов (LPL447х аллель ассоциируется с паттерном размеров частиц) (малых ЛПНП и ЛПВП, ЛПОНП и больших диаметров), которые связаны с более высокой инсулинорезистентностью, окружностью талии и уровнем глюкозы в группах лиц, где присутствуют критерии МС [49]

Соотношение содержания триглицеридов к холестерину ЛПВП, пороговое значение которого при измерении параметров в ммоль/л составляет 1,32, является еще одним критерием наличия инсулинорезистентности.

Наличие не всех диагностических признаков у пациентов, является важным в понимании концепции МС. Объяснение кроется в наличии гиперинсулинемии, которая в течение определенного времени способна

компенсировать углеводный обмен и поддерживать нормогликемию, что также может «маскировать» признаки нарушения липидного обмена.

Несмотря на прямую связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями, развитием сахарного диабета 2 типа и повышенным содержанием в крови триглицеридов, существует так называемый «TG» парадокс или липидный парадокс. А именно, у представителей негроидной расы, при нормальных показателях триглицеридов возможно существование резистентности к инсулину, и, как следствие, развитие СД 2 типа и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Поэтому стандартные тесты для ранней диагностики инсулинорезистентности не подходят для представителей негроидной расы. Данные, полученные учеными, подтверждают различия в патогенезе развития метаболического синдрома, в зависимости от расовой принадлежности, что еще раз подчеркивает сложные и неоднозначные патогенетические механизмы [181].

В патогенезе МС играют роль целый ряд факторов, количество которых постоянно увеличивается. Так, наряду с понятием ИР было выдвинуто предположение о существовании селективной лептинорезистентности [56, 138]. Уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), может служить предиктором количества компонентов МС у женщин репродуктивного возраста [92]. Низкий уровень ГСПГ ассоциируется с ИР, ГИ и НТГ [156], с ожирением, высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) [121] и является предиктором развития СД 2-го типа. Уровень лептина и ГСПГ связаны с большинством метаболических проявлений у женщин с СПКЯ, а ГСПГ, наиболее полно отражает тяжесть гормональных и метаболических нарушений в составе синдрома ИР [4].

Причиной развития ИР в периферических тканях кроме лептина могут являться и другие «адипоцитокينات». Это фактор некроза опухоли- α (TNF- α), ингибитор-1 активатора плазминогена, интерлейкины-6 и-8, адипонектин и др. Гипоадипонектинемия вместе с увеличением TNF- α , связанные с

висцеральным ожирением, могут быть основным фоном сосудистых нарушений, а также метаболических расстройств, включая ИР, которые входят в состав МС [127].

TNF- α рассматривается как фактор, связывающий ожирение и ИР [101]. Помимо снижения чувствительности к инсулину, TNF- α участвует в патогенезе воспаления и атеросклероза, в частности, являясь мощным ингибитором синтеза адипонектина.

При МС и СД у пациентов отмечено снижение уровня инсулиноподобного фактора роста – I (ИФР-I) [129, 150]. При этом определена способность ИФР-I улучшать тканевую чувствительность к инсулину и непосредственно ингибировать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. ИФР-I является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [64], в связи с чем, данный показатель у пациенток с метаболическими нарушениями является важным прогностическим показателем.

Установлено, последовательное снижение уровня ИФР-1, у лиц с метаболическим синдромом и его компонентами, а также у пациентов с ишемическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, изменения наблюдаются в уровнях и взаимодействии ИФР-связывающих белков при вышеуказанных состояниях. Некоторые из этих изменений, по всей видимости, могут быть независимым от ИФР-связывающих белков и потенциально могут влиять на риск развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [39].

Необходима разработка превентивной терапии составляющих МС, в виду их увеличивающегося количества из года в год, характеризующего его «полный» вариант. В виду возможности обратного развития поражения органов - мишеней, в частности - ремоделирования левого желудочка сердца и его диастолической дисфункции [49], ведение пациентов с МС должно быть направлено на первичную профилактику патологической перестройки миокарда.

Женщины с МС, составляют особую группу пациентов. Большинство исследователей, проводивших распределение пациентов по полу, выявили более высокие риски смертности среди женщин, при оценке риска кардиоваскулярной смертности и заболеваемости, связанных с МС. [124, 151]. Предположительно худший прогноз при МС у женщин может быть обусловлен, не диагностирующийся на ранних этапах формирования МС и остающиеся без коррекции нарушением геометрии и функции сердца.

Важнейшие компоненты метаболического синдрома

1. Артериальная гипертензия.
2. Инсулинорезистентность с базальной гиперинсулинемией.
3. Дислипидемия (повышение содержания триглицеридов (ТГ) и/или снижение содержания ЛПВП).
4. Нарушенная толерантность к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа.
5. Абдоминальное ожирение.

1.3. Ожирение как главный критерий метаболического синдрома

Обсуждение предстоящей пандемии ожирения несколько десятилетий назад не имели под собой основы, однако в 1970-х годах диеты начали смещаться в сторону более широкого использования продуктов быстрого приготовления, приемы пищи все больше происходили в кафе типа «fast food», более широко стало использоваться растительное масло и подслащенные сахаром напитки. Снижение физической активности и увеличение сидячего образа жизни, также внесли не последнюю лепту в развитие и появление данной проблемы. Негативные последствия этих изменений стали признаваться в начале 1990-х годов, прежде всего в странах с низким и средним уровнем доходов населения. Однако на них не так сильно заостряли внимание, пока диабет, гипертония и ожирение не стали

доминировать в мире [137].

Проблема ожирения в сочетании с различными метаболическими нарушениями и/или заболеваниями находится в центре внимания современных медицинских исследований. По данным ВОЗ за 2003 год, около 1,7 млрд. человек на планете, т.е. практически каждый четвертый житель, имеет избыточную массу тела или ожирение. За последние 10 лет частота ожирения повсеместно возросла в среднем на 75% и во всех регионах мира прогнозируется увеличение числа тучных людей. Предполагают, что к 2025 году ожирением будут страдать 40% мужчин и 50% женщин.

Неутешительные данные представлены учеными из Америки, которые указывают на рост ожирения среди детей разных стран мире, что в свою очередь ведет к развитию МС у взрослых.

В последнее время изменившаяся структура питания и малоподвижный образ жизни привели к увеличению распространенности ожирения среди детей (5-19 лет) в развивающихся странах: 41,8% в Мексике, 22,1% в Бразилии, 22,0% в Индии, и 19,3% в Аргентине. Статистические данные указывают на увеличение распространенности ожирения: в Бразилии (1974-1997г.) от 4,1 до 13,9%, , в Таиланде (1991 -1993 г.) с 12,2 до 15,6%, в Индии (2006 - 2009 г.) от 9,8 до 11,7%. Проживание в столичных городах, высокий социально-экономический статус, неосведомленность и ложные представления о питании, женский пол, маркетинг транснациональных продовольственных компаний, повышение стресс и низкая физическая активность- факторы, способствующие ожирению. Развитие сахарного диабета 2 типа, ранний манифест МС, дислипидемия, коронарная болезнь сердца, ожирением во взрослом возрасте, ассоциировано с ожирением у детей. [91].

Испанскими исследователями было проведено многоцентровое ретроспективное исследование случай-контроль, целью которого являлось описание антропометрических, демографических и метаболических нарушений у детей, страдающих ожирением. В исследовании приняли участие 469 детей с ожирением до 10 лет, 30 детей с ожирением, развившемся

в возрасте менее пяти лет. В контрольную группу вошли 224 здоровых ребенка, в возрасте до 10 лет. Согласно проведенным антропометрическим измерениям, определениям параметров обмена углеводов и липидов были получены следующие результаты. Основным диагностическим критерием являлась инсулинорезистентность у детей и подростков с избыточной массой тела. В связи этим были сделаны выводы, что у детей, страдающих ожирением, метаболические нарушения присутствуют в очень раннем возрасте [126, 177].

Жировую ткань отличают от других тканей не только неограниченный потенциал роста, но и способность секретировать адипокины (лептин, адипонектин, провоспалительные цитокины) и ангиотензинпревращающий фермент. Данные составляющие не только участвуют в развитии ожирения, но и оказывают системное влияние, посредством присущих им свойств [14].

В жировой ткани синтезируются практически все компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которые оказывают как аутокринное влияние посредством ангиотензина II, так и системное влияние [88].

Кроме того, широко известно, что при МС в жировой клетчатке увеличивается синтез хемокинов, активирующих иммунокомпетентные клетки, вследствие чего увеличивается секреция факторов миграции моноцитов [172] и ИЛ-8, которые в свою очередь являются хемоаттрактантами для лейкоцитов и Т-лимфоцитов [53], стимулирующим их проникновение в субэндотелиальное пространство и, тем самым, способствующим развитию атеросклероза.

Жировая ткань, представлена не только адипоцитами, преадипоцитами, стромальными клетками, но и макрофагами, секретирующими в системный кровоток провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α , интерлейкин -6, С-реактивный белок [55]. Учитывая выше изложенное, становится понятным, почему ожирение сопровождается хроническим субклиническим системным воспалением - одним из патогенетических звеньев дисфункции эндотелия и

инсулинорезистентности [55, 102].

Таким образом, результаты Фрамингемского исследования подтверждают более частое развитие артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии и МС среди лиц с избыточным висцеральным отложением жира при невысоких значениях ОТ и ИМТ [148].

Жировая ткань является богатым источником многих связанных с иммунитетом посредников, таких как IL-6 и TNF- α , которые участвуют в воспалительной реакции. С-реактивный белок также находится под контролем этих провоспалительных цитокинов. Гистологические исследования показывают, что белая жировая ткань у взрослых с ожирением характеризуется повышенным накоплением макрофагов. Это подтверждает гипотезу, что ожирение является посредником хронических воспалительных реакций, которые впоследствии могут привести к развитию метаболических и сосудистых заболеваний. Недавние исследования показали, что атеросклеротический процесс начинается в детском возрасте и медленно прогрессирует во взрослой жизни. Повышение циркулирующего С-реактивного белка было связано с ранними сосудистыми изменениями у американских и финских детей и подростков, поддерживая гипотезу, что воспаление играет важную роль в патогенезе раннего атеросклероза. Таким образом, понимание роли С-реактивного белка и определяющего его факторов в детстве и подростковом возрасте могут предоставить информацию для проведения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в раннем возрасте. В исследовании канадских ученых было установлено: 13% детей, имеющих избыточную массу тела, имели колебания значений С-реактивного белка, коррелирующие с таковыми у взрослых, с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Этот удивительный факт позволяет предположить, что значительное число детей из этой группы населения имеет риск раннего развития атеросклероза во взрослом возрасте.

В соответствии с предыдущим исследованием [157] было обнаружено,

что, хотя уровень С-реактивного белка увеличивается с возрастом, модели для мужчин и женщин различны. Также установлено, что половое развитие изменяет уровни данного параметра у обоих полов. Тем не менее, в исследовании канадских ученых, различия уровней С-реактивного белка были связаны с возрастом и половым развитием у мужчин в зависимости от степени ожирения. Одним из возможных объяснений данного факта может быть гендерное различие в уровне адипонектина в период полового созревания, которое определяет связь между уровнем С-реактивного белка и половым развитием. В одном из исследований было показано, что существует значительное снижение уровня адипонектина с учетом прогрессирования полового созревания у мальчиков, чего не было достоверно описано для девочек [36]. Кроме того, Винер и соавт. [107] сообщили, что адипонектин может играть определенную роль в регуляции уровня С-реактивного белка. В другой работе учеными из Вашингтонского госпиталя, проводившими исследования среди группы Американских индейцев, была показана роль маркеров воспаления в повышение риска сердечной недостаточности, что связано с ожирением, метаболическим синдромом, и диабетом. В популяции с высокой распространенностью ожирения, метаболического синдрома, и сахарного диабета, повышенный СРБ и фибриногена напрямую коррелировали с увеличением риска сердечной недостаточности [132].

Результаты, полученные в отношении циркулирующих уровней С-реактивного белка у обоих полов, противоречивы [77, 106, 122]. Некоторые исследователи [75, 122] обнаружили, что уровни С-реактивного белка, как правило, выше у мужчин по сравнению с женщинами, в то время как другое исследование показало, как раз наоборот [106]. Установлено, что мужчины в период полового созревания имели уровень С-реактивного белка значительно выше, чем женщины. Данные результаты подтверждают, что мужчины имеют более высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, чем женщины. Гендерные различия в уровне С-реактивного

белка могут предположительно относиться к особенностям регулирования в период полового созревания. Таким образом, уровень С-реактивного белка может являться как адекватным прогностическим критерием в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, так и патогенетическим звеном в их лечении.

Даже когда метаболические нарушения присутствуют на уровнях предзаболеваний, МС связан с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии, сердечно-сосудистой и общей смертности.

Многое остается неизвестным о МС, в том числе его причины. Однако его наличие существенно повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, что так же является предметом обсуждения. Из-за этой неопределенности и отсутствия клинических доказательств отсутствует консенсус в отношении скрининга на МС или на лечение людей с МС без диабета, гипертонии, или дислипидемии. Тем не менее, люди с МС имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, а профилактическое наблюдение и своевременная помощь могут являться определяющими для этих пациентов.

По оценкам американских специалистов 72500 тысяч взрослых американцев страдают ожирением. Растущая эпидемия ожирения в США несет существенное увеличение заболеваемости и смертности, а также увеличение расходов на здравоохранение. Ожирение является результатом сочетания личных и общественных факторов, но часто рассматривается как недостаток характера, а не заболевание. Это приводит к стигматизации и дискриминации в отношении лиц, страдающих ожирением, и уменьшает вероятность эффективного вмешательства. Виды патологии, связанные с ожирением становятся все более распространенными. Это МС, нарушение гликемии натощак и нарушенная толерантность к глюкозе. Все больше внимания уделяется переходу от ожирения, диабета и выявления физиологических изменений, которые происходят на этом пути, возможности идентификации пациентов и профилактики заболеваний. Пациенты с преддиабетом (определяемых как нарушение гликемии натощак и нарушение

толерантности к глюкозе или оба) и / или метаболического синдрома) требуют вмешательств, направленных на сохранение чувствительности к инсулину β -клеток. Изменение образа жизни, включая здоровое питание, повышение физической активности имеет первостепенное значение для контроля веса и профилактики диабета. При этом устойчивое снижение веса часто рассматривается пациентами и врачами как невозможная для достижения цель. Последние неудачи в разработке препаратов для снижения веса подчеркивают важность изменения образа жизни. Рассматривая ожирение как метаболические расстройства, а не как личностную слабость, мы можем работать с пациентами для решения проблемы и улучшения долгосрочных параметров здоровья [86].

Проанализировав литературные данные, интересной на наш взгляд является информация показавшая, что при нормальных значениях ИМТ может наблюдаться повышенное содержание жира в организме («худые толстяки») [72, 73], а у некоторых пациентов с повышенным ИМТ - нормальное (метаболически здоровые тучные) [79, 159].

Данная информация может служить доказательством генетической неоднородности МС, определяющей различные фенотипы ожирения, многообразие компонентов МС и их сочетаний, различные сроки развития, тяжесть течения и прогноз.

В последние десятилетия ученые и клиницисты начали рассматривать различные метаболические нарушения и/или заболевания, ассоциированные с ожирением, в комплексе и высказывать предположения об общности этих состояний.

Состояния, ассоциированные с синдромом инсулинорезистентности:

- Гипертрофия левого желудочка с нарушением диастолической функции.
- Апноэ во сне (синдром обструктивного апноэ сна).
- Гиперурикемия и подагра.
- Остеопороз.

- Неалкогольный стеатогепатит.
- Синдром поликистозных яичников.
- Микроальбуминурия.
- Гиперкоагуляционный синдром и др.
- Преждевременный атеросклероз/ИБС, который является основной причиной смерти рассматриваемой категории больных.
- Когнитивные нарушения

Эпидемиологические исследования предоставили доказательства взаимосвязи между почечно-каменной болезнью и рядом сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, сахарный диабет, хронические заболевания почек, МС. Многие из сопутствующих заболеваний могут не только привести к мочекаменной болезни, но также быть вызваны ею. Нефролитиаз является фактором риска развития артериальной гипертензии и имеет более высокую распространенность среди диабетиков и гипертоников. Данные заболевания являются результатом определенных общих патологических особенностей. Обзор современной литературы показывает, что производство активных форм кислорода (АФК) и развитие окислительного стресса (ОС) может иметь такой общий путь. Окидательный стресс является общей чертой всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая гипертонию, сахарный диабет, атеросклероз и инфаркт миокарда. В проведенном исследовании, на культурах тканей животных было показано, что модель активных форм кислорода образуются в ходе взаимодействия между оксалатом кальция / фосфатом кальция кристаллов и почечных эпителиальных клетках. Клинические исследования также представили доказательства, что развитие окислительного стресса в почках способствует формированию камней. Почечные расстройства, которые приводят к ОС по всей видимости постоянны и могут являться одним из факторов развития других заболеваний при определенных сходных обстоятельствах [115].

В последние годы американские ученые указывают на прямую

корреляцию между МС и хроническими заболеваниями почек. Именно механизмы, участвующие в активации РААС при ожирении включают симпатическую стимуляцию, синтез адипокинов в РААС висцерального жира и гемодинамических нарушений. Исследователи показали, что половые стероиды могут модулировать экспрессию и активность различных компонентов внутрипочечной РААС [165].

Существует все больше доказательств, что образование камней в почках связано с рядом системных проблем, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, МС и его компонентов. Некоторые из этих ассоциаций являются двунаправленными. Их причины не совсем ясны, однако потенциальные факторы включают метаболические реакции, связанные с этими нарушениями, что способствует формированию среды для камнеобразования. Это такие экологические факторы как диета, окислительный стресс, воспаление и молекулярные изменения [118].

Эпидемиологические исследования предоставили доказательства связи между почечно-каменной болезнью и рядом сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, сахарный диабет, хронические заболевания почек, МС. Нефролитиаз является фактором риска для развития артериальной гипертензии и имеет более высокую распространенность у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Предположение о взаимосвязи между формированием камней и развитием сопутствующих заболеваний является результатом определенных общих патологических особенностей. Обзор современной литературы показывает, что производство активных форм кислорода (АФК) и развитие окислительного стресса (ОС) может иметь такой общий путь. Оксидативный стресс является общей чертой всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, сахарный диабет, атеросклероз и инфаркт миокарда. Существует все больше доказательств, что оксидативный стресс также участвует в образовании оксалатных камней в почках и формировании мочекаменной болезни [115].

1.3.1. Изменения сердечно-сосудистой системы при метаболическом синдроме

В литературе показано, что МС многократно увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистой патологии [76]. Было установлено, что при увеличении индекса массы тела на 1 кг/м^2 вероятность развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) возрастает на 11% даже у пациентов без ожирения [114]. Риск ХСН при МС определяется не столько ожирением, сколько выраженностью инсулинорезистентности [104]. При МС, сопровождающимся абдоминальным ожирением и АГ, сердце находится в условиях повышенной пред- и постнагрузки, при которых для нормализации напряжения миокарда включаются адаптивные механизмы структурной перестройки камер [41]. Широко известно, что для развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) имеют значение не только уровень АД и ИМТ, но и активация различных нейро-гуморальных механизмов (симпатическая нервная система, РААС, инсулин, инсулиноподобный фактор роста - ИПФР) [46]. При ожирении толщина стенок ЛЖ увеличивается пропорционально накоплению жировой ткани, независимо от значений АД [119].

В работе Lind было показано, что наличие у 50-летних пациентов таких компонентов МС как ожирение, АГ, дислипидемия предопределяет развитие к 70 летнему возрасту ГЛЖ [163]. В единичных исследованиях описывается нарушение расслабления ЛЖ у пациентов, имевших один-два компонента МС, с постепенным усугублением диастолической дисфункции с нарастанием количества компонентов МС [44]. Интересным является тот факт, что нарушение расслабления ЛЖ на ранних стадиях МС было выявлено только у женщин [136].

1.3.2. Пищеварительная система и метаболический синдром

Органы пищеварения имеют непосредственное отношение к МС и сами являются органами мишенями. Согласно данным, полученным Л. Б. Лабезник, патологические изменения пищевода при МС имеют место в 72%

наблюдений, а заболевания печени и билиарного тракта в 64%. При этом жировая дистрофия печени диагностирована у 28% пациентов, неалкогольный стеатогепатит у 22%, желчнокаменная болезнь у 19%, патологические изменения желудка и двенадцатиперстной кишки у 66%, поджелудочной железы у 18%. Важно отметить, что наиболее часто данные виды патологии выявляются у женщин. Структурно-функциональные изменения слизистой желудочно-кишечного тракта характеризовались преимущественно процессами атрофии. Таким образом, атрофические изменения в слизистой могут служить основой для появления дисбаланса гастроэнтеропанкреатических пептидов, отвечающих за поддержание метаболического и энергетического баланса, участвующих в регуляции не только пищевого поведения, но и органов пищеварения [20].

1.3.3. Онкологическая настороженность и метаболический синдром

В литературе имеются указания на повышение риска развития рака молочной железы у женщин с избыточной массой тела в постменопаузе, страдающих МС [140].

Существует и другая точка зрения. Согласно данным Вандербитского университета 15% женщин с раком молочной железы имели МС, 26% - ожирение, 16% гипергликемию, 54% артериальную гипертензию, а 30% дислипидемию. Метаболический синдром был связан с преклонным возрастом и афро-американской расой. С поправкой на возраст, расу и наличие МС не было получено убедительных данных, демонстрирующих связь с эстроген рецептор-позитивными злокачественными опухолями молочных желез. Данное исследование не подтверждает опасений, что МС может способствовать развитию более агрессивного варианта рака молочной железы [62].

Наличие МС также связывают с повышенным риском развития колоректального рака и рака толстой кишки у женщин в постменопаузальном

возрасте. Биологический механизм, лежащий в основе этих ассоциаций, остается неясным [109].

В популяционном исследовании случай-контроль в Шанхае МС был рассмотрен в качестве фактора риска рака желчного пузыря и формирования желчных конкрементов. Наблюдаемая корреляция сохранялась у лиц без сахарного диабета. Связь между резистентностью к инсулину и раком желчного пузыря была пограничной. Полученные результаты показывают, что МС и инсулинорезистентность играют определенную роль в этиологии рака желчных путей и желчнокаменной болезни.

1.3.4. Метаболический синдром и когнитивная дисфункция

Большое количество зарубежных исследований посвящено изучению влияния МС на когнитивные функции. Полученные результаты подтверждают связи между МС и снижением когнитивных функций. Эти данные получены преимущественно среди испаноязычного населения, среди которого МС имеет большую распространенность. Выходцы из Латинской Америки имеют самую высокую частоту МС, а вместе с не испаноязычными неграми и более высокий риск развития деменции, чем у не испаноязычных белых. Отрицательное влияние МС на когнитивные функции имеет место во всех группах населения. Установлено, что с развитием диабета и гиперинсулинемии увеличивается заболеваемость болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией. Основная гипотеза влияния МС на когнитивные функции связана с резистентностью к инсулину, что может приводить к поражению церебральных сосудов. Диабет и гиперинсулинемию связывают с повышенным риском развития болезни Альцгеймера, сосудистой деменцией и когнитивными нарушениями. Кроме того, МС также связан с лейкокариозом (диффузное двустороннее изменение белого вещества полушарий головного мозга в виде снижения его плотности, чаще всего вокруг боковых желудочков, особенно их передних рогов), который является фактором риска снижения

когнитивных функций [174].

Большой интерес у исследователей всего мира вызывает влияние контрацептивов на метаболические процессы в женском организме.

1.3.5. Метаболический синдром и гормональные препараты

Среди женщин США, в течение последних несколько лет, были доступны контрацептивные препараты, содержащие только прогестины, вводимые инъекционным (Депо-Провера) или подкожным путем (Норплант). В двух крупных исследованиях, было показано, что применение данных препаратов, увеличивает частоту сахарного диабета 2 типа в два раза. В работах, касающихся изучения метаболических нарушений в организме, снижения толерантность к глюкозе у пациентов зарегистрировано не было. Тем не менее, по сравнению с худыми женщинами, которые обычно отбирались для метаболических исследований, многие женщины в США, получающие эти инъекции или имплантаты могут попасть в группу риска повышенной резистентности к инсулину из-за сидячего образа жизни, лишнего веса, семейного или АГ анамнеза. Изучение данного направления, помогут получить новые данные и выяснить, приводит ли воздействие инъекционных или имплантируемых контрацептивов к повышенному риску диабета 2 типа и гестационного диабета у женщин с предрасполагающими факторами. Согласно, данным ряда исследований, непосредственная стимуляция β -клеток поджелудочной железы, возможно приводит к увеличению ранней фазы ответа инсулина. Другими возможными причинами могут являться, увеличение периферического инсулина, уменьшение клиренса, меньшая деградацию инсулина, ассоциированного с клетками, в иммунореактивной форме. В работах, проведенных исследователями, было обнаружено повышение уровня проинсулина. Высокие уровни периферического проинсулина, связаны со снижением острого инсулинового ответа, дефектом секреции инсулина, и в конечном итоге прогрессированием до сахарного диабета 2 типа. Будущие исследования должны помочь

уточнить физиологические механизмы, ведущие к гиперинсулинемии. На сегодняшний день, механизмы, лежащие в основе этого эффекта, до конца не ясны. Остается вопросом является ли использование инъекционных или имплантируемых контрацептивов фактором, приводящим к увеличению резистентности к инсулину. В литературе, описан один общий механизм, который может объяснять почему инъекционные или имплантируемые противозачаточные средства, приводят к резистентности к инсулину и увеличению веса. Поперечные и продольные исследования пользователи DMPA в целом обнаружили увеличение среднего веса, которое, по-видимому, связано с изменениями, происходящими в жировой ткани. Среди пользователей DMPA, посещающих клиники в Техасе прибавка в весе (наиболее часто встречающийся побочный эффект,) упоминается 38–46%[110]. Пациентки, использующие имплантационные контрацептивные средства, также имели тенденцию к набору веса. Среди пользователей имплантатов, обследованных в четырех американских академических медицинских центрах, отмечалось увеличение веса в течение 5 лет в среднем 1 кг в год, большее увеличение, чем среднее значение 0,3 кг в год типичное для женщин в США в аналогичном возрасте .

Еще одним механизмом, ведущим к повышенной резистентности к инсулину может являться состояние, обусловленное, приемом экзогенных гестагенов во время беременности. Среди женщин с предшествующим гестационным диабетом, последующие беременности увеличивали риск сахарного диабета в три раза. Среди женщин постменопаузального периода, анамнез многоплодной беременности связан с гиперинсулинемией и пониженной чувствительностью к инсулину, которая не зависела от ожирения и распределения жира. Высокий паритет также может быть связан с непереносимостью глюкозы и умеренно повышенным риском смерти от диабета.

Контрацептивы, содержащие только гестагены, для перорального приема (аналог инъекций и имплантатов) способны имитировать состояние

беременности. Исследователями были получены следующие данные, что использование чисто прогестиновых оральных контрацептивов, у женщин с гестационным сахарным диабетом в анамнезе, в три раза увеличивает риск возникновения сахарного диабета 2 типа, по сравнению с использованием оральных контрацептивов с низкой дозировкой или негормональными контрацептивами. Учитывая взаимосвязь между беременностью и риском диабета, возможно использование контрацепции у женщин, которые хотят избежать беременности, тем самым снижая заболеваемость. В то же время эта связь беспокоит тем, что некоторые методы контрацепции могут сами увеличить риск заболевания различными механизмами, которые способствуют повышению резистентности к инсулину [110].

Эстрадиола валерат представляет собой новый эстроген, структура которого сходна со структурой 17-бетаэстрадиола и быстро метаболизируется до 17-эстрадиола и валериановой кислоты. Он имеет более короткий период полураспада, чем этинилэстрадиол, и оказывает меньшее воздействие на печень, и, как предполагается, будет иметь меньше побочных эффектов. 1 мг эстрадиола валерата равен 0,76 мг эстрадиола. Валерат эстрадиола был использован для создания новой четырехфазной оральной контрацепции, эффективной как для профилактики беременности, так и для лечения обильных менструальных кровотечений. Сердечно-сосудистые заболевания, метаболические и тромботические эффекты эстрадиола валерата / диеногеста сравнивались с таковыми у этинилэстрадиола / левоноргестрела в рандомизированном открытом исследовании в течение семи циклов у 58 здоровых женщин в возрасте 18–50 лет. Средние концентрации холестерина ЛПВП увеличились на 7,9% для валерата эстрадиола / диеногеста и снизились на 2,3% для этинилэстрадиола / левоноргестрела. Уровень холестерина ЛПНП снизился на 6,5% для валерата эстрадиола с диеногестом и на 3,0% с этинилэстрадиолом / левоноргестрелом. Концентрация протромбинового фрагмента и D-димера увеличилась у тех, кто использовал этинилэстрадиол / левоноргестрел (на

117% и 63% соответственно), но не изменилась у тех, кто использовал валерат эстрадиола / диеногест. Исследование показало, что эстрадиол валерат / диеногест оказывает более благоприятное влияние на метаболические и гемостатические параметры.

Медروксипрогестерон является препаратом, широко используемым в гинекологической практике, как с целью контрацепции, так и в лечебных целях.

Некоторые исследования показали, что депо медроксипрогестерона ацетата может оказывать диабетогенный эффект. Однако были опубликованы противоречивые результаты. Влияние депо медроксипрогестерона ацетата и комбинированных оральных контрацептивов (этинилэстрадиол 20 мкг + дезогестрел 0,15 мг) на концентрации инсулина и глюкозы натощак было изучено в течение 3 лет у 703 женщин в возрасте 16–25 лет или 25–33 лет. Женщины, старшие по возрасту, имели более низкие концентрации инсулина независимо от используемого метода контрацепции. В целом, женщины, которые использовали депо медроксипрогестерона ацетата, имели тенденцию к повышению концентрации глюкозы, но не инсулина. Поэтому авторы пришли к выводу, что наблюдаемые изменения, вероятно, не имеют клинического значения. Другие авторы сравнивали эффекты подкожного депо медроксипрогестерона ацетата у женщин с ожирением и без ожирения (индекс массы тела ≥ 30 или 18,5–24,9 кг / м²). Уровень глюкозы в крови натощак, глюкозо-толерантный тест, который является более сильным предиктором изменений гликемического контроля, измерялись проспективно в течение 18 недель. Между двумя группами наблюдалось значительное различие в показателе диспозиции: он увеличился в группе с нормальным весом и упал в группе с ожирением (+189 против -287). По мнению авторов, эти данные отражают, что В-клетки у женщин с нормальным весом адекватно реагируют на индуцированную медроксипрогестероном резистентность к инсулину, путем увеличения секреции инсулина. Таким

образом, это исследование показывает потенциально вредный эффект медроксипрогестерона [128].

Еще в одном из зарубежных исследований, было оценено влияние гестагенов на метаболические процессы, происходящие под их влиянием. Проанализировав, полученные данные, было выявлено, что гестагены изменяли вызванное эстрогенами снижение общего уровня холестерина и холестерина ЛПНП в незначительной степени и, как правило, не оказывали влияния на повышение уровня триглицеридов, вызванное приемом эстрогенов. Прогестины с андрогенной активностью, способны влиять на концентрацию СРБ, липидный профиль и толерантность к глюкозе [29]. Добавление же прогестерона или дидрогестерона к эстрогену не оказывает негативного влияния на концентрацию СРБ. В одном из исследований, было выявлено, что дроспиренон, в качестве гестагена, отличается статистически значимым влиянием на снижение утреннего систолического артериального давления, вызванного его антиминералкортикоидными свойствами. В работе, зарубежных исследователей, показано положительное влияние на артериальное давление у здоровых женщин, которое регистрировалось на протяжении 24 часов, на фоне приема препарата, содержащего низкую дозу (1 мг) эстрадиола в комбинации с дидрогестероном. В ходе проведенного метанализа, посвященного влиянию менопаузальной гормональной терапии на метаболический синдром, выявлено, что МГТ снижает резистентность к инсулину, как у здоровых, так и у страдающих сахарным диабетом женщин. Дидрогестерон синергично с эстрадиолом благоприятно влияет на концентрацию глюкозы и инсулина натощак, а так же останавливает, связанную с менопаузой тенденцию к нарушениям секреции инсулина [51]. На сегодняшний день, существует большое количество гормональных препаратов, содержащие различные формы эстрогенов и гестагенов. Данные препараты оказывают различное влияние на метаболический гомеостаз организма женщины, что позволяет оценить влияние на организм и выбрать

предпочтительный препарат. В таблице 1 представлено влияние гормональных препаратов на компоненты метаболического синдрома [29].

Таблица 1 - Влияние гормональных препаратов на компоненты метаболического синдрома.

Компоненты	Масса тела	Объем жира	ТГ	Холестерин ЛПВП	ЛПНП	ЛП	Глюкоза
Микронизированный эстрадиол	↓	↓	↑	↑	↓	↑	↓
Эстрадиол, трансдермальная форма	↓↑	↓↑	↓→	→	↓	↑	→
Конъюгированные эквинные эстрогены	↑	↑	↑	↑→	↓	↓	→
Прогестагены-19-норстероиды	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↑
Тиболон (ливил)	↑↓	↑↓	↑	↓	↑	↓	↑
Медروксипрогестеро-наацетат	↑	↑	↑	↓	↑	→	↑
дидрогестерон	↓	↓	→	↑	↓	→	→

В исследовании проводимом О. Л. Глазковой, посвященному влиянию комбинированных оральных контрацептивов на ранние проявления метаболического синдрома у женщин, были получены следующие результаты.

Дизайн исследования был построен следующим образом, обследование пациенток проводили перед началом приема контрацептива и через полгода. Оно заключалось, наряду со стандартным осмотром и сбором анамнеза, в подсчете ИМТ по Brey, оценку содержания жировой ткани в

организме при помощи прибора OMRON, определение содержания в сыворотке крови липидов, подсчет индекса НОМА, определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови, определение концентрации D-димера и гомоцистеина в крови.

Полученные результаты демонстрируют, что в обеих группах вес был стабильный, лишь некоторая отрицательная динамика имела место за счет 7 (23,33%) пациенток 1-й и 3 (10%) пациенток 2-й группы, прибавивших в массе от 1 до 5 кг. При беседе с этими женщинами выявлено, что, по их мнению, прием препарата повлиял на их пищевое поведение, усиливая чувство голода и тягу к высококалорийной пище.

В обеих группах индекс НОМА, оставался в пределах нормы, увеличившись, статистически значимо, среди пациенток в 1-й группе.

Динамика изменений показателей обмена липидов имела следующие тенденции, несколько ухудшились на фоне приема контрацептивов, причем в группе пациенток с лишним весом, принимавших низкодозированный препарат с левоноргестрелом, статистически значимо увеличилось содержание в крови общего холестерина и холестерина ЛПНП. Следует заметить, что концентрация в крови холестерина ЛПНП достоверно повысилась у всех принимавших препарат с левоноргестрелом, но имела тенденцию к росту, лишь у женщин, принимавших контрацептив с дроспиреноном, несмотря на наличие у них ожирения.

Концентрация гомоцистеина и D-димера увеличилась в обеих группах женщин с ожирением, причем более значительно у принимавших этинилэстрадиол/левоноргестрел и значительно не изменялась в группе контроля.

В процессе приема как низкодозированного препарата, содержащего этинилэстрадиол/левоноргестрел, так и при приеме низкодозированного препарата, содержащего этинилэстрадиол/дроспиренон, содержание С-реактивного белка статистически значимо повысилось, превысив нормативные значения.

В данном исследовании отмечена отрицательная динамика изменений ИМТ, за счет того, что 7 (23,33%) пациенток 1-й группы и 3 (10%) пациенток 2-й группы прибавили в массе от 1 до 5 кг показатели ИМТ, процент жировой массы и артериальное давление были стабильными. При опросе этих женщин выяснилось, что, по их мнению, прием препарата повлиял на их пищевое поведение, усиливая чувство голода и тягу к высококалорийной пище. Показатели обмена углеводов также не ухудшались за одним исключением: индекс НОМА в группе полных женщин, получавших этинилэстрадиол/левоноргестрел, достоверно увеличился, лишь слегка выходя за рамки нормативных значений.

В той же группе увеличилась концентрация в сыворотке крови общего холестерина. Концентрация холестерина ЛПВП оставалась стабильной во всех группах, тогда как концентрация холестерина ЛПНП статистически значимо повысилась как у полных, так и у худых женщин, принимавших этинилэстрадиол/левоноргестрел, но имела лишь тенденцию к повышению у женщин с ожирением, принимавших этинилэстрадиол/дроспиренон [11].

Установлено, что у пациенток без ожирения уровень гомоцистеина в крови не повышался, тогда как у пациенток с ожирением — увеличился статистически значимо.

Можно думать о том, что при начальной степени ожирения прием комбинированных оральных контрацептивов способствует неблагоприятному патоморфозу метаболического синдрома, который почти не прослеживается по базовым критериям метаболического синдрома (только липидограмма оказалась измененной). В то же время, можно говорить о развитии тромбофилического состояния и эндотелиальной дисфункции, согласно таким критериям, как концентрация D-димера, гомоцистеина и С-реактивного белка в крови, изменения которых имели отрицательную динамику. Эти эффекты, до некоторой степени зависят от гестагенного компонента препарата [11].

В исследовании Е. П. Ганчар, было показано, что конъюгированные эстрогены, 17-эстрадиол и эстрадиола валерат приводят к снижению общего ХС, уменьшению ЛПНП, повышению уровня ЛПВП. Гестагены, обладающие андрогенными (левоноргестрел, медроксипрогестерона ацетат) и, особенно с глюкокортикоидными (прогестерон, медроксипрогестерона ацетат) свойствами, неблагоприятно влияют на углеводный обмен [9].

Согласно данным литературы, эстрогены оральных контрацептивов оказывают положительное воздействие на жировой обмен за счет повышения концентрации в крови ЛПВП и уменьшения ЛПНП. Доказано, что прогестины, имеющие высокую андрогенную активность (левоноргестрел), способствуют повышению уровня ЛПНП и уменьшению продукции ЛПВП. Прогестины 3-го поколения, включающие в себя гестоден, норгестимат, дезогестрел способствуют увеличению уровня ЛПВП и уменьшению ЛПНП в крови. Таким образом, применение контрацептивов, содержащих прогестины с высокой андрогенной активностью, приводит к нивелированию положительного эффекта эстрогенов в отношении показателей липидного спектра крови. Необходимо отметить, что прием любых КОК способствует увеличению уровня триглицеридов, однако в качестве фактора риска данная ситуация рассматривается только у пациенток с исходной гипертриглицеридемией и метаболическим синдромом [1].

Влияние оральных контрацептивов на обмен веществ, является результатом сложного взаимодействия компонентов препарата с метаболическими системами женского организма. Повышение аппетита является основной причиной прибавки веса у женщин, принимающих оральные контрацептивы. КОК усиливают инсулинорезистентность и могут вызвать нарушение толерантности к углеводам, как у здоровых, так и у больных диабетом пациентов. Уровень глюкозы нормализуется после прекращения приема контрацептивных препаратов, однако около 3% женщин при приеме ОК имеют гипергликемию, которая является обратимой. У пациенток, которые не страдают сахарным диабетом, даже длительное

применение ОК не приводит к развитию клинического диабета. Женщины же с установленной ранее измененной толерантностью к глюкозе должны входить в группу риска и находиться под наблюдением врача, учитывая высокую вероятность развития клинического диабета [37].

Открытое рандомизированное исследование, проведенное в 2003 году, сравнивавшее влияния низкодозированного орального контрацептива, содержащего 30г этинилэстрадиола и 3мг дроспиренона (Ярина ®Yasmin ®) с препаратом, содержащим 30г этинилэстрадиола и 150г дезогестрела (EEDSG Marvelon TM) на липидный профиль. Основными изучаемыми показателями стали ЛПВП (HDL и HDL2) и ЛПНП. Эти и дополнительные фракции липидов были оценены до исследования и через 3,6, 12 циклов лечения, суммарно у 50 пациенток. Результаты исследования являлось незначительное увеличение ЛПВП по сравнению с исходным уровнем, которое было зарегистрировано в обеих группах пациенток, принимавших, как препарат с 3мг дроспиренона (группа ДРСП) и с 150мг дезогестрела (группа ДЗГ), при этом уровень ЛПВП2 существенно не изменился. Значения ЛПНП увеличились в группе ДЗГ, в то время как в группе ДРСП значения были стабильными. Увеличения среднего уровня триглицеридов в исследуемых группах отмечено незначительное, результаты остались в пределах референсных значений. Следует заметить, что антиадрогенный эффект препарата Ярина (YasminTM) способствует стабилизации уровня ЛПНП. В результате соотношение ЛПВП:ЛПНП увеличивается, что является прогностически благоприятным в отношении сердечно-сосудистого риска. (В данном случае речь идет о преимуществе препаратов нового поколения, содержащих дроспиренон, по сравнению с препаратами, содержащими дезогестрел, в отношении липидного профиля) [87].

Женщины с лишним весом имеют исходно повышенный риск развития тромбоза, который может значительно увеличиться на фоне приема КОК, однако существует мнение, что вероятность зачатия у таких женщин несколько выше, чем у женщин с нормальным ИМТ, чем и обусловлен прием

КОК, у данной группы пациенток. В целом же, гормональные контрацептивы, не оказывают отрицательного воздействия на массу тела и имеют ряд преимуществ, кроме контрацепции, а именно, регуляция менструального цикла, значительное уменьшение риска рака эндометрия и яичников. Вопрос же влияния, инсулинорезистентности и ожирения на фармакокинетику препаратов недостаточно изучен, и требует дальнейших исследований. Считается, что стероидные гормоны накапливаются в жировой ткани, в связи с чем снижается их уровень в крови, что в свою очередь увеличивает риск наступления нежелательной беременности [158].

В статье «Hormonal Contraception in Women with Diabetes Mellitus Special Considerations» Jill Shawe and Ross Lawrenson утверждают, что существует мало доказательств того, что любые изменения в гликемическом профиле, вызванные комбинированными оральными контрацептивами, имеют клиническое значение [153].

Исследование Wynn V. and et., проведенное с участием 2205 женщин (1628 из которых использовали комбинированные контрацептивы эстроген / прогестин, а 577 – нет). Женщины, принимавшие ОК были разделены на 6 групп в зависимости от концентрации эстрогена и прогестагена. Все женщины были моложе 45 лет, масса тела не превышала 150% от идеальной массы тела, и никто из них не имел признаков эндокринных и метаболических нарушений. Наибольшие изменения толерантности к глюкозе вызывали ОК с высоким уровнем содержания эстрогена (75мкг и более), связанные с нарушением секреции инсулина, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. Снижение дозы эстрогена до 50 мкг без изменения содержания прогестагена в крови привело к менее выраженным нарушениям толерантности к глюкозе, увеличению секреции инсулина, менее выраженной гипертриглицеридемии и отсутствию изменений в уровне сывороточного холестерина. Снижение содержания эстрогена с 50 до 30 мкг снижало непереносимость глюкозы и гипертриглицеридемию. Результаты исследования, показали, что для уменьшения диабетогенного и

гипертриглицеридемического эффектов, необходимо уменьшение содержания эстрогена следует уменьшить настолько, насколько это возможно. Все препараты, используемые в данном исследовании, имели нежелательные метаболические эффекты, и, следовательно, необходима дальнейшая модификация состава КОК [179].

Изучение связи между использованием гормональных контрацептивов и риском развития гестационного сахарного диабета, было проанализировано в исследовании случай-контроль (случай n – 356; контроль – 368). Информация о приеме ОК была получена ретроспективно из медицинских карт обследуемых за 5 лет до беременности. В данном исследовании, все женщины были обследованы на предмет гестационного сахарного диабета в сроках 24-28 недель беременности. Препараты изучались на предмет андрогенной активности. Полученные данные, свидетельствуют о том, что есть небольшое влияние андрогенного компонента на увеличение риска развития гестационного сахарного диабета [98].

В рандомизированном исследовании, оценивающим влияние конъюгированного конского эстрогена (CEO) в комбинации с медроксипрогестероном и отдельно, влияние на развитие сахарного диабета 2 типа, приняло участие 10739 женщин. Исследование проводилось в течение 7 лет. Все испытуемые находились в постменопаузе, возраст которых ранжировался от 50-79 лет, а так же всем ранее выполнена гистерэктомия. Факт наличия диагноза устанавливался на основании самоотчета о лечении инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами. На основании результатов можно утверждать, что постменопаузальная терапия только эстрогенами несколько снижает риск заболеваемости сахарным диабетом 2 типа. Эффект у эстрогенов в комбинации с прогестином несколько ниже, однако данные препараты не могут использоваться с целью первичной профилактики, так как имеют известные побочные эффекты. Также, следует понимать, что чистые эстрогены могут быть использованы только у женщин, которым ранее была проведена гистерэктомия [52].

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, оценивающее влияние гормональной терапии в постменопаузе на уровень глюкозы натощак и развитие сахарного диабета 2 типа, проведенное D. Herrington и соавт., исследовало 2763 женщины в постменопаузе с ишемической болезнью сердца, которые наблюдались в течение 4,1 года. В начале исследования у 734 женщин был диабет, у 218 женщин зарегистрировано нарушение толерантности глюкозы натощак, и у 1811 женщин была нормогликемия. Пациентки, в количестве 2029 человек, без сахарного диабета были обследованы на предмет наличия, данного заболевания. Женщины были разделены на две группы, в первой пациентки получали 0,625 мг конъюгированного эстрогена плюс 2,5 мг ацетата медроксипрогестерона в день или плацебо. Уровень глюкозы натощак измеряли в начале исследования, в 1-й год и в конце испытания. Заболеваемость определялась по самоотчету о диабете или осложнениях заболевания, уровне глюкозы натощак 6,9 ммоль / л или выше (126 мг / дл) или при начале лечения препаратами для лечения диабета. Зарегистрировано, увеличение уровня глюкозы натощак среди пациенток, получавших плацебо, но не изменился среди женщин, получающих гормональные препараты. Частота возникновения сахарного диабета составила 6,2% в группе гормональной терапии и 9,5% в группе плацебо (относительный риск 0,65 [95% ДИ, 0,48–0,89]; $P = 0,006$). Соответствующих изменений в таких показателях как вес или окружность талии, зафиксировано не было. У женщин с ишемической болезнью сердца гормональная терапия уменьшила заболеваемость диабетом на 35%. Это наблюдение дает важную информацию о метаболических эффектах гормонов в постменопаузе, но этого недостаточно, чтобы рекомендовать использование гормонов для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [111].

Еще одно крупное исследование, было посвящено, оценке влияния применения трансдермального 17- β -эстрадиола в постменопаузе на риск развития сахарного диабета 2 типа в популяции здоровых женщин, не

страдающих ожирением. В период с января 1998 г. по декабрь 2002 г. в исследовании приняли участие 673 здоровые женщины в постменопаузе (средний возраст 54 ± 5 лет), не страдающие ожирением. 144 пациентки, что составило 21,4%, использовали трансдермальный 17- β -эстрадиол, а 529 (78,6%) никогда не принимали гормоны в постменопаузе. Диабет 2 типа развился у 60 пациенток в течение периода наблюдения, что эквивалентно 22 случаям на 1000 женщин-лет. В группе испытуемых, где не использовался трансдермальный гормон-содержащий пластырь, диабет развился у 10% (54 из 529 женщин; эквивалент 26,5 случаев / 1000 женщин-лет), тогда как в группе, использующих данную систему, диабет развился у 4,16% (6 из 144 женщин; эквивалент 12,1 случаев / 1000 женщин-лет). Результаты отражают значительное снижение заболеваемости сахарным диабетом 2 типа среди женщин без ожирения в постменопаузе, которые активно использовали гормон-содержащую трансдермальную систему. На основании, полученных результатов, можно сделать вывод о том, что у части женщин, возникающий дефицит эстрогенов в постменопаузе, может способствовать развитию сахарного диабета 2 типа [146].

Так, исследование А. Сagnассі показало, что прием оральных контрацептивов снижает чувствительность к инсулину. В исследование принимали участие женщины с СПКЯ, принимающие в течение 6 месяцев комбинацию 40 мкг этинилэстрадиола и 25 мкг дезогестрела в течение первых 7 дней и 30/125 в течение последующих 14 дней или 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата. Результаты исследования показали, что прием второго препарата улучшил чувствительность к инсулину, в то время, как первая комбинация оказала противоположный эффект. Выше описанные различия, возможно, обусловлены разными молекулами прогестина, однако, также возможно влияние более высокой дозы этинилэстрадиола в первой комбинации [54].

Прибавка в весе обычно считается побочным эффектом гормональной контрацепции и может привести к прекращению метода или нежеланию

начинать лечение. Целью данного исследования было изучение изменения веса у подростков в возрасте 15-19 лет, которые были новыми пользователями депо-медроксипрогестерона ацетата (DMPA), норэтистерона энантана (NET-EN), комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и тех, кто не пользовался гормональной контрацепцией. Участники наблюдались в течение 4-5 лет. Основные показатели, такие как рост, вес и использование противозачаточных средств регистрировались при каждом посещении. Девушки, использующие DMPA или NET-EN на протяжении всего исследования, набирали в среднем 6,2 кг, по сравнению со средним увеличением на 2,3 кг в группе КОК, 2,8 кг у лиц, не принимающих препараты. 2,8 кг набрали пациентки, которые самостоятельно прекратили прием любого из препаратов. Различий в наборе веса не отмечено, среди пациенток, как с изначально избыточным весом, так и без такового. Существует ряд доказательств, что пациентки, использующие инъекционные контрацептивные препараты, набирали больший вес, чем пациентки, принимающие КОК, самостоятельно закончившие прием или не пользующиеся контрацепцией вообще [48].

1.3.6. Генетические предикторы метаболического синдрома.

Метаболический синдром, как нозология, является неоднородным синдром, что вытекает из генетических особенностей. Ряд научных публикаций подтверждают участие генетических факторов в развитии МС. Определено более пятидесяти генов кандидатов в гены ожирения, кроме того выявлена полигенность и предрасположенность к развитию СД 2 типа. [112].

Выявлено несколько геномных участков, связанных с развитием СД типа 2 и локализованных в 10 хромосоме, протестирован полиморфизм PPARG и KCNJ11. Исследование одноцепочечных нуклеотидных последовательностей установлены данные полиморфизмы (PPARG, KCNJ11, TCF7L2, FTO, CDKAL1, CDKN2A/CDKN2B, IGF2BP2, HHEX/KIF11/DE, SLC30A8, GCKR, TCF, WFS1, JAZF1, CDC123/CAMK1D, TSPAN8/LGR5,

THADA, ADAMTS9 и NOTCH2), которые связаны с развитием СД типа 2. Секвестрирование локуса позволило обнаружить ген, который чаще всего связан с развитием СД тип 2 — TCFL22. Данные полиморфизмы Frayling выделяет, и в качестве причинных генных вариантов и как маркерные [38].

С позиции синтропии, неслучайным является тот факт, что одни и те же гены исследуются при чрезвычайно широком круге патологических состояний. Феномен плейотропии генов может лежать в основе сочетанности патологий. Представлены данные ассоциации гена ACE с целым рядом сердечно-сосудистой патологии, ожирением и осложнениями сахарного диабета, в виду его ключевой роли регуляции системы ренин-ангиотензин. [28].

Одним из таких генов является ген ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), для которого продемонстрирована связь полиморфизма с развитием МС среди пациентов, считающих себя практически здоровыми [167].

Ген ACE используется для прогнозирования хронической почечной недостаточности при гломерулонефрите (IgA-нефропатия), при диабетической нефропатии и ассоциирован с выносливостью организма при продолжительных физических нагрузках [142]. Также является маркером, связанным с выявлением генетической предрасположенности к инфаркту миокарда, ишемической болезни сердца, ишемическому инсульту, болезни Альцгеймера.

Согласно международной классификации, OMIM+106180, локализация данного гена на хромосоме — 17q23.3 . Основной функцией гена является кодирование белка ангиотензин превращающий фермент (АПФ). Циркулируя во внеклеточном пространстве фермент карбоксипептидаза, играющий важную роль в регуляции кровяного давления и баланса электролитов, катализирует расщепление неактивного ангиотензина-I до активного ангиотензина-II [50].

Регуляция артериального давления у человека осуществляется путем

работы ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

Работа РАС тесно связана с электролитами, они поддерживают гомеостаз, что необходимо для регуляции сердечной функции, баланса жидкости и многих других процессов. Один из компонентов РАС-системы – гормон ангиотензин II, который вызывает сужение сосудов, повышение артериального давления и является основным регулятором синтеза альдостерона, образующегося в клубочковой зоне коры надпочечников, единственного поступающего в кровь минералокортикоида человека. Конечным результатом такого действия является увеличение объёма циркулирующей крови и повышение системного артериального давления.

Превращение неактивного ангиотензина-I в активный октапептид ангиотензин-II контролирует ангиотензин превращающий фермент (АПФ) – циркулирующий во внеклеточном пространстве белок (карбоксипептидаза). Вторая важная функция АПФ – деактивация брадикинина.

Кроме регуляции кровяного давления, АПФ участвует в различных процессах, происходящих в организме. Его синтезируют клетки многих тканей, такие как почечные эпителиальные клетки, васкулярные эндотелиальные клетки, тестикулярные клетки Лейдига.

В норме у разных людей уровень АПФ в плазме крови может различаться в 5 раз. У отдельно взятого человека уровень АПФ достаточно стабилен.

В 16-м интроне гена *ACE* выявлен инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм, заключающийся во вставке (инсерции, I) или потере (делеции, D) Alu-повтора, размером в 289 пар нуклеотидов. Делеция Alu-повтора приводит к повышению экспрессии гена *ACE* [161].

Полиморфизм I/D гена АПФ стал известен научному сообществу в 1990. Проявляется в виде присутствия (инсерции, I) и отсутствия (делеции, D) в 16 интроне элемента Alu размером 287 пары нуклеотидов [143]. Ангиотензин-превращающий фермент переводит неактивный ангиотензин-I в сосудосуживающий ангиотензин-II и инактивирует

брадикинин до неактивных метаболитов. В соответствии с этим различают гомозиготный генотип по инсерции-II, гомозиготы по делеции DD и гетерозиготный генотип ID. Dijk M.A. и соавт. в своей работе показали, что уровень АПФ у носителей генотипа DD на 60% выше, чем у лиц с генотипом II [73]. При исследовании российского населения Моисеев В.С. и соавт. выявили преобладание генотипа ID у больных с АГ [23]. Генотип DD достоверно нарастал только у больных с гипертрофией левого желудочка. Кроме того, распространенность аллеля D в российской популяции выше, чем в европейской.

Наличие аллеля D гена ACE является фактором риска артериальной гипертензии в связи с выявленным повышением у гомозигот DD уровня АПФ в 2 раза, чем у гомозигот II [47]. Похожие данные получены Rigat B. и соавт [142]. При выборке 80 человек без артериальной гипертензии с генотипами II, ID, DD изучались уровни АПФ. Некоторые исследователи, в частности, Glavnik N. и соавт., отрицает вклад генотипа ID в формирование АГ [90]. Носительство генотипа II считается благоприятным при развитии АГ, поскольку поражение органов-мишеней у таких людей происходит с меньшей частотой (N=58) [34]. А аллель D может быть предиктором ранней манифестации АГ [116].

Более высокий уровень АД, показан для гомозигот DD по гену ACE. У таких больных АГ чаще имеет кризовое течение [162]. Исследования гена ACE среди жителей Бангладеш показали более высокие САД и ДАД, причем более высокие цифры были выявлены у мужчин носителей генотипа DD, а самые низкие у носителей генотипа II [130]. У лиц с генотипом DD выявлена ассоциация между высоким индексом массы миокарда левого желудочка и вариабельностью ночного АД по данным суточного мониторирования АД.

Большой регресс ГЛЖ у больных был отмечен при назначении АРА II за счет подавления альтернативного образования ангиотензина-II [Бабак О.Я. и соавт. [2]. Papp F. связывает развитие заболеваний почек с генотипом

DD [133], а Celik O. и соавт. рассматривают аллель D гена ACE как предиктор развития почечной ангиопатии у больных с АГ [57]. Исследование генетических маркеров у детей с дилатационной кардиомиопатией выявило менее выраженное морфофункциональное течение и более выраженный ответ на лечение при наличии генотипа II, чем у больных с генотипом DD [6].

Синицын П.А. и соавт. провели генетическое обследование детей (n=194) с ожирением и сравнили данные с детьми с нормальным ИМТ. При генотипировании на I/D полиморфизм гена ACE, отвечающего за активность синтеза ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), отмечено достоверное нарастание ($p < 0,05$) частоты генотипа I/D и параллельное снижение генотипа I/I ($p < 0,05$) по мере увеличения степени ожирения. Кроме того, было установлено, что 57,0 % обладателей неблагоприятного по развитию АГ аллеля D, как в гомо-, так и в гетерозиготном состоянии, имели повышенное АД [31]. Staessen J.A. связывает наличие аллеля D с дислипидемиями [160].

В другом исследовании, была показана вероятность развития кашля при приеме ингибиторов АПФ на примере цилазиприла, обусловленная полиморфизмом гена ACE. Так, при наличии в генотипе полиморфного аллеля D снижается частота возникновения побочного эффекта, что связывали с изучающимся в этом же исследовании уровнем тканевого брадикинина [163]. А применение диуретиков в терапии АГ вызывало максимальное снижение АД у больных с генотипом II, у которых в сравнении с гомозиготами DD наибольший ответ на гипотензивную терапию [34].

Таким образом, нет однозначных данных о механизмах влияния полиморфизма I/D гена ACE на течение АГ, в том числе на цифры АД. Некоторые авторы подтверждают связь полиморфного аллеля D с МС, другие же такую гипотезу опровергают. Возможными генотипами гена ACE являются : I/I; I/D; D/D. Данный маркер ассоциирован со следующими заболеваниями: болезнь Альцгеймера, ишемическая болезнь

сердца, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, остеопороз, хроническая почечная недостаточность, возрастная макулярная дегенерация, атеросклероз [152].

Так как, колебания уровня АПФ между людьми вызваны полиморфизмом гена *ACE*. В 16-м интроне гена выявлен инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм, заключающийся во вставке (инсерции, I) или потере (делеции, D) *Alu*-повтора, размером в 289 пар нуклеотидов. Делеция *Alu*-повтора приводит к повышению экспрессии гена *ACE* и увеличению концентрации АПФ в крови, лимфе и тканях. Это и является фактором, повышающим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка, ишемической болезни сердца), болезни почек, атеросклероза, болезни Альцгеймера.

У лиц, гомозиготных по аллелю D (генотип D/D), уровень АПФ повышен в 2 раза по сравнению с I/I генотипом. Ассоциация D/D-генотипа с гипертрофией левого желудочка более выражена у мужчин, чем у женщин. Таким образом, инсерционно-делеционный полиморфизм может выступать как маркер риска развития гипертрофии левого желудочка у мужчин среднего возраста.

Выявлена ассоциация полиморфизма с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) – основной причиной потери зрения в пожилом возрасте. Генотип I/I встречается в 4,5 раза чаще у здоровых людей, чем у пациентов, страдающих ВМД, и, по-видимому, защищает от ВМД [94].

Ассоциации полиморфизма *ACE* с уровнем систолического и диастолического кровяного давления не выявлено, кроме случаев злокачественной формы гипертонической болезни (быстро прогрессирующая и тяжело протекающая, со значительным повреждением сосудов почек и сетчатки), при которой генотип D/D встречается чаще.

Также D-аллель связан с риском развития нефропатии у больных сахарным диабетом.

Известно, что аллель I ассоциирована с повышенной устойчивостью организма к физическим нагрузкам. Низкая минеральная плотность костной

ткани и мышечная слабость являются основными факторами риска переломов костей у женщин в постменопаузе [178]. Выявлено, что наличие в генотипе женщины аллеля I положительно влияет на эффективность тренировки мышц (у пациенток с генотипом I/I она оказалась в 2 раза выше, чем у женщин с генотипом D/D) в ответ на физические нагрузки на фоне гормональной терапии.

Исследования также показывают, что у высококлассных спортсменов-стайеров увеличена частота аллеля I, ассоциированная с выносливостью.

Прогностическая оценка генотипа:

- I/I – нормальный уровень АФП в крови
- I/D – повышенный уровень АФП в крови
- D/D – значительно повышенный уровень АФП в крови

Для данного маркера не существует понятия «норма» и «патология», т. к. исследуется полиморфизм гена.

Другим генетическим маркером является ген ITGB3:

Интегрин бета-3 (бета субъединица рецептора фибриногена тромбоцитов) (ITGB3). Ген ITGB3 локализуется на хромосоме 17q21.32, согласно классификации OMIM+173470.

Ген ITGB3 известен, как тромбоцитарный гликопротеин IIIa (platelet glycoprotein GPIIIa), кодирует белок интегрин бета-3 (ITGB3), являющийся мембранным гликопротеином. На мембране тромбоцитов GPIIIa образует комплекс с GPIIb (альфа-субъединица, кодирующаяся геном ITGA2B), представляющий собой тромбоцитарный рецептор фибриногена [120].

Изменение свойств рецептора фибриногена и изменением агрегации тромбоцитов, основная характеристика данного маркера [175]. Система гемостаза представляет собой совокупность биохимических процессов, обеспечивающих жидкое состояние крови, поддержание её нормальных реологических свойств (вязкости), предупреждение и остановку кровотечений. В нее входят факторы свёртывающей, фибринолитической и

естественной противосвертывающей систем крови. Смещение этого равновесия вследствие внутренних или внешних факторов может повышать риск кровотечений и тромбообразования. В норме процессы в ней уравновешены, что обеспечивает жидкое состояние крови.

Локализация гена ITGB3 на длинном плече 7 хромосомы. Геном ITGB3 кодируется белок гликопротеин GPIIb/IIIa, который является тромбоцитарным рецептором фибриногена. Данная группа белков-интегринов является гетеродимерными мембранными клеточными рецепторами, с помощью которых передаются межклеточные сигналы.

Мутация приводит к замене аминокислоты лейцин на пролин в 59 положении и представлен в основном в двух аллельных вариантах: PLA1 и PLA2. Частота аллеля PLA2 в европейской популяции составляет примерно 14% [25]. В соответствии с этим, при возникновении мутаций в структуре гена ITGB3 происходит изменение в работе рецептора фибриногена и агрегация тромбоцитов. Ассоциация гена ITGB3 не рассматривается с АГ, однако активно изучается с развитием ишемической болезни сердца.

Проведен анализ изменения частоты генотипов и мутантных аллелей генов ACE, и ITGB3 у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом (n=15) по сравнению с популяционными данными и соответствующими показателями у пациентов с изолированной гипертензией (n=15). Подтверждено повышение частоты генотипа ID по гену ACE в обеих группах (предиктор артериальной гипертензии) [16]. В исследовании Мяндиной Г.И. с соавторами (n=92) показана связь аллеля С с развитием осложнений при сочетанном течении ИБС и АГ, а также необходимость назначения для достижения целевых значений АД большего объема терапии за счет применения многокомпонентного лечения и увеличения доз этих препаратов, более длительного лечения. В этом же исследовании (n=92) показано прогностическое значение гена ITGB3 в развитии нарушений липидов. Частота аллеля С нарастала у больных с

дислипидемиями.

В работе Муслимовой Э.Ф. отражена достоверная ассоциация аллеля С с более высоким уровнем общего холестерина (n=138) [24]. В исследовании Weiss L.A. и соавт. при анализе связи полиморфизмов гена *ITGB3* с показателями липидного обмена обнаружена их ассоциация с уровнем липопротеина (а) именно у женщин, но не у мужчин. Считается, что повышенный уровень холестерина в сочетании с низким порогом активации тромбоцитов является значимым фактором риска развития атеротромбоза. Следовательно, женщины, являющиеся носительницами аллеля С гена *ITGB3*, могут входить в группу риска развития сердечно-сосудистой патологии [176].

Анализ полиморфизма гена *ITGB3* в позиции T1565C у 9 233 случайно выбранных человек, из которых 267 наблюдались в течение 25 лет у врача после перелома шейки бедра, показал, что лица, несущие генотип С/С, имели в 2 раза выше риск перелома бедра по сравнению с генотипом Т/Т. При этом риск был особенно повышен у женщин в постменопаузе, у которых отношение рисков составило 2,6 после поправки на возраст наступления менопаузы и применение менопаузальной гормональной терапии [168].

Таким образом, активация тромбоцитов может быть спровоцирована действием компонентов МС. Одной из составляющих МС является дислипидемия, которая может активировать адгезию и агрегацию тромбоцитов, что, в свою очередь, может вызвать возникновение сердечно-сосудистых осложнений. С учетом понимания патогенеза МС целесообразно рассмотреть возможность течения АГ в рамках МС при наличии изменений в структуре гена *ITGB3*.

При повреждении стенки сосуда активируется процесс свертывания крови. Тромбоциты агрегируют (слипаются) и закрывают поврежденный участок на самом начальном этапе тромбообразования. Агрегация происходит благодаря присутствию на поверхности тромбоцитов

интегриновых рецепторов, представляющих собой трансмембранные гетеродимерные комплексы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие различные межклеточные сигналы. Известно, что при выявлении полиморфизма в данном гене существует риск генетической предрасположенности к следующим заболеваниям: тромбоцитопения у новорождённых, посттрансфузионная сыпь, инфаркт миокарда, тромбоэмболии, раннее прерывание беременности, аутизм. Он также может быть информативен при оценке эффективности терапии аспирином (его антиагрегантного свойства).

Участок ДНК гена ITGB3, полиморфизм Leu59Pro 176T>C тромбоцитарного рецептора фибриногена, вариант 59P (33P) ITGB3 обуславливают повышенную адгезию тромбоцитов и приводят к увеличению риска развития коронарных заболеваний. В результате такой замены меняются биохимические свойства белка GPIIb/IIIa, в котором аминокислота лейцин замещается на пролин в позиции 59 (Leu59Pro).

Частота встречаемости варианта 59P в европейских популяциях составляет 10-25%.

В ряде исследований было показано, что среди европейских и афро-американских близнецов - пациентов с коронарной болезнью сердца, имеется повышенная встречаемость варианта 59P в семьях с ранней коронарной болезнью. По сравнению с асимптоматическими близнецами, близнецы с инфарктом миокарда имели также другие кардиоваскулярные факторы риска в дополнение к варианту 59P. При исследовании групп пациентов с инфарктом миокарда и здоровых встречаемость варианта 59P была более чем в два раза выше в группе больных.

Увеличение риска инфаркта миокарда при наличии варианта 59P составило 2.8, а для пациентов моложе 60 лет среднестатистический риск увеличился более чем в 6 раз. В комбинации с вариантом 4G гена PAI1 риск инфаркта миокарда в финской популяции увеличивается в 4,5 раза, особенно у мужчин (OD=6.4, p=0.0005). Существует несколько генотипов данного гена:

T/T; T/C; C/C. Частота встречаемости аллеля С в европейской популяции составляет 13 %. Рецептор Пб/Ша играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Тромбоциты носителей аллеля С имеют повышенную склонность к агрегации, что может являться причиной увеличения риска тромбообразования, приводящего к сердечно-сосудистой патологии (инфаркту миокарда), тромбоэмболии и раннему прерыванию беременности вследствие тромботического поражения плаценты.

Проведено исследование установившее увеличение частоты аллеля С в группе пациентов, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 60 лет, в два раза по сравнению с контрольной группой.

Проведено исследование полиморфизма гена ITGB3 в группе здоровых мужчин, некурящих студентов-медиков в возрасте от 21 до 24 лет. Было обнаружено, что аллель С ассоциирована с повышенной выработкой тромбина и нарушением антитромботического действия аспирина на месте микрососудистых травм.

Полиморфизм ITGB3 также ассоциирован с синдромами иммунных разрушений тромбоцитов, особенно с неонатальной тромбоцитопенией и аллоиммунной посттрансфузионной пурпурой.

У пациентов с генотипом T/C и C/C эффективность применения в качестве антиагрегантов такого препарата, как аспирин, снижена [118].

Многочисленные исследования (включающие более 100.000 пациентов) показывают значительное уменьшение среднестатистической смертности, инфаркта и окклюзии артерий при применении аспирина. В некоторой степени полиморфизмы гена ITGB3 могут определять чувствительность конкретного пациента к терапии аспирином. Носители варианта 59P проявляют относительную нечувствительность к антитромботическому действию препарата.

Таким образом, выявив тот или иной полиморфизм в гене ITGB3, можно оценить вероятность тромбоэмболии, предрасположенности к инфаркту миокарда и провести соответствующие профилактические

мероприятия, также можно использовать результаты исследования для оценки эффективности терапии аспирином.

Ген АРОЕ — представляет собой аполипопротеин плазмы крови, который входит в состав хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности. Один из важнейших апобелков, участвующий независимо в обмене липидов в крови с одной стороны и в обмене холестерина. Обладает сильным анти-атеросклеротическим действием. Существует три основные изоформы белка — ароЕ2, ароЕ3 и ароЕ4. Изоформа ароЕ2 связана с развитием гиперлипопротеинемии III типа (накопление остатков липопротеинов). Изоформа ароЕ4 является важнейшим генетическим фактором риска болезни Альцгеймера. АроЕ обладает высоким сродством к холестерину. Он является лигандом для нескольких типов рецепторов, в том числе для ЛПНП-рецептора, чем определяется его ведущая роль в рецепторном захвате остатков хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности клетками печени и периферических тканей. Одна из изоформ (ароЕ2) отличается нарушением в связывании с ЛПНП-рецептором [120].

Ген АроЕ человека локализуется в 19 хромосоме и находится в кластере с другими аполипопротеинами АроС1и АроС2[135]. Ген состоит из 4 экзонов, 3 интронов, 3597 пар нуклеотидов, состоит из 229 аминокислот и участвует в обмене холестерина, обеспечивая связывание липопротеидов с рецепторами ЛПНП. Предполагают, что секретируемый астроцитами апопротеин Е захватывается нейронами (при участии белка, подобного рецептору ЛПНП) и влияет на их функцию. Аполипопротеин Е впервые был обнаружен в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) и обозначался как "белок, богатый аргинином" [78]. АпоЕ входит в состав различных классов ЛП плазмы крови человека и животных. Наиболее высокое содержание его отмечается в ЛПОНП - 13% от общего содержания белка. В классе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ароЕ выявлен только в крупных фракциях с плотностью 1,098-1,137 г/мл, обозначаемых как ЛПВП1 [166]. Три аллеля гена АРОЕ, находящегося в сегменте 19q13.2, ответственны за

образование соответствующих изоформ: E2, E3 и E4. Ген характеризуется полиморфизмом. Существуют 3 основных аллеля ApoE: нормальная ApoE-ε3, ApoE-ε2, не способная связываться с ЛПНП-рецептором и ApoE-ε4. Аллели отличаются друг от друга лишь точечной мутацией. Аллель ApoE-ε2 связан с гиперлиппротеинемией III типа и повышенным риском атеросклероза. Аллель ApoE-ε4 связан с повышенным уровнем холестерина в крови и задержкой в регенерации нейронов, что является главным генетическим риском болезни Альцгеймера.

Кроме того, он входит в состав ApoE и участвует в некоторых других процессах, таких как иммунорегуляция, нервная регенерация и активация некоторых липолитических ферментов (липазы печени, липазы липопротеинов и лецитин-холестерин ацилтрансферазы). Он необходим для доставки холестерина от глиальных клеток мозга до нейронов. Эффективность взаимодействия ApoE с рецепторами определяется уникальным строением белковой молекулы. Примером изменения взаимодействия мутантного ApoE с рецепторами на поверхности клеток печени может служить механизм нарушения липидного обмена из-за изменения структуры молекулы липопротеина. Установлено, что ЛПНП обладают более выраженным атерогенным (приводящим к атеросклерозу) эффектом у больных сахарным диабетом, чем у здоровых людей [133]. В условиях гипергликемии протеиновый компонент аполипопротеинов легче гликозилируется. Гликозилированные ЛПНП не распознаются специфическими рецепторами клеток печени, что приводит к нарушению их нормального метаболизма и накоплению в крови. Этот механизм показывает, что сахарный диабет является негативным фактором, сопутствующим всем заболеваниям, связанным с мутациями генов липидного обмена.

Американский ученый Donadi. S. в своей работе показал связь между развитием метаболического синдрома у выходцев из Южной Азии и полиморфизмом генов Apo A1, где конкретные генетические варианты гена

Аpo A1(G1, G3, G5) тесно связаны с метаболическим синдромом и низким содержанием ЛПВН [133].

Частота встречаемости варианта 28Pro < 1%, а варианта АpoЕ4 - 15-20% в европейских популяциях. Рядом авторов была проанализирована связь полиморфизма гена АpoЕ, обусловленного заменами нуклеотидов в экзоне 4, с инфарктом миокарда (ИМ) в выборке русских и татар, проживающих в республике Башкортостан. В контрольной группе русских отмечены возрастные различия в распределении частот генотипов: относительное повышение частоты генотипа Е2/3 среди лиц в возрасте 45 лет и старше. В выборке русских, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, понижены частоты генотипа Е3/Е3 (50.00% по сравнению с 75.47% среди здоровых лиц того же возраста) и аллеля Е3 (72.12% по сравнению с 85.85%), и повышена частота аллеля Е4 (22.12% относительно 10.38%). У русских, перенесших ИМ, осложненный кардиогенным шоком, достоверно повышена частота генотипа Е3/Е4 и понижены частоты генотипа Е3/Е3 и аллеля Е3 по сравнению с группой больных без данного осложнения. В выборке татар у больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, генотип Е4/Е4 встречался с частотой 14.29%, тогда как в выборке здоровых лиц того же возраста этот генотип не обнаружен. Таким образом, у русских и татар в возрасте до 45 лет полиморфизм гена АpoЕ связан с риском инфаркта миокарда.

Исследования, проведенные в Америке и в странах Западной Европы показали, что мутация Е4 в 3-5 раз чаще, чем у здоровых, встречаются у больных болезнью Альцгеймера (старческого слабоумия). Однако, в отличие от мутаций в гене пресенилина-1, мутация Е4 обнаруживается только у 5-10% больных и не во всех случаях приводит к возникновению болезни, а является лишь фактором риска у людей пожилого возраста. Механизм влияния мутации, возможно, следующий. АpoЕ необходим для доставки холестерина от производящих его глиальных клеток мозга (холестерин не может попасть из крови в мозг) до нейронов. Мутации АpoЕ нарушают этот процесс. Это также объясняет, почему при развитии этой болезни наблюдается разрушение

синапсов, то есть связей между нервными клетками, и уменьшается количества холестерина в мозгу.

Существует несколько полиморфных вариантов в гене ApoE, одним из редких полиморфных вариантов гена ApoE является с.526C>T. Он так же может обозначаться как Arg158Cys. При выявлении данного полиморфизма в гомозиготном состоянии T/T вариант белка является низкофункциональным. Во второй исследованной точке с.388T>C, если замен нет, формируется вариант "дикого" типа в гомозиготном состоянии, белок с нормальной функциональной активностью.

Согласно исследованию, проведенному Jurcovic и соавт в 2006 году, полиморфизм в ApoE гене обуславливает многие хронические сердечно-сосудистые и нервные заболевания. ApoEepsilon4 аллель ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, АГ, ишемическая болезнь сердца и т.д. В данном исследовании были рассмотрены 50 пациентов с терминальной стадией дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и застойной сердечной недостаточностью. Для оценки полиморфизма ApoE использовался новый подход быстрого скрининга гена ApoE- комбинации ПЦР и блоттинга (CC3 StripAssay). Отдельные генотипы были соотнесены с основными клиническими кардиологическими параметрами. Авторами было установлено, что частота этого аллеля у кавказского населения составила 14,7%. Результаты показали, что у пациентов с дилатационной кардиомиопатией частоты ApoE epsilon4 аллеля составляет 40%. Частота генотипа epsilon2 / 4 составила 58%, а epsilon3 / 4 составила 22%. Сравнение с контрольными группами четко показали, что частота аллеля epsilon4 увеличивается у пациентов с прогрессированием стадии дилатационной кардиомиопатии.

Существует взаимосвязь между инсулинорезистентностью и диаметром липопротеидов, которые в свою очередь определяют прогностические варианты развития сахарного диабета и заболеваний ССС. Таким образом, определение диаметра ЛПНП и ЛПОНП может являться прогностическим

признаком для выявления лиц с повышенным риском развития сахарного диабета II типа и сердечно-сосудистых заболеваний [81]. Описаны и другие атерогенные фенотипы. Например, полное отсутствие апопротеина Е приводит к накоплению ЛППП и остаточных компонентов хиломикронов и к развитию атеросклероза в молодом возрасте.

На проявления семейной гиперхолестеринемии влияют многие гены, например ген апопротеина В, ген апопротеина(а), ген липопротеидлипазы и ген апопротеина Е, а также внешние факторы, такие, как режим питания или курение. Риск развития заболевания зависит от ряда наследственных и внешних факторов.

В результате проведенного генетического исследования полиморфных маркеров E2/E3/E4 гена ApoE установлено, что среди детей (N=194) с ожирением характерные для МС дислипидемии (ГТГ, пониженный ХС ЛПВП и/или высокий холестерин липопротеидов низкой плотности) выявлены у большинства (85,7 %) носителей аллеля Т4 в гетерозиготном состоянии и практически у половины (45,1 %) детей с E2/E2 вариантом генотипа гена ApoE [31]. Результаты исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты генетического исследования полиморфных маркеров E2/E3/E4 гена ApoE.

APOE Аполипо протеин E	ApoE участвует в метаболизме липидов. Входит в состав хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности, обеспечивая их захват и удаление через взаимодействие со специфическим рецептором на поверхности клеток печени. Необходим для доставки холестерина от глиальных клеток мозга до нейронов. Выделяют три изоформы ApoE: E2, E3, E4, которые определяются аллельным полиморфизмом гена ApoE, обусловленным парной комбинацией аллелей E2, E3 или E4.	C112R T>C, R158C C>T (Оценка эффектов идёт по гаплотипам, основанным на сочетании аллелей двух этих полиморфизмов) E2 CT-10% E3 TT -72-85% E4 TC -8-14%
--	--	---

Продолжение таблицы 2.

<i>C112R</i> <i>T>C TT/</i> <i>R158C</i> <i>C>T CC</i> Фенотип E3/E3	Риск развития атеросклероза у не курящих не повышен по сравнению с популяционным. У курящих повышен в 2,25 раз
<i>C112R</i> <i>T>C CT/</i> <i>R158C</i> <i>C>T CC</i> Фенотип E3/E4	Повышена аффинность к апо Е-рецепторам. Катаболизм апо Е происходит быстрее. Повышен риск развития ИБС. Возможно снижение антиоксидантной клеточной активности. Высокая чувствительность к диетотерапии и контролю массы тела для нормализации уровня липидов. Характерны: низкий уровень аполипопротеина Е и высокий уровень холестерина, ЛПНП, аполипопротеина В, липопротеина А. Концентрация общего холестерина и b-липополипротеинов на 5 % выше популяционной. Повышен риск развития атеросклероза коронарных сосудов и болезни Альцгеймера
<i>C112R</i> <i>T>C</i> <i>CC/R158C</i> <i>C>T CC</i> Фенотип E4/E4	Высокая аффинность к апо Е-рецепторам. Катаболизм апо Е происходит быстрее. Характерны: низкий уровень аполипопротеина Е и высокий уровень холестерина, ЛПНП, аполипопротеина В, липопротеина А. Концентрация общего холестерина и b-липополипротеинов на 5 % выше популяционной. Повышен риск развития ИБС. Возможно снижение антиоксидантной клеточной активности. Высокая чувствительность к диетотерапии и контролю массы тела для нормализации уровня липидов. У курящих риск развития ИБС и инфаркта миокарда повышен в 3 раз. Повышенный риск болезни Альцгеймера у людей пожилого возраста.
<i>C112R</i> <i>T>C TT/</i> <i>R158C</i> <i>C>T CT</i> Фенотип E3/E2	Экспрессия гена АРОЕ снижена. Снижено связывание апо Е печенью. Нарушен транспорт экзогенного холестерина. Гиперхолестеринемия зависит от количества холестерина пищи. Даже на фоне нормальной диеты возможно повышение уровня холестерина, триглицеридов и ЛПОНП. Углеводы индуцируют или усугубляют гиперлипидемию. Снижен риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний относительно популяционного. Повышен риск семейной дис-β-липопротеинемии (III тип ГЛП), повышен уровень ТГ.

Продолжение таблицы 2.

<i>C112R</i> <i>T>C TT/</i> <i>R158C</i> <i>C>T CT</i> Фенотип E3/E2	Низкая чувствительность к диетотерапии и контролю массы тела для нормализации уровня липидов. Рекомендовано применение статинов. Концентрация холестерина и ароВ на 10 % ниже популяционной. Риск развития ИБС понижен на 20% У курящих риск развития ИБС повышен в 1,45 раз. У женщин (особенно в менопаузе) требуется коррекция уровней эстрогенов и гормонов щитовидной железы
<i>C112R</i> <i>T>C TC/</i> <i>R158C</i> <i>C>T CT</i> Фенотип E2/E4	Повышена аффинность к аро Е-рецепторам. Катаболизм аро Е происходит быстрее. Нарушен транспорт экзогенного холестерина. Возможно увеличение общего холестерина и b-липополипротеинов, снижение антиоксидантной клеточной активности. Повышена вероятность семейной дис-β-
<i>C112R</i> <i>T>C TC/</i> <i>R158C</i> <i>C>T CT</i> Фенотип E2/E4	липопротеинемии (III тип ГЛП). Хорошая чувствительность к диетотерапии и контролю массы тела для нормализации уровня липидов. Повышен риск развития ИБС. Повышенный риск болезни Альцгеймера у людей пожилого возраста. У женщин (особенно в менопаузе) требуется коррекция уровней эстрогенов и гормонов щитовидной железы Концентрация холестерина и ароВ на 5 % выше популяционной. Углеводы индуцируют или усугубляют гиперлипидемию. Характерны: низкий уровень аполипопротеина Е и высокий уровень холестерина, ЛПНП, аполипопротеина В, липопротеина А.
<i>C112R</i> <i>T>C TT/</i> <i>R158C</i> <i>C>T TT</i> Фенотип E2/E2	Неполная экспрессия гена АРОЕ. Снижено связывание аро Е печенью Снижен риск смертности от сердечно-сосудистых патологий. Повышен уровень ТГ. Концентрация холестерина и ароВ на 10 % ниже популяционной. После приема пищи увеличиваются липиды плазмы. Риск развития ИБС понижен на 20%. У курящих риск развития ИБС повышен в 1,45 раз. У женщин (особенно в менопаузе) требуется коррекция уровней эстрогенов и гормонов щитовидной железы Углеводы индуцируют или усугубляют гиперлипидемию. У 1-4% людей с данным генотипом развивается семейная дисбеталипопротеинемия (гиперлипидемия 3-го типа)

Кардиометаболический синдром состоит из нескольких взаимосвязанных черт, но его происхождение не полностью понято. Хромогранин А необходим для формирования катехоламинов, которые в последующем преобразуются в симпатохромаффин. В близнецовых исследованиях, обнаружено, что хромогранин А взаимосвязан с индексом массы тела (ИМТ), а также биохимическими детерминантами лептина. Хромогранин выявляется в клетках эндокринной, нейроэндокринной и нейронных тканях. Хотя этот белок уже давно известен как маркер нейроэндокринных опухолей, его роль в сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе гипертонической болезни (ГБ) лишь недавно была признана. Он действует как прогормон, что приводит к синтезу биологически активных пептидов, таких как вазостатин-І и катестатин, которые обладают несколькими сердечно-сосудистыми регуляторными функциями. Хромогранин чрезмерно экспрессирован, а катестатин уменьшается при артериальной гипертензии. Кроме того, генетические варианты в промоторе, катестатина, и 3'-нетранслируемые области гена человека хромогранина, могут изменять вегетативную деятельность и кровяное давление. В соответствии с этими выводами, целевое удаление этого гена вызывает выраженную артериальную гипертензию и гипертрофию желудочков у мышей. Трансгенные вживления человеческого гена хромогранина восстанавливают артериальное давление у этих мышей. Таким образом, накопленные данные показывают, что хромогранин - новый ген восприимчивости гипертонической болезни [149].

Согласно проведенным исследованиям, были получены следующие результаты, в рамках совместной (плейотропной) генетической детерминации, общий полиморфизм промотора (G-462A) хромогранина А предопределяет такие наследственные метаболические черты, как ИМТ и уровень лептин. Промоутерный вариант G-462A был связан не только с такими метаболическими чертами, но и с нарушениями в РААС. Полученные результаты свидетельствуют о новых связях между катехоламинергической

системой и риском метаболического синдрома , а также системной артериальной гипертензией [139].

В исследовании, проведенном в штате Алабама, был изучен следующий вопрос: связаны ли диаметры ЛПОН и ЛПНП с различиями генетическими вариантами липопротеинлипазы (LPL). Варианты гена: D9N (rs1801177) и S447X (rs328). Отметим, что липопротеинлипаза гидролизует триглицериды в ЛПОНП-ЛПНП. Это исследование впервые показало связь между липопротеинлипазой, диаметром ЛПОНП и инсулинорезистентностью [177].

На сегодняшний день, существуют доказательства генетической предрасположенности к ожирению. К 2007 году было представлено более 50 генов. К их числу относятся: ген липопротеинлипазы, ген карбоксипептидазы, ген рецептора меланоцитстимулирующего гормона и др. [112].

Кроме того, установлено, что ген PPAR участвует в экспрессии гена, отвечающего за синтез белка, транспортирующего жирные кислоты [99]. Известны и другие гены, которые рассматриваются в качестве предикторов инсулинорезистентности, а именно: ген инсулинового рецептора, многие известные мутации которого нарушают его функцию; гены белков семейства ИРС (ИРС-1 и ИРС-2), играющих ключевую роль в передаче инсулинового сигнала; гены PI-3-киназы, нарушения функции которых приводит к снижению чувствительности к инсулину; ген фактора некроза опухоли- α («ФНО- α »), полиморфизм которого обнаруживает связь с различным риском инсулинорезистентности, гены белков-транспортеров глюкозы.

Существуют убедительные доказательства связи MC и хромосомы 7Q, а именно следующими полиморфизмами D7S2212 и D7S821.

Кроме того, в институте генетики в Монреале, среди жителей Квебека были выделены несколько вариантов гена FTO, которые вносят свой вклад в развитие ожирения, инсулинорезистентности и повышение плазменного уровня лептина [74].

1.3.7. Метаболический синдром и менопауза

Согласно данным американских ученых, распространенность МС возрастает в постменопаузе. Результаты показывают, что МС и его компоненты, особенно ожирение, увеличивают интенсивность симптомов постменопаузы. Было обследовано 204 женщины в возрасте 40-65 лет, находящиеся в естественной постменопаузе. Наряду с рутинными антропометрическими измерениями и клинико-лабораторными обследованиями, пациенткам предлагалось заполнить несколько рейтинговых шкал, которые отражали их психоэмоциональное состояние (шкала тревоги и депрессии, социально-демографическая анкета). Критерии Американской кардиологической ассоциации были использованы для определения МС. Было установлено, что средний возраст выборки составил 56 лет. У 52,9% женщин диагностирован МС, у 37,3% гипергликемия, у 51,5% гипертония, у 58,3% ожирение, у 45,6% высокий уровень триглицеридов и у 56,4% низкий уровень ХС-ЛПВП. Наиболее распространенными симптомами постменопаузы, отмеченными женщинами являлись: мышечные и суставные проблемы (87,2%), физическое и психическое истощение (72%), депрессивное настроение (64,7%). Многофакторный линейный регрессионный анализ определил, что тревога была значима и положительно коррелировала со всеми компонентами постменопаузальной рейтинговой шкалы. Более высокие итоговые показатели шкалы положительно коррелировали с окружностью живота и высоким паритетом родов. Соматические показатели имели отрицательную корреляцию с уровнем образования женщин и положительную с употреблением психотропных препаратов. В свою очередь, психологические показатели шкалы положительно коррелировали с депрессивным настроением и окружностью живота. Таким образом, тяжесть симптомов постменопаузы коррелирует с абдоминальным ожирением, настроением и другими личностными аспектами [148].

Учеными США в 2014 году, было проведено исследование, в котором

приняли участие 699 женщин с нормальным весом и 1294 женщины с ожирением, находившиеся в менопаузе. Целью исследования являлось сравнение уровней лептина, адипонектина среди этих женщин. Были получены следующие результаты: 54,6% женщин с нормальным весом и 27,5% женщин с избыточным весом и ожирением были метаболически инертны. Среди женщин с нормальным весом и женщин, подверженных риску метаболического синдрома регистрировались более высокие показатели лептина и низкие показатели адипонектина, по сравнению с женщинами метаболически инертными. Таким образом, уровень адипонектина, зависит от ИМТ, поэтому скорее всего, играет роль в этиологии МС. На сегодняшний день, существует еще одна из теорий метаболического синдрома.

В 2013 году нашими соотечественниками, была опубликована статья, касательно нейротрофической теории, как одной из теории развития метаболического синдрома. Согласно этой теории, нейротрофины являются одними из ключевых факторов развития МС [59]. Хроническое воспаление и психоэмоциональное расстройство могут спровоцировать ряд нейроэндокринных взаимодействий, таких как, тканевое и плазменное увеличение провоспалительных цитокинов и нейротрофинов, дисбаланс нейротрансмиттеров, гормонов, активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, и как следствие резистентность к инсулину, атеросклероз. Так же описана роль двух нейротрофических факторов, фактора роста нейронов и мозгового нейротрофического фактора, которые могут участвовать в патогенезе развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза [103].

Возрастающая частота ожирения, и как следствие - метаболического синдрома, является интересной и изучаемой тематикой среди современных исследователей. Ассоциация со многими заболеваниями и возрастающая частота сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и их жизнеугрожающих состояний так же подчеркивает необходимость изучения

данной проблематики. Учитывая доказанность генетической предрасположенности к развитию МС, полученные результаты могут помочь приоткрыть завесу в понимании патогенеза развития данного состояния, облегчив задачу клинициста в лечении и профилактики «грозного» синдрома XXI века.

ГЛАВА 2

ОБЪЕКТ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1 Объект и дизайн исследования.

В исследование были включены **116 пациенток с гиперплазией эндометрия (ГЭ), миомой матки (ММ) и эндометриозом (ЭМ)**, обратившихся в Калужскую Областную Клиническую больницу с 2012 по 2014 год, которым были выполнены операции в объеме гистерэктомии с придатками и без придатков.

Объем выборки определяли по формулам оценки репрезентативности для количественных и качественных признаков при неодинаковом числе наблюдений в группах.

Критериями включения в исследование являлось:

- наличие у больной ГЭ, ММ или ЭМ
- оперативное лечение в объеме гистерэктомии с аднексэктомией или без таковой
- согласие женщины на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились:

- наличие у больной злокачественных заболеваний матки
- отказ женщины принимать участие в исследовании
- тяжелые нарушения иммунитета, включая ВИЧ
- тяжелые заболевания органов сердечно-сосудистой системы
- хронические заболевания в стадии декомпенсации
- тяжелые психические расстройства
- сахарный диабет

Базовым критерием для формирования групп являлся объем оперативного вмешательства в виде гистерэктомии с придатками или без таковых. Распределение пациенток по группам представлено на рисунке 1.

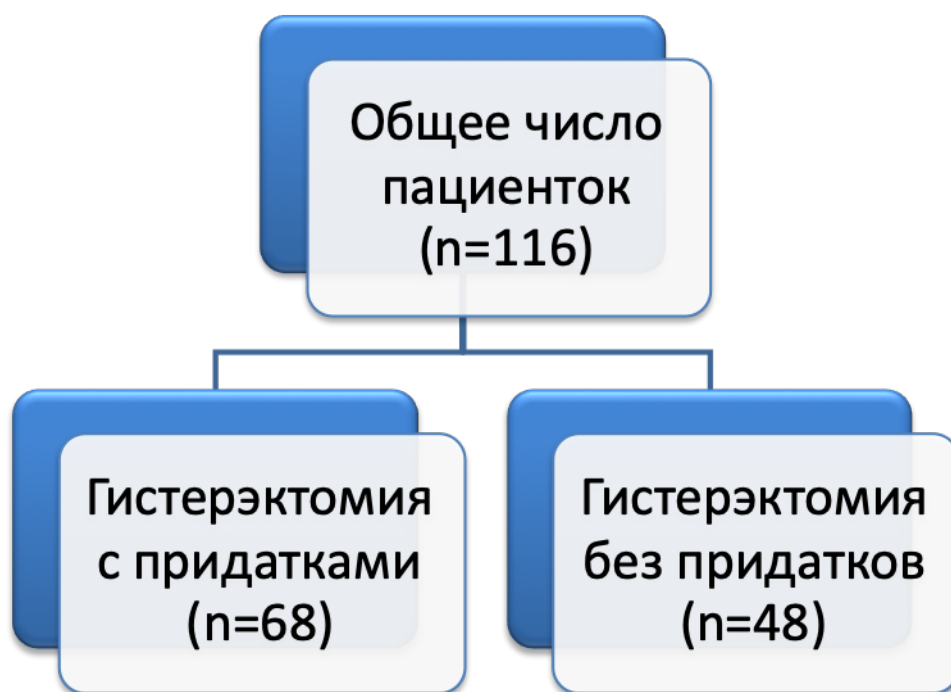


Рисунок 1 - Распределение пациенток по группам в зависимости от объема оперативного вмешательства.

Все методы исследования проводились с одобрения межвузовского комитета по этике от 26.06.11г. и подписанного информированного добровольного согласия пациентов.

2.2 Клинические, параклинические и инструментальные методы исследования

2.2.1 Клинические методы исследования

На каждую обследуемую пациентку заполнялась медицинская карта и шаблон карта (приложение 1), позволяющая фиксировать и анализировать жалобы на момент обращения, возраст, место жительства, данные семейного анамнеза, аллергологический и гемотрансфузионный анамнез, перенесенные ранее заболевания и оперативные вмешательства с их исходами, менструальный и репродуктивный анамнез, методы контрацепции, применяемые в течение жизни, особенности течения и предшествующую терапию гинекологических заболеваний, рост, массу тела, ИМТ, окружность талии и бедер, отношение ОТ/ОБ, данные клинико-лабораторного и

инструментального обследования, проводимое консервативное и оперативное лечение, данные морфологического исследования, а также оценку показателей в динамике через 3, 6, 12 месяцев.

При изучении семейного анамнеза особое внимание обращали на наличие заболеваний-маркеров МС (СД 2 типа, АГ, нарушения жирового обмена (НЖО), ССЗ и их осложнения — инсульты, инфаркты). Анализ родословной осуществлялся до III поколения.

Оценивали особенности психо-эмоционального состояния больных, как до оперативного вмешательства, так и в динамике через 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Выполнен анализ особенностей менструальной, половой и репродуктивной функции, методов контрацепции, а также применение гормональных препаратов с лечебной целью. Особенное внимание обращали на количество беременностей и их исходы. Проводилась оценка социального статуса, уровня образования, наличие вредных привычек, семейного положения, а также удаленности места проживания от областного центра с целью определения приверженности лечению.

При оценке настоящего состояния пациентки устанавливали тип телосложения (астеническое, нормостеническое, гиперстеническое).

Для точной диагностики характера нарушения жирового обмена подсчитывали ИМТ (индекс Кетле) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$.

Всем пациенткам проводилось измерение роста при помощи ростомера медицинского (РМ-1).

Измерение окружности талии и бедер производилось при помощи сантиметровой ленты "Junior" производство Rgum, Германия (размер 2x150 см), оценивали соотношение окружности талии (ОТ) к окружности бёдер (ОБ).

Всем пациенткам производили определение массы тела при помощи прибора «Диагностические весы-анализатор жировой массы Tanita BC-542».

Индекс массы тела менее 18,5 кг/м² свидетельствовал о дефиците

массы тела, от 18,5 до 24,9 кг/м² - о нормальной массе тела, 25 – 29,9 кг/м² – об избыточной массе тела, 30 кг/м² и более – о наличии ожирения.

Гинекологическое исследование включало осмотр наружных половых органов и влагалища, осмотр шейки матки в зеркалах, трансвагинальное бимануальное исследование, позволяющее определить размеры, форму, подвижность матки, состояние придатков матки, крестцово-маточных связок, параметриев, характер выделений из половых путей.

Помимо стандартного гинекологического исследования проводили пальпацию молочных желёз и доступных для пальпации региональных лимфатических узлов.

2.2.2 Клинико-лабораторные методы исследования

Всем пациенткам на базе Калужской Областной Клинической больницы выполнено клинико-лабораторное исследование, включающее клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (уровень глюкозы, белка, холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности ЛПВП, креатинина, билирубина, АСТ, АЛТ), глюкозо-толерантный тест, гемостазиограмму. Данные показатели определялись как до оперативного лечения, так и при динамическом наблюдении через 3, 6, 12 месяцев после оперативного вмешательства (табл.1)

Индекс НОМА (Homeostatic model assessment) рассчитывали по формуле: Индекс НОМА = инсулин натощак × глюкоза натощак / 22,5. Значение НОМА > 2,5 свидетельствует о инсулинорезистентности.

Индекс Caro рассчитывали как отношение глюкозы (ммоль/л) к инсулину (мкМЕ/мл). При значении индекса менее 0,33 состояние расценивали как гиперинсулинемию.

Так же пациенткам в динамике определяли уровень инсулина и С - пептида. Референсные значения для инсулина составили 11-15 мкМЕ/л, индивидуальные пределы от 6 до 27 мкМЕ/мл (или 22-123 пмоль/л).

Индивидуальные пределы колебаний для С-пептида составили 1,1 – 3,6 нг/мл (или 0.36 – 1,2 нмоль/л).

Учитывая необходимость госпитализации и стационарного лечения, дополнительно определяли такие показатели, как группа крови и резус-фактор, реакция Вассермана, ВИЧ и маркёры вирусных гепатитов. Также в плане предоперационной подготовки выполняли флюорографию и электрокардиографию. Все пациентки были проконсультированы терапевтом и анестезиологом, а так же узкими специалистами (кардиолог, пульмонолог, по показаниям).

С целью выяснения состояния слизистой влагалищной части шейки матки проводили забор соскобов из цервикального канала и с поверхности шейки матки с последующей окраской по Папаниколау с последующим цитологическим исследованием.

2.2.3 Инструментальные методы исследования

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, которое осуществлялось впервые при обращении в клинику или по месту жительства. Исследование выполнялось на аппаратах «Acuson 128XP/10» (США), относящегося к системам контактного сканирования и работающем в режиме реального времени, с трансвагинальным конвексным датчиком ЕС7 частотой 7МГц и трансабдоминальным датчиком С3 с частотой 3,5МГц, и «Toshiba-SSH-140А» с трансвагинальным конвексным датчиком с частотой 6,5МГц. При УЗИ оценивали размеры и расположение матки, структурные особенности миометрия, эндометрия, яичников, патологических образований, определяли М-эхо.

Все пациентки находились на стационарном лечении дважды. Первый раз госпитализация была обусловлена необходимостью выполнения гистероскопии и отдельного лечебно-диагностического выскабливания (РЛДВ) с последующим гистологическим исследованием полученного

материала. Гистероскопию выполняли под внутривенной анестезией с помощью жесткого 7мм гистероскопа фирмы «Karl Storz» (Германия) после предварительного расширения цервикального канала до 7,5мм. В качестве среды использовали 0,9% раствор хлорида натрия. Постоянство давления в полости матки создавалось и поддерживалось на уровне 100 мм рт.ст. с помощью Nomou Hysteromat фирмы «Karl Storz».

Гистероскопия позволяла оценить размеры, форму полости матки, наличие ее деформации, цвет, толщину, гомогенность эндометрия, наличие полипов эндометрия и эндоцервикса, внутриматочных синехий, устьев эндометриодных ходов.

Обязательный гистероскопический контроль по окончании операции обеспечивал тотальность произведенного РЛДВ.

Далее при необходимости пациенткам осуществлялось оперативное вмешательство. Вопрос об удалении придатков решался в зависимости от возраста женщины, а также их патологии, согласно результатам УЗИ.

Оперативное вмешательство выполнялось в объеме гистерэктомии с аднексэктомией или без аднексэктомии. Оперативным доступом являлись или лапароскопия или лапаротомия по Пфанненштилю. В единичных случаях выполнялась нижне-срединная лапаротомия, обусловленная большими размерами удаляемой матки. Выбор доступа был обусловлен техническими сложностями, а так же нецелесообразностью увеличения длительности операции и интубационного наркоза.

Гистерэктомия была выполнена согласно стандартной методике

Перед проведением оперативного вмешательства все пациентки осматривались врачом анестезиологом, эндокринологом, кардиологом, пульмонологом по показаниям.

Гистологические исследования препаратов выполнялись по следующей методике. Ткани или орган фиксировали 10% забуференным раствором формалина. Гистологическая проводка выполнялась в гистологическом вакуумном процессоре фирмы «Leica» в изопропиловых

спиртах. Резка препаратов осуществлялась роторными моторизованными микротомомы фирмы «Leica» Из каждого блока изготавливалось 5-6 срезов, толщиной 4 мкм. Окраска препаратов проведена в автостейнере фирма «Leica». Микроскопия осуществлялась «Leica DME» . Окраска проводилась по следующим методикам. Основная окраска – гематоксилин Майера-1% раствор эозина. Дополнительная окраска – Лан-Гезо.

Морфологическое исследование материала, полученного в результате оперативных вмешательств, проводили в отделении патологической анатомии КБУЗ « КОКБ».

Для определения морфологического типа ГЭ использовали классификацию ВОЗ (1994г.):

- ГЭ без атипии: простая / комплексная;
- ГЭ эндометрия с атипией: простая / комплексная.

Согласно классификации ВОЗ (2003г.) определяли морфологический тип лейомиомы.

Диагноз ЭМ выставлялся при обнаружении желёз эндометриального типа в миометрии на глубине более 2,5 мм.

Пациенткам в исследуемых группах проводилось исследование полиморфизма следующих генов : с.388Т>С и с.526 С>Т в гене APOE, с.2306-109-2306-108insA288 в гене ACE, с.176Т>С в гене IGBT3. Материалом для исследования полиморфизмов служили образцы ДНК, которые были получены методом фенольно-хлороформной экстракции из 10 мл цельной венозной крови. Анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNP) проводили методом минисеквенирования с последующим масс-спектрометрическим фракционированием олигонуклеотидных зондов при помощи MALDI-TOF масс-спектрометрии. Работа проводилась совместно с Центром молекулярной генетики под руководством Полякова А.В.

2.3 Методы лечения и профилактики

Пациенткам проведено оперативное лечение в объёме гистерэктомии с аднексэктомией (n=68) или без таковой (n=48). Объем оперативного лечения определялся индивидуально в зависимости от возраста, имеющихся доброкачественных гиперпластических заболеваний матки, наличия заболеваний яичников и шейки матки. Хирургический доступ (лапаротомия или лапароскопия) при выполнении гистерэктомии был обусловлен размерами матки, выраженностью спаечного процесса в брюшной полости, а также наличием противопоказаний к использованию положения Тренделенбурга.

Всем больным проводили стандартную предоперационную подготовку. При наличии железодефицитной анемии в предоперационном периоде проводилась коррекция дефицита железа препаратами трёхвалентного железа перорально.

Операции выполняли под комбинированной эндотрахеальной анестезией.

Проводимая терапия в послеоперационном периоде не включала в себя менопаузальную гормональную терапию. Также не использовали прочие гормональные препараты.

Контроль общего и психо-эмоционального состояния пациенток, а так же исследование биохимических показателей крови осуществляли через 3, 6, и 12 месяцев после операции.

Комплексное лечение больных включало коррекцию эндокринно-обменных нарушений (ЭОН) в послеоперационном периоде. Проводили коррекцию образа жизни (борьба с гиподинамией, гипокалорийная диета со сниженным содержанием жиров и рафинированных углеводов), выявление и санацию очагов хронической инфекции генитальной и экстрагенитальной локализации.

Непосредственно в процессе лечения больных использовали следующие препараты: препараты, направленные на улучшение утилизации

глюкозы тканями— метформин в суточной дозе 500 — 1000 мг; препараты, направленные на коррекцию железодефицитной анемии и латентного дефицита железа — железа (III) гидроксида полимальтозный комплекс, который препятствует проявлению прооксидантных свойств железа «Мальтофер» в суточной дозе 300 мг для перорального приёма.

С целью нормализации психо-эмоционального состояния был рекомендован к приему препараты «Ново-пассит»- комбинированный препарат, состоящий из комплекса экстрактов из лекарственных растений и гвайфенезина, «Афобазол»- фабомотизол (фабомотизола дигидрохлорид) – в дозировке 5 и 10 мг. Методики обследования и их кратность, примененные у пациенток, представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Методики обследования и их кратность в изучаемых группах пациенток.

Методика обследования	Количество обследованных пациенток		
	Группа 1 (пангистерэктомия) (n=68)	Группа 2 (гистерэктомия без придатков) (n=48)	Итого (n=116)
Рост	68	48	116
Масса тела	272	192	464
Индекс массы тела	272	192	464
Окружность талии	272	192	464
Окружность бедер	272	192	464
ОТ/ОБ	272	192	464
Артериальное давление	272	192	464
Триглицериды	272	192	464
ЛПВП	272	192	464
Инсулин натощак	272	192	464
С-пептид	272	192	464
Глюкозотолерантный тест	136	96	232
Глюкоза натощак	272	192	464
Индекс Нома	272	192	464
ЛПНП	272	192	464

Продолжение таблицы 3.

Холестерин	272	192	464
Индекс Саго	272	192	464
Коэффициент атерогенности	272	192	464
Гистологическое исследование	136	96	232
Общий анализ крови	136	96	232
Общий анализ мочи	136	96	232
Коагулограмма	136	96	232
Микроскопия отделяемого половых органов (окраска по Романовскому-Гимзе)	136	96	232
Биохимический анализ крови	136	96	232
HBS	136	96	232
HCV	136	96	232
RW	136	96	232
ВИЧ	136	96	232
Группа крови	136	96	232
Rh	136	96	232
ЭКГ	136	96	232
Анализ полиморфизма гена ApoE, с. 368Т	26	14	40 (160)
Анализ полиморфизма гена ApoE, с. 526С	26	14	40
Анализ полиморфизма гена ACE	26	14	40
Анализ полиморфизма гена ITGB	26	14	40
Флюорография	68	48	116
Оценка психологического статуса	136	96	232
Оценка социальных факторов риска	68	48	116
Оценка роли наследственных факторов	68	48	116

2.4 Статистический анализ

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ BIOSTATD, STATISTICA 6.0 и Microsoft Excel XP на персональном компьютере.

Все количественные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обработаны с применением методов вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены среднее значение (M), среднеквадратичное отклонение (δ), медиана (Me), ошибка среднего (m), 95% доверительный интервал; для качественных данных использовали определение частоты (%).

Для выявления различий между исследуемыми группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (для количественных признаков), а также определение Хи-квадрата и точного метода Фишера для таблиц сопряженности 2×2 (для качественных признаков). Достоверность различий определяли для уровня значимости $P < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

Связь между изучаемыми показателями оценивали по результатам корреляционного анализа, вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t .

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика обследованных пациенток

Общее количество обследованных пациенток составило 116.

Пациентки были разделены на две группы в зависимости от объема оперативного вмешательства. Первую группу составили 68 пациенток, которым было выполнено оперативное вмешательство в объеме гистерэктомия с придатками. Вторая группа была представлена 48 пациентками, перенесшими гистерэктомию без придатков (рисунок 1, глава 2).

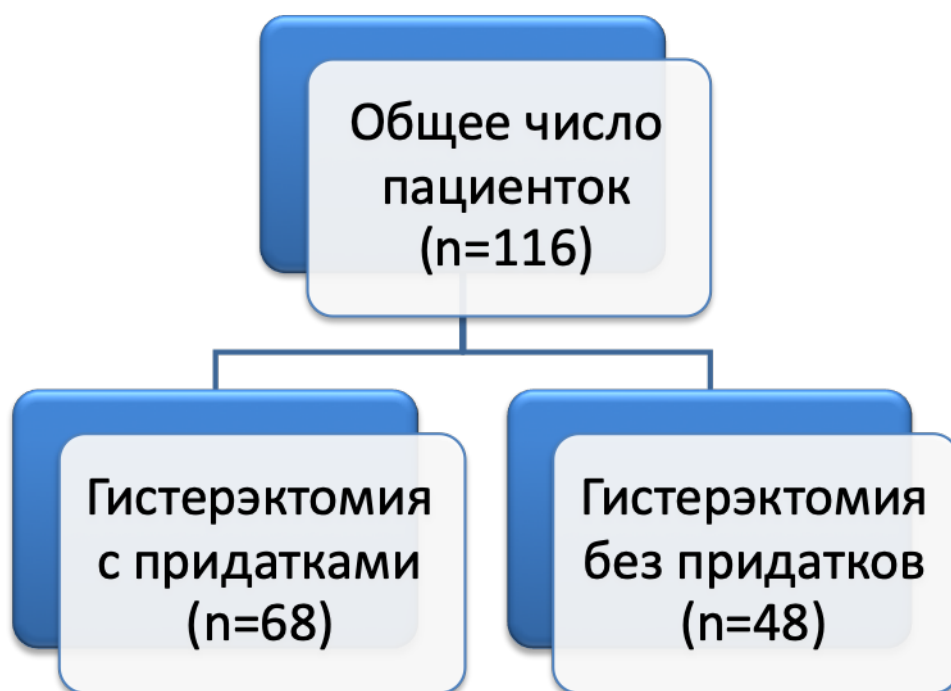


Рисунок 1 - Распределение пациенток по группам в зависимости от объема оперативного вмешательства.

Показаниями к оперативному вмешательству являлись лейомиома матки, различные формы эндометриоза, гиперпластические процессы эндометрия, образования в области придатков матки. Все нозологические формы гинекологической патологии были представлены как в изолированном, так и в сочетанном виде (табл.2).

В исследование вошли пациентки в возрасте от 42 до 85 лет (рисунок 2).

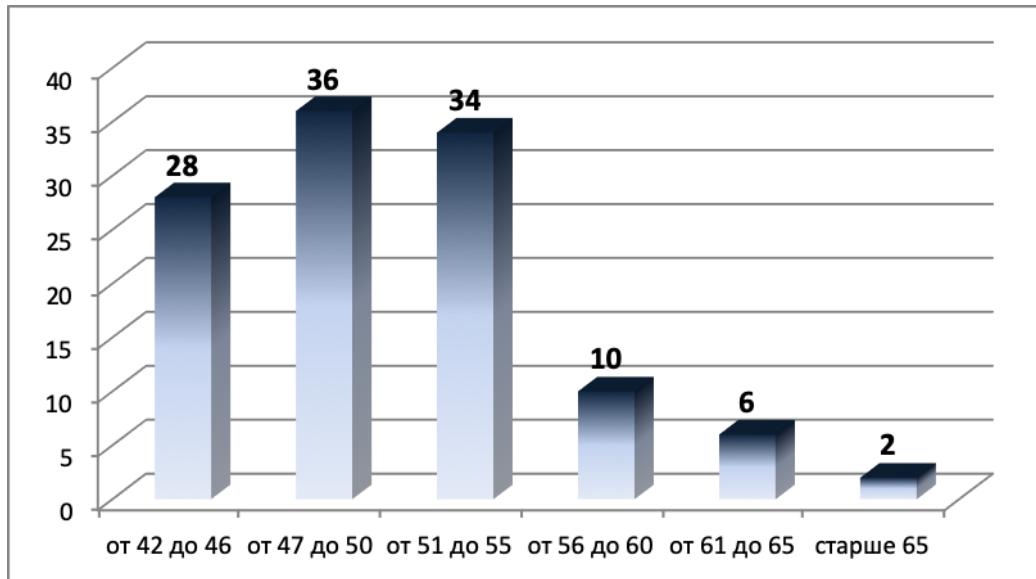


Рисунок 2 - Распределение обследованных пациенток по возрасту (n=116).

В зависимости от возраста все пациентки были разделены на три подгруппы. В 1 подгруппу вошли пациентки позднего репродуктивного возраста. Средний возраст составил $43,75 \pm 2,63$ года. 2 подгруппа была представлена женщинами перименопаузального периода с сохраненной менструальной функцией, средний возраст которых составил $50,94 \pm 3,5$ года. В 3 подгруппу вошли пациентки постменопаузального периода с аменореей, средний возраст, для которых составил $56,38 \pm 5,46$ года.

Нами была предпринята попытка оценить распределение пациенток с учетом возраста и патологии репродуктивной системы, куда вошли женщины с такими диагнозами, как лейомиома матки, аденомиоз матки, гиперплазия эндометрия, кисты яичников, различной гистологической структуры, а так же хронический сальпингит.

Распределение оперированных пациенток в зависимости от возраста и вида патологии представлено в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение оперированных пациенток в зависимости от возраста и вида патологии.

Нозология	Подгруппы пациенток					
	Подгруппа 1 (поздний репродуктивный возраст) n=46		Подгруппа 2 (перименопаузальный период) n=34		Подгруппа 3 (постменопаузальный период) n=36	
	n	%	n	%	n	%
Эндометриоз	33	71,74	17	50,00	19	52,78
I	13	28,26	2	5,88	2	5,56
II	10	21,74	6	17,65	6	16,67
III	10	21,74	9	26,47	11	30,56
Миома матки	10	21,74	19	55,88	31	86,11
Гиперплазия эндометрия	30	65,21	19	55,88	17	47,22
Кисты яичников	24	52,17	34	100,00	35	97,22
Эндометриоидные	8	17,39	7	20,59	6	16,67
Функциональные	8	17,39	4	11,76	2	5,56
Серозные	8	17,39	23	67,65	27	75,00
Хронический сальпингит	13	28,26	10	29,41	11	30,56

Нами были проанализированы нозологические формы гинекологической патологии, встречающиеся среди обследуемых пациенток. Было установлено, что частота встречаемости нозологических форм зависит от возраста пациентки. Среди пациенток 1 возрастной подгруппы (поздний репродуктивный период, средний возраст $43,75 \pm 2,63$ года) наиболее часто наблюдались эндометриоз (71,8%) лейомиома матки (21,7%), а также их сочетание (60,9%). Сочетанная патология была выявлена у 28 пациенток из 46 женщин. 1 стадия эндометриоза встречалась в 28,3% случаев (n=13), 2 и 3 стадия в 21,7% (n=10). Также с частотой 8,7% среди пациенток позднего репродуктивного возраста встречались сочетание лейомиомы матки, аденомиоза и гиперплазии эндометрия. Серозные, эндометриоидные и функциональные кисты яичников встречались с одинаковой частотой, в

17,4% случаев. Наличие хронического сальпингита подтверждено интраоперационно и гистологически у 13 пациенток из 1 подгруппы, что составило 28,3%.

У пациенток I возрастной подгруппы оперативные вмешательства в объеме гистерэктомии с придатками были выполнены у 12,5% женщин, а без придатков у 29,17%. 2 подгруппа была представлена женщинами пременопаузального периода с сохранной менструальной функцией и средним возрастом $50,94 \pm 3,5$ года.

Среди нозологических форм преобладали миома матки (55,9%) и эндометриоз (50%), а также их сочетание. Частота встречаемости сочетанных видов патологии составила 50% (17 случаев из 34). 1 степень распространенности эндометриоза диагностирована в 5,88% ($n=2$); 2 степень - 17,6% ($n=6$), 3 степень - 26,5% ($n=11$). Изолированно эндометриоз встречался в 11,8% наблюдений ($n=4$).

Изолированная миома матки была выявлена у 2 пациенток (5,88% случаев). Гиперпластические процессы эндометрия встречались с частотой 11,1% и были представлены простой гиперплазией без атипии.

Среди заболеваний яичников во 2 подгруппе пациенток преобладали серозные кисты, которые были выявлены у 23 женщин (67,7% случаев). Эндометриоидные кисты яичников встречались с частотой 20,6% ($n=7$). Функциональные кисты встречались почти в два раза реже, чем эндометриоидные, в 4 случаях, что составило 11,8%. Хронический сальпингит подтвержден интраоперационно и гистологически у 10 пациенток из 2 подгруппы, что составило 29,4%.

У пациенток 2 подгруппы объем оперативного вмешательства был представлен гистерэктомией с придатками (11,8%) и без придатков (29,4%).

В 3 возрастную подгруппу вошли пациентки постменопаузального периода с аменореей, средний возраст которых составил $56,38 \pm 5,46$ года.

Частота встречаемости лейомиомы матки составила 86%, а эндометриоза –

53%. Сочетанная патология составила в этой подгруппе 50% и была выявлена у 18 пациенток. Стадийность эндометриоза распределилась следующим образом: 1 стадия- 5,56% (n=2), 2 стадия- 16,7% (n=6), 3 стадия – 30,6% (n=11).

Среди заболеваний яичников в данной группе преобладали серозные кисты -75% (n=27). Эндометриоидные кисты встречались в 16,7% (n=6), функциональные кисты в 5,56% (n=2). Хронический сальпингит подтвержден интраоперационно и гистологически у 11 пациенток из 3 подгруппы, что составило 30,56%.

Объем оперативного лечения в этой группе пациенток в 100% наблюдений был представлен пангистерэктомией.

Таким образом, нами установлено, что с увеличением возраста изменяются нозологические формы гинекологической патологии, являющиеся причиной обращения пациенток в стационар. С увеличением возраста уменьшается количество пациенток с эндометриозом и его сочетанием с миомой матки. Нами установлено, что начиная с пременопаузального периода, частота пациенток, поступающих в стационар с диагнозом миома матки в сочетании с аденомиозом, стабильно составляет 50%. При этом отсутствуют достоверные различия по стадиям распространенности эндометриоза. Кроме того, с увеличением возраста отмечается тенденция к увеличению пациенток с изолированной миомой матки (25% к 37%).

Что касается заболеваний яичников, то с увеличением возраста, значительно увеличивается количество пациенток с серозными цистаденомами. Если в возрасте 43,75 лет их частота составляет 16,67%, то в 51 - 66,67%, а в 56 лет-75%, что подчеркивает необходимость выполнения оперативного вмешательства с придатками в виду высокой онконастороженности. При этом, количество пациенток с эндометриоидными кистами яичников не имело достоверных различий по возрасту и колебалось в пределах 16,67% - 22,1 %. Частота функциональных кист имела

выраженную достоверную тенденцию к снижению с возрастом (соответственно 16,7%; 11%; 6,3%). У больных 3 возрастной подгруппы частота функциональных кист яичников была в 3 раза ниже, чем в первой подгруппе.

Следует указать, что объем оперативного вмешательства так же имеет существенные различия в зависимости от возраста. Так у пациенток 1 возрастной подгруппы частота гистерэктомий без придатков соотносится к гистерэктомиям с придатками как 2:1.

У пациенток старшей возрастной группы как 1:20 и не имеет тенденции к снижению. Расширение объема оперативного вмешательства было обусловлено высокой частотой сопутствующих образований яичников (серозные цистаденомы).

Данные по исходно выявленной экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Экстрагенитальная патология, выявленная в ходе подготовки к операции, у обследованной группы больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями матки, в зависимости от объема оперативного вмешательства.

Экстрагенитальная патология	Общее количество пациенток (n=116)	%	Группа 1 (n=68), n, %	Группа 2 (n=48), n, %
Вторичная гипертензия неуточненная. (I15.9)	62	53,45%	38 55,88%	24 50%
Нарушения обмена липопротеидов неуточненные (E78.9)	58	50,00%	43 63,23%	15 31,25%
Астма (J45)	4	3,45%	2 0,9%	2 4,17%

Продолжение таблицы 5.

Другие формы нетоксического зоба (E04)	12	10,30%	9 13,23%	3 6,25%
Хронический холецистит (K81.1)	14	12,10%	8 11,76%	6 12,5%
Хронический поверхностный гастрит (K29.3)	8	6,90%	6 8,82%	2 4,17%
Варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы или воспаления (I83.9)	12	10,30%	10 14,7%	2 4,17%
Другие хронические панкреатиты (K86.1)	4	3,45%	1 1,47%	3 6,25%
Перенесенная аппендэктомия.	16	13,8%	13 19,12%	3 6,25%

При анализе исходных экстрагенитальных заболеваний нами были проанализированы состояния, имеющие непосредственное отношение к метаболическому синдрому. Обращала на себя внимание исходно высокая встречаемость среди пациенток артериальной гипертензии (54%) и нарушений жирового обмена (50%). Частота исходной АГ была аналогичной у пациенток 1 (пангистерэктомия) и 2 (гистерэктомия без придатков) групп и составила соответственно 56 и 50%. Исходные нарушения обмена липопротеидов среди пациенток 1 группы встречались в 2 раза чаще, чем во 2 группе.

Наряду с вышеизложенным, нами тщательно проанализированы особенности менструальной и репродуктивной функций у обследованных пациенток.

При анализе **менструальной функции** были получены следующие результаты.

Средний возраст пациенток составил 50,75 год. Средний возраст

наступления менархе -13,36 г.

Нормопонирующий тип менструального цикл встречался у 108 пациенток, (93,1%), антепонирующий тип – у 8 (6,9%). Постпонирующего типа менструального цикла в группе обследованных не встречалось. Особенности менструального цикла по продолжительности представлены на рисунке 3.

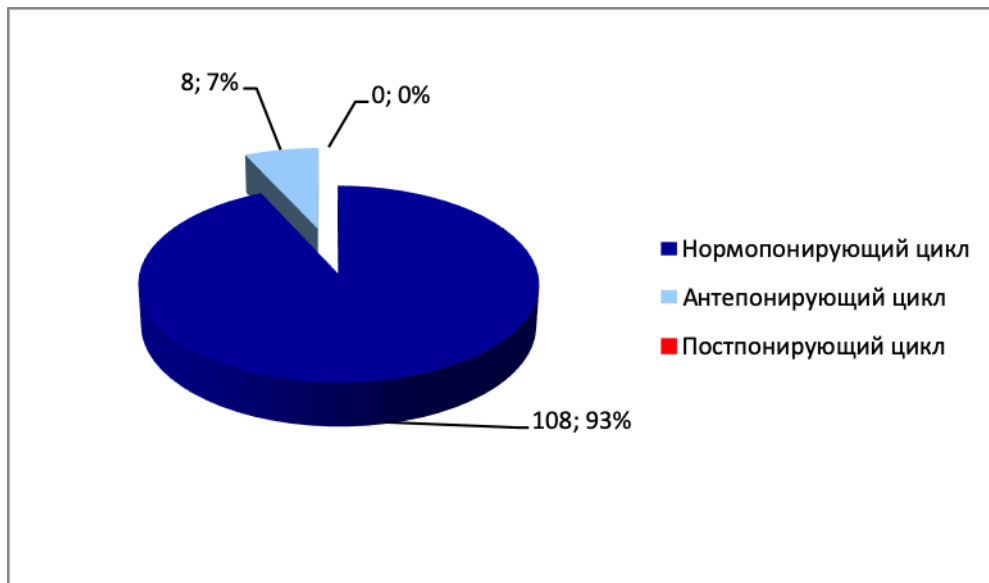


Рисунок 3 - Продолжительность (тип) менструального цикла у обследованных пациенток (n=116).

Таким образом, подавляющее большинство пациенток имели нормопонирующий тип менструального цикла.

На продолжительность менструации-1-3 дня указывали 34 пациентки, что составило 29,31%; 4-6 дней - 68 пациенток указали, что менструации составляли 4-6 дней, что составило 58,6% и более 7 дней, сообщили 14 респондентов, частота встречаемости 12,09%.

Таким образом, нами выполнен анализ менструальной функции, учитывая продолжительность менструации. Что позволяет сделать вывод о том, что большинство пациенток имеют продолжительность менструального цикла 4-6 дней. Полученные данные представлены ниже.

Особенности менструального цикла по продолжительности менструального

кровотечения представлены на рисунке 4.

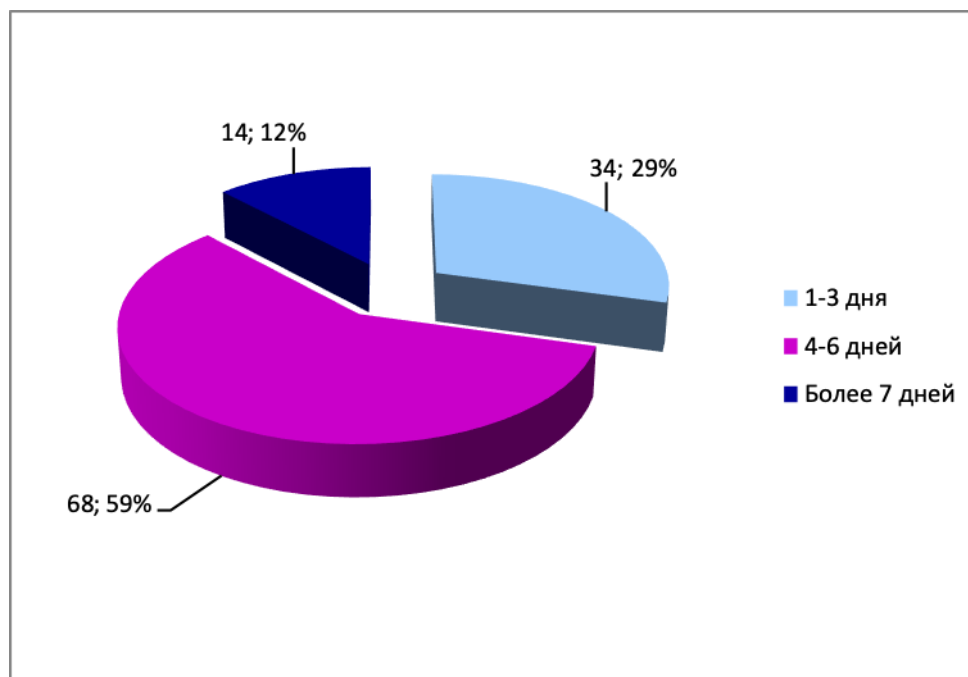


Рисунок 4 - Продолжительность менструального кровотечения у обследованных пациенток (n=116).

Средний возраст изменения менструального цикла составил $45 \pm 1,8$ года. Только 2 (1,72%) пациентки оценивали менструации, как скудные, как умеренные - 86 женщин (74,18%), обильные - 28 (24,1%). При этом жалобы на меноррагии предъявляли 48 женщин (41,38%), изменения по типу менометроррагии – 20 пациенток (17,24%), олигоменорею 2 (1,72%). Жалобы пациенток представлены в таблице 6 и на рисунке 5.

Таблица 6 - Жалобы пациенток на особенности менструального цикла.

Тип жалоб	n =116	%
Меноррагии	48	41,38
Метроррагии	5	5,17
Менометроррагии	20	17,24
Олигоменорея	2	1,72

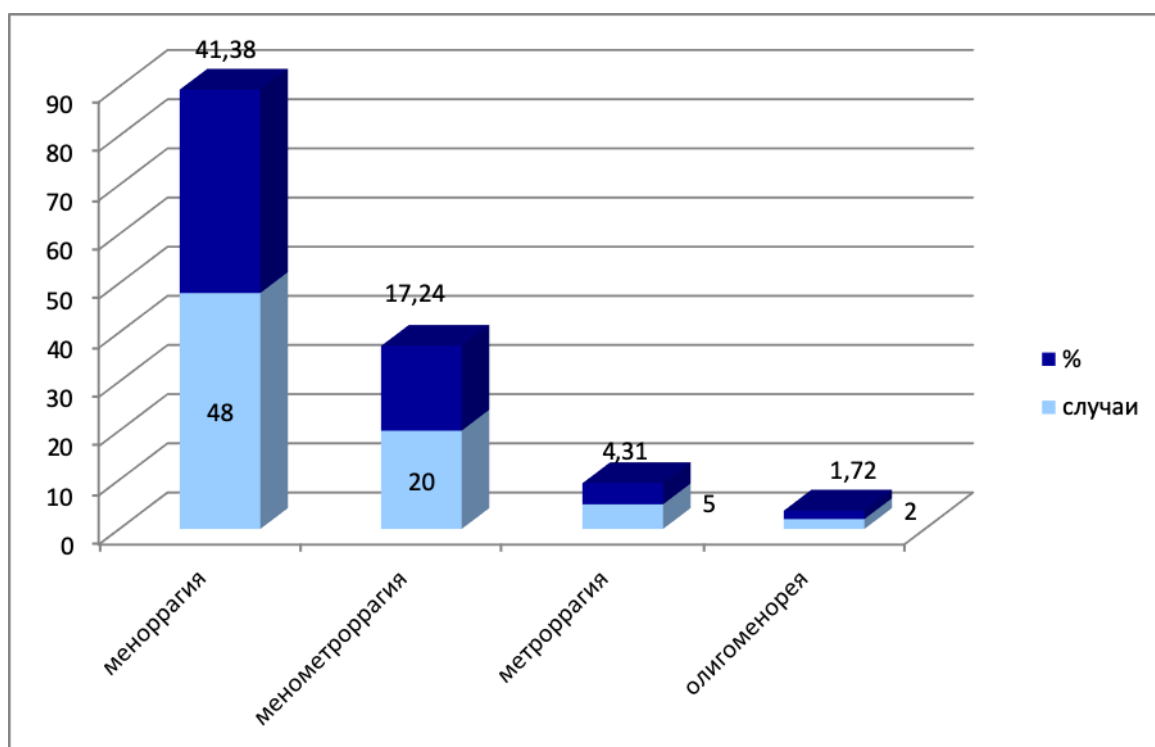


Рисунок 5 - Характер нарушений менструального цикла у обследованных пациенток.

Нами были проанализированы особенности менструальной функции в зависимости от вида патологии репродуктивной системы (таблица 7).

Таблица 7 - Особенности менструальной функции у пациенток с изолированными или сочетанными видами патологиями репродуктивной системы.

Показатель		Вид патологического процесса			
		Лейомиома (n=26)	Эндометриоз (n=11)	Лейомиома+ эндометриоз + гиперплазия эндометрия (n=66)	Лейомиома+ эндометриоз +г (n=13)
Средний возраст пациенток, лет		52,7±2,6	51,6±1,5	46,8±1,3	49±1,5
Средний возраст наступления менархе, лет		13,6±0,9	14,2±1,2	13,2±0,8	13,2±0,9
Тип,% (n)	Нормопонирующий	20,69 (24)	9,48 (11)	51,72 (60)	11,21 (13)
	Антепонирующий	1,72 (2)	0	5,17 (6)	0
Длительность, дни	от 1 до 3	5,17 (6)	1,72 (2)	20,69 (24)	1,72 (2)
	от 4 до 6	12,93 (15)	7,76 (9)	30,17 (35)	7,76 (9)
	более 7	4,31 (5)	0	6,03 (7)	1,72 (2)

Продолжение таблицы 7.

	Скудные	1,72 (2)	0	0	0
	Умеренные	16,38 (19)	3,45 (4)	44,83 (52)	9,48 (11)
	Обильные	4,31 (5)	6,03 (7)	12,07 (14)	1,72 (2)
Средний возраст изменения менструального цикла		45,0±1,7	46,75±1,9	44,31±1,4	46,8±2,1
Жалобы	меноррагия	5,17 (6)	6,03 (7)	24,14 (28)	6,89 (8)
	менометроррагия	1,72 (2)	1,72 (2)	10,34 (12)	3,45 (4)
	метроррагия	1,72 (2)	0	3,45 (4)	0
	олигоменорея	1,72 (2)	0	0	0
Не предъявляли жалоб		12,07 (14)	1,72 (2)	18,97 (22)	0,86 (1)

При анализе нарушений менструальной функции в зависимости от изолированной или сочетанной патологии репродуктивной системы были выявлены следующие особенности.

Среди пациенток, страдающих лейомиомой матки, менструальная функция имела свои особенности. На момент обращения за медицинской помощью, средний возраст пациенток этой подгруппы составил $52,7 \pm 2,6$ лет, средний возраст менархе $13,6 \pm 0,9$ лет, нормопонирующий тип менструального цикла имели 20,69% обследуемых, антепонирующий тип цикла 1,72%. Постпонирующий цикл не был отмечен ни у одной пациентки. Длительность кровотечения 1-3 дня была отмечена у 6 пациенток, что составило 5,14% случаев; длительность кровотечения 4-6 дней отмечали у 15 пациенток (12,93%); более 7 дней у 5 пациенток (4,31%). Менструации, как скудные определяли 2 пациентки (1,72%), умеренные - 16,38% (19) респонденток, а обильные – 4,31%, 5 пациенток. Средний возраст изменений менструального цикла составил $45 \pm 1,7$ лет, при этом нарушения менструального цикла по типу меноррагии встречались в 5,17% случаев (у 6 пациенток), а метроррагии и менометроррагии встречались с одинаковой частотой 1,72%.

При наличии изолированного эндометриоза средний возраст обращения за медицинской помощью с целью оперативного лечения составил $51,6 \pm 1,5$ лет. Возраст наступления менархе в этой подгруппе пациенток составлял $14,2 \pm 1,2$ года. Нормопонирующий тип менструации имели все пациентки этой

подгруппы. Длительность кровотечения 1-3 дня была отмечена у 2 пациенток (1,72% случаев); длительность кровотечения 4-6 дней отмечали у 9 пациенток (7,76%). Менструации, как умеренные определяли 4 пациентки (3,45%), обильные - 6,03% (7) респонденток. Средний возраст изменений менструального цикла составил $46,75 \pm 1,9$ лет, при этом нарушения менструального цикла по типу меноррагии встречались в 6,03% случаев (у 7 пациенток), а менометроррагии встречались с частотой 1,72%.

В подгруппе пациенток с сочетанной патологией, представленной лейомиомой в сочетании с эндометриозом, на момент обращения за медицинской помощью средний возраст составил $49 \pm 1,5$ лет. Средний возраст наступления менархе составил $13,2 \pm 0,9$ лет. Нормопонирующий тип менструального цикла имели все 13 пациенток из подгруппы, что составило 11,21% от общего числа пациенток. Антепонирующий и постпонирующий тип менструального цикла не был отмечен ни у одной из респондируемых пациенток. Длительность кровотечения 1-3 дня была отмечена у 2 пациенток, что составило 1,72% случаев; длительность кровотечения 4-6 дней отмечали у 9 пациенток (7,76%); более 7 дней у 2 пациенток (1,72%). Менструации, как умеренные определяли 11 пациенток (9,48%), а обильные – 1,72%, 2 пациенток. Средний возраст изменений менструального цикла составил $46,8 \pm 2,1$ лет, при этом нарушения менструального цикла по типу меноррагии встречались в 6,89% случаев (у 8 пациенток), менометроррагии встречались с частотой 3,45%.

В подгруппе пациенток с сочетанной патологией в виде лейомиомы с эндометриозом и гиперплазией эндометрия, менструальная функция имела свои особенности. На момент обращения за медицинской помощью, средний возраст пациенток этой подгруппы составил $46,8 \pm 1,3$ лет. Средний возраст наступления менархе составил $13,2 \pm 0,8$ лет. Нормопонирующий тип менструального цикла имели 60 пациенток из подгруппы, что составило 51,72% от общего числа пациенток. Антепонирующий тип отмечен у 6 (5,17% случаев) пациенток. Постпонирующий цикл не был отмечен ни у

одной из респондируемых пациенток. Длительность кровотечения 1-3 дня была отмечена у 24 пациенток, что составило 20,69% случаев; длительность кровотечения 4-6 дней отмечали у 35 пациенток (30,17%); более 7 дней у 7 пациенток (6,03%). Менструации, как умеренные определяли 52 пациентки (44,83%), а обильные – 12,07%, 14 пациенток. Средний возраст изменений менструального цикла составил $44,3 \pm 1,4$ лет, при этом нарушения менструального цикла по типу меноррагии встречались в 24,14% случаев (у 28 пациенток), менометроррагии встречались с частотой 10,34%, метроррагия – в 3,45% случаев.

Особенности менструальной функции в зависимости от вида патологии репродуктивной системы представлены на рисунке 6.

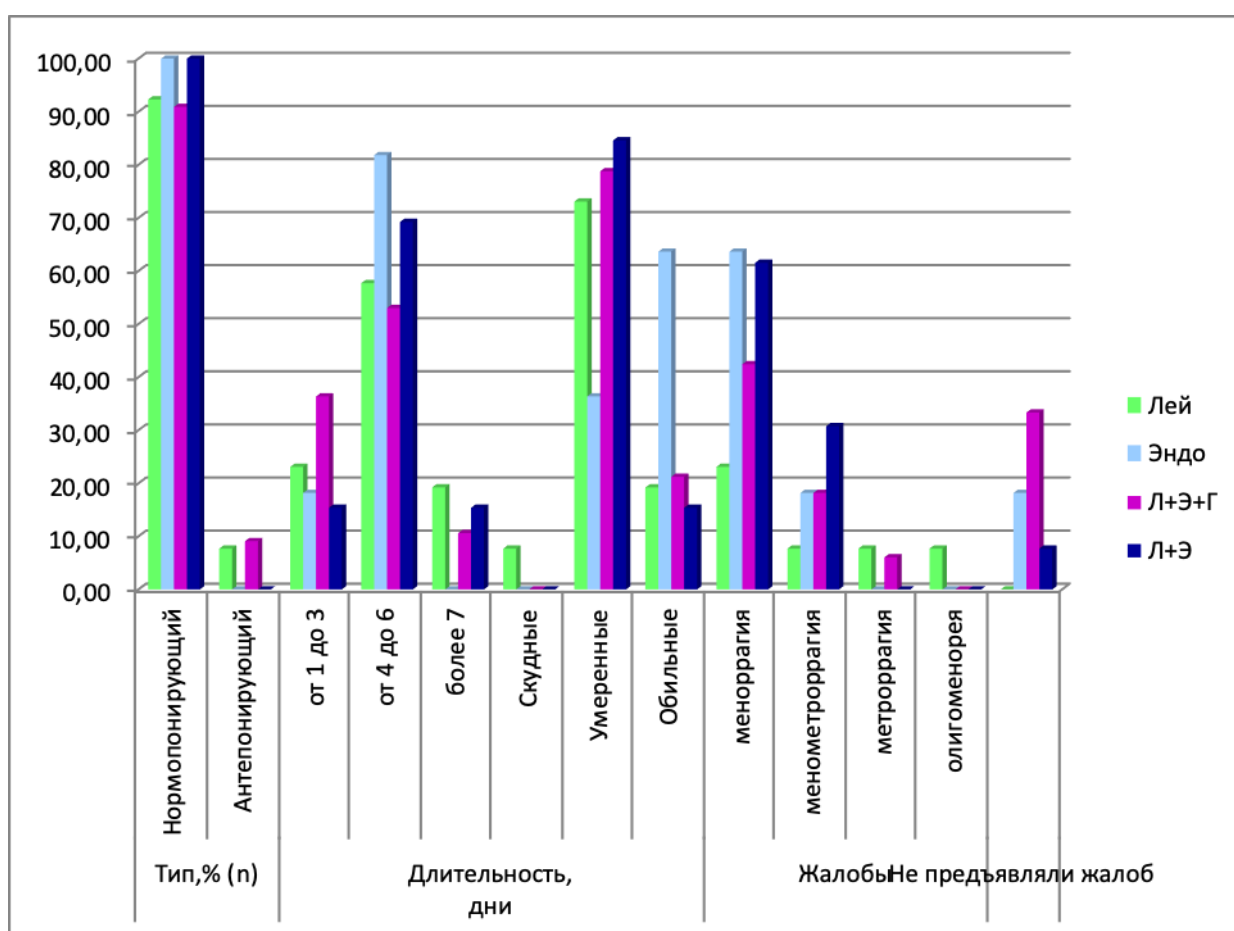


Рисунок 6 - Характеристика менструальной функции у обследованных пациенток в зависимости от вида патологии репродуктивной системы.

Таким образом, антепонирующий тип менструального цикла был чаще представлен у пациенток с лейомиомами и у женщин с сочетанной патологией в виде лейомиома+эндометриоз+гиперплазия эндометрия.

Продолжительность менструации от 1 до 3-х дней встречалась независимо от видов патологии с частотой от 15 до 36%. Максимальное количество случаев было отмечено у пациенток с сочетанной патологией в виде лейомиома+эндометриоз+гиперплазия эндометрия.

Наиболее часто длительность менструации от 4 до 6 дней отмечали пациентки с эндометриозом (81,82%) и с сочетанной патологией в виде эндометриоз+лейомиома (69,23%). Менструации длительностью более 7 дней встречались при всех видах патологии, кроме сочетания эндометриоз+лейомиома, с частотой от 10,61 до 19,23%.

Менструации как скудные описывали только пациентки с лейомиомами (7,69%). Умеренные менструации с высокой частотой выявляли у женщин с сочетанной патологией в виде лейомиомы с эндометриозом и лейомиомы с эндометриозом и гиперплазией эндометрия, в 84,62 и 78,79% случаев, соответственно.

Важно отметить, что обильные менструации наиболее часто встречались у пациенток с эндометриозом (63,64%). Также эти пациентки наиболее часто предъявляли жалобы на меноррагии – в 63,64% случаев. При сочетании эндометриоза с лейомиомой данные жалобы предъявляли 61,54% пациенток. Менометроррагия встречалась чаще всего у пациенток с сочетанной патологией «лейомиома+эндометриоз» - в 30,77% случаев, а при изолированных миомах отмечалась редко – у 7,69% пациенток. Самый большой процент пациенток, не предъявлявших жалоб, был отмечен при лейомиомах (почти 54%).

Наименьший средний возраст на момент обращения к врачу был у пациенток с сочетанием лейомиомы+эндометриоза+гиперплазии эндометрия: $46,8 \pm 1,3$ года, а наиболее взрослыми пациентками были

пациентки с изолированными миомами – средний возраст $52,7 \pm 2,6$ года.

Нами проведен анализ **репродуктивной функции** женщин, обратившихся за медицинской помощью и перенесших оперативное лечение.

Среднее количество беременностей на 1 пациентку 1 группы составило 3,71, из них среднее количество родов -2,05, количество аборт — 2,17.

Одни роды наблюдались у 11,8 % (8 пациенток), 2 родов -72,1% (у 49 пациенток), 3 родов -8,82% случаев и более 3-х родов в 7,28% (5 пациенток).

Количество прерываний беременности у пациенток 1 группы составило: 1 - 50%, 2 - 16,2%, 3 - 11,8%, более 3-х - 22,21%.

При анализе репродуктивной функции во 2 группе пациенток нами были получены следующие результаты. Среднее количество беременностей на 1 пациентку данной группы составило 6,4; среднее количество родов 2,35, а аборт - 4,3. 1 роды наблюдались среди пациенток 2 группы в 12,5% наблюдений, 2 родов в 52,1% (25 пациенток), 3 -22,9%, и более трех родов в 12,5% (6 пациенток).

Количество аборт у пациенток 2 группы составило: 1- 12,5% (6 случаев), 2 - 6,25% (3 пациентки), 3 - 12,5%, более трех - 68,7%.

Важно отметить, что гормональную контрацепцию применяли только 28 пациенток (20 пациенток 1 группы и 8 во второй). Основными методами контрацепции являлись прерванный половой акт или аборт.

Данные по репродуктивной функции у обследованных пациенток представлены на рисунке 7.

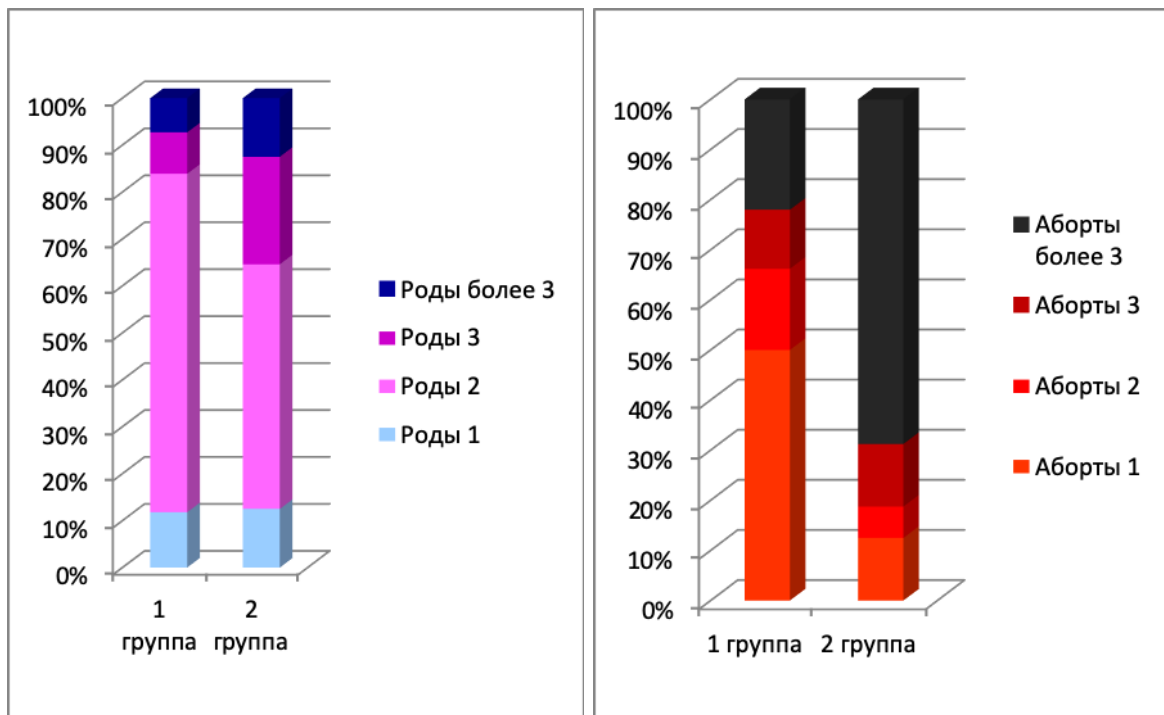


Рисунок 7 - Паритет родов и абортов у обследованных пациенток.

Нами установлено, что у пациенток 1 группы среднее количество беременностей на одну женщину было в 2 раза ниже, чем во 2 группе. Важно отметить, что по количеству родов пациентки 1 и 2 групп не имели различий, а количество абортов среди пациенток 2 группы в 2 раза превышало таковое в 1 группе. Количество 3 и более родов было значительно выше во 2 группе больных. Аналогичная зависимость была выявлена и относительно частоты повторных (более 3) абортов. Таким образом, 2 группа пациенток была более сексуально активной. Методы гормональной контрацепции использовали 20 женщин 1 группы и только 8 во второй. По-видимому, высокая частота инструментального прерывания беременности может лежать в основе формирования дисгормональных заболеваний различной локализации.

Нами проведен анализ **влияния социальных факторов** на формирование патологии репродуктивной системы среди пациенток Калужской области (таблица 8).

Таблица 8 - Влияние социальных факторов на формирование патологии репродуктивной системы.

Фактор	%
Низкий уровень образования (образование среднее и ниже)	77,59
Низкая обращаемость пациенток к врачу	56,9
Курение	6,89
Употребление алкоголя	6,89
Проживание в удалении от Калуги на расстоянии 120 км и более	18,96
Уровень дохода ниже прожиточного минимума	13,79
Полная семья	9,31

При оценке влияние социальных факторов у обследованных пациенток с патологией органов репродуктивной системы, значимыми оказались низкий уровень образования, низкая обращаемость, низкий уровень дохода семьи, а также проживание в отдаленных от Калуги районах (более 120 км). Кроме того, социальные факторы были проанализированы с точки зрения формирования у пациенток с заболеваниями репродуктивной системы метаболического синдрома (МС) (таблица 9).

Таблица 9 - Влияние социальных факторов на формирование метаболического синдрома при патологии органов системы репродукции.

Фактор	С формированием МС, %	Без формирования МС, %
Низкий уровень образования	85%	77,8%
Низкая обращаемость	65%	66,7%
Курение	7,5%	5,56%

Продолжение таблицы 9.

Употребление алкоголя	7,5%	11,1%
Место жительства (более 120 км)	25%	10%
Уровень дохода ниже прожиточного минимума	90%	100%
Полная семья	22,5%	11,1%

Нами установлено, что удаленность места жительства от районного центра более 120 км, низкий уровень образования, наличие полной семьи, низкий уровень доходов являются провоцирующими социальными факторами формирования МС.

Наряду с анализом влияния социальных факторов на формирование патологии, нами проанализирован **генеалогический анамнез** обследованных пациенток.

При анализе родословной обследуемых пациенток, мы выявляли наличие в семейном анамнезе следующих нозологий: АГ, СД, ожирение, инсульт, инфаркт. Анамнез собирали по трем поколениям семьи (таблица 10).

Таблица 10 - Частота встречаемости в семье экстрагенитальных видов патологии, ассоциированных с метаболическим синдромом.

	Инфаркт		Инсульт		Ожирение		АГ		СД	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
I поколение (n=464)	48	10,3	96	20,7	16	3,45	64	13,8	0	0
II поколение (n=232)	91	39,2	72	31	16	6,89	148	63,8	52	22,4
III поколение (n=151)	13	8,6	3	1,99	16	10,6	81	53,6	8	5,3

Среди родственников первого поколения (бабушек и дедушек) частота встречаемости инсульта составила 20,7%, инфаркта 10,3, АГ- 13,79%, ожирения - 3,45%. Что же касается родственников второго поколения (родителей), частота встречаемости описанных нозологий составила: инсульт-31%, АГ-63,79%, инфаркт-39,6%, ожирение-6,89%, СД-22,4%.

Среди родственников третьего поколения (братьев и сестер) частота встречаемости инсульта составила 1,99%, АГ-53,6%, инфаркт- 8,6%, ожирение 10,6%, СД-5,3%.

Таким образом, у старшего поколения – бабушек и дедушек, ведущей патологией были инсульты (частота встречаемости 20,7%), а артериальная гипертензия встречалась несколько реже, в 13,8%. У II поколения, родителей, ведущей патологией является артериальная гипертензия, которую диагностируют в 63,8% случаев. В III поколении артериальная гипертензия также является ведущей и встречается в 53,6% случаев.

Полученные данные интересны тем, что суммарно для I поколения выявляемость заболеваний значительно ниже, чем для II и даже для III. Это можно объяснить тем, что сбор семейного анамнеза не всегда удается осуществить в полной мере, тем более, что I поколение для нашей выборки пациентов – это люди, пережившие Великую отечественную войну, не всегда составлявшие полные семьи, не привыкшие тщательно следить за состоянием своего здоровья, в большинстве умершие к началу исследования. Таким образом, данные по I поколению можно рассматривать, как ориентировочные (рисунок 8).

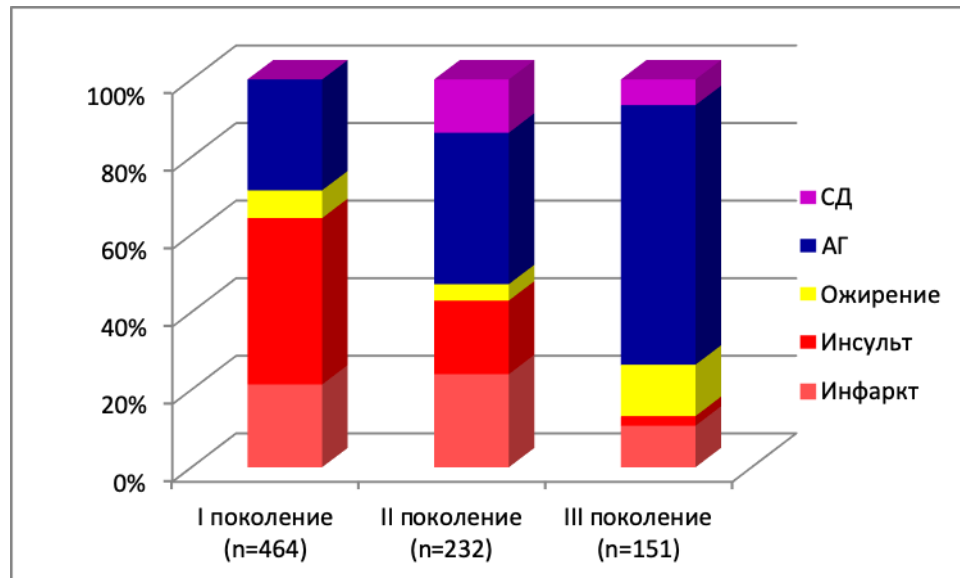


Рисунок 8 - Частота встречаемости в семье экстрагенитальных видов патологии, ассоциированных с метаболическим синдромом.

Гораздо более полная информация была получена по II поколению. На 1 месте по частоте встречаемости в этом поколении отмечена артериальная гипертензия, что соответствует популяционным данным по заболеваемости, на 2 месте (с частотой 39,2%) инфаркты, на третьем – инсульты. Таким образом, абсолютное большинство выявленных и сочетанных патологий в II поколении относятся к патологиям сердечно-сосудистой системы. Частота встречаемости СД во II поколении была достаточно высокой и составила 22,4% случаев, ожирение выявляли в 6,89%. Высокий процент выявленных и описанных в семейном анамнезе заболеваний свидетельствует о хорошей обращаемости людей старшего поколения к врачам, улучшении диагностики метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

В III поколении наиболее часто отмечали артериальную гипертензию (более чем в половине всех случаев), на втором месте отмечено ожирение (у каждого 10-го), что связано с нарушением пищевого поведения, характерного для современных людей возраста старше 35 лет. Незначительное число случаев инфарктов, инсультов и сахарного диабета скорее говорит о том, что III поколение пока еще не дожило до своих заболеваний.

Сравнение семейного анамнеза в 1 и 2 группе пациенток показало очень схожие тенденции в выявлении сердечно-сосудистых и метаболических нарушений среди родственников пациенток.

При анализе 2 группы пациенток, были получены следующие результаты. Частота встречаемости инсульта, среди родственников I поколения составляла 18,2 %, инфаркта 9,01 %, АГ 13,6%, ожирения 4,5%. Среди родственников II поколения частота встречаемости инсульта составила 27,3%, инфаркта 27,3%, АГ 54,5%, СД 22,7%, ожирения 13,6%. Анализ частоты встречаемости фоновых заболеваний среди обследуемых III поколения показал, что случаев инсультов, зарегистрировано не было, инфаркты встречались в 9,1 % случаев, АГ в 40, 1%, СД 4,5%, ожирение в 18,2%. Таким образом, Ведущей патологией среди обследованных родственников являлась патология сердечно-сосудистой системы, основной вклад вносила АГ. И это не зависело от типа хирургического вмешательства, а отражало общепопуляционные тенденции. Нарушения жирового обмена выявляли у родственников II-III поколения, независимо от группы пациенток приблизительно в равных долях – от 6 до 10% в зависимости от группы.

Статистически значимых различий в группах по исследованным параметрам нами обнаружено не было. Тем не менее, оперативное вмешательство на гормонпродуцирующих органах малого таза является серьезным фактором риска по возникновению патологии системы кровообращения и метаболического синдрома, что вызывает необходимость исследовать семейный анамнез пациентки перед операцией для выявления дополнительных факторов риска и, при необходимости, медикаментозной коррекции. Согласно нашим исследованиям, достаточно собирать анамнез о состоянии здоровья ближайших родственников: родителей и братьев и сестер для выявления ранних случаев заболеваний в семье.

3.2. Оценка психоэмоционального состояния пациенток в послеоперационном периоде

В ходе исследования, нами была проведена оценка психо-эмоционального состояния женщин обеих групп в различные сроки после оперативного исследования. Анкетирование проводилось через 3, 6 и 12 месяцев после выполненного вмешательства. В качестве анкеты использовался опросник, состоящий из 12 вопросов, - «опросник общего самочувствия и эмоционального благополучия», заполненного пациентками (**приложение 3**). Максимальное количество баллов у одной пациентки могло составлять 36.

Нами были получены следующие результаты: в 1 группе через 3 месяца среднее количество баллов составило 14,03, через 6 месяцев -11,83, через 12 месяцев-12,39 соответственно. При анализе психо-эмоционального состояния у женщин во 2 группе, среднее количество баллов через 3 месяца соответствовало 12,76, через 6 месяцев- 11,74, и через 12 месяцев -11,87 баллов (таблица 11).

Таблица 11 - Оценка психо-эмоционального состояния по результатам анкетирования пациенток основной и контрольной клинических групп, в различные сроки после проведения хирургического лечения (баллы) (n=58).

Клиническая группа	Сроки наблюдения		
	Среднее число баллов спустя 3 месяца	Среднее число баллов спустя 6 месяцев	Среднее число баллов спустя 12 месяцев
1 группа	14,03	11,83	12,39
2 группа	12,76	11,74	11,87

Таким образом, были отмечены следующие тенденции: при сравнении 1 и 2 групп, количество баллов в 1 группе в исследуемые временные периоды были больше, чем во 2 группе, что может быть объяснено удалением

придатков матки, которые являются источником эстрогенов, участвующих в сложных биохимических процессах, ответственных за формирование психо-эмоционального состояния у женщин.

Кроме того, и в 1 во 2 группе отмечена тенденция, характеризующая увеличение количества баллов через три месяца после оперативного вмешательства, по сравнению с последующим периодом, а именно через 6 и 12 месяцев. Данный факт можно объяснить испытываемыми переживаниями женщин, после перенесенной операции, с последующим формированием адаптивных механизмов.

3.3. Анализ развития метаболического синдрома.

Нами проанализированы особенности формирования МС у пациенток, перенесших операции на органах малого таза. Получены следующие результаты: среди обследуемых пациенток 1 группы МС сформировался 43 случаях (n=43), что составило 63,23% случаев. Во 2 группе МС сформировался в 26 случаях, (n=26), что составило 54,17% случаев.

Обращает на себя внимание тот факт, что преимущественное формирование МС в обеих группах произошло, спустя 3 месяца после оперативного вмешательства, суммарно у 60 пациенток (51,72%), через 6 месяцев МС сформировался еще у 9 пациенток, что суммарно составило 59,48%. Через 12 месяцев выявления новых случаев МС отмечено не было (таблица 12).

Таблица 12 - Динамика формирования метаболического синдрома в различные сроки после оперативного лечения (n=116).

Группа	3 мес	6 мес	12 мес
Группа 1 (n =68)	38 (54,41%)	43 (63,23%)	43 (63,23%)
Группа 2 (n=48)	22 (45,83%)	26 (54,17%)	26 (54,17%)

В обеих исследуемых группах были выделены по две подгруппы в зависимости от выявленных нарушений жирового обмена. Первая подгруппа — пациентки с ИМТ менее 30, вторую подгруппу составили пациентки с ожирением, ИМТ которых составил более 30 кг/м². Анализ показателей осуществлялся как до операции, так и через 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства.

Проверка однородности групп до начала лечения осуществлялась с использованием непараметрического критерия серий Вальда – Вольфовица для двух независимых групп. Группы до лечения являются однородными по всем показателям ($p > 0,05$), кроме ИМТ, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, холестерин, с-пептид, к-атерогенности, глюкозо-толерантный тест, индекс НОМА, м-тела при рождении, где уровень статистической значимости $p < 0,05$.

При статистической обработке данных использовались непараметрические критерии проверки гипотез. Выбор непараметрических критериев обусловлен тем, что распределение ряда параметров, как в основной, так и контрольной группе не следовало нормальному закону.

Все пациентки были обследованы согласно ранее разработанному плану до оперативного вмешательства, далее через 3 -6-12 месяцев соответственно. Возраст пациенток был категоризован с интервалом в 4 года. В возрасте пациенток от 41-45 лет, были представлены женщины 2 группы, что составило 25,9%. Пациентки из 1 группы в данном возрастном отрезке представлены не были. Поскольку, для удаления придатков в позднем репродуктивном возрасте необходимы медицинские показания, к числу которых относятся злокачественные новообразования придатков или матки, данная когорта пациенток до начала исследования была исключена из нашей группы.

Пациентки в возрасте от 46-50 лет в 1 группе составили 14,8%, во 2 группе 74 %. Пациентки в возрасте 51-54 лет составили 55,6% и были представлены лишь в 1 группе, в связи с онконастороженностью и

рекомендациями отечественных и международных сообществ, женщинами после 50 лет производилась двухсторонняя аднексэктомия. Женщины в возрасте 55-59 лет составили 18,5%, женщины старше 60 лет -11,1% соответственно, и были представлены только в 1 группе, соответственно.

Распределение обследуемых женщин по возрасту представлено на рисунке 9.

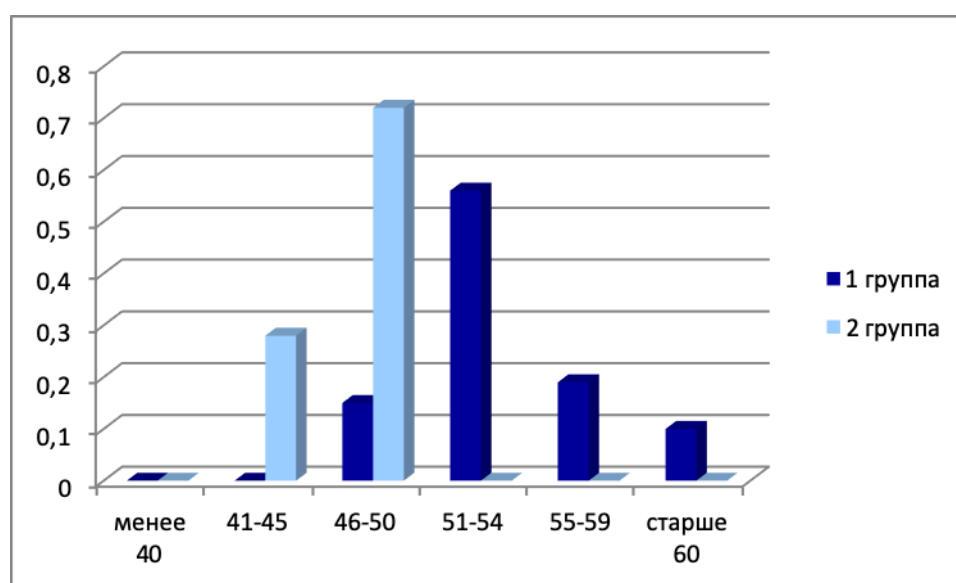


Рисунок 9 - Распределение пациенток в группах по возрасту.

Таким образом, медиана в 1 группе составила $48 \pm 4,52$ лет, а во 2 - $47 \pm 4,64$ лет. 25 -й перцентиль для обеих групп 47 лет, 75-й перцентиль 49 и 48 лет, соответственно.

Данные средних значений массы тела (кг) для обследованных групп с учетом ИМТ представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Показатели средних значений массы тела (кг) для обследованных групп с учетом ИМТ.

Период наблюдения	Группа 1 (n=68)		Группа 2 (n=48)	
	Без ожирения	С ожирением	Без ожирения	С ожирением
До лечения	73	97	72	85
Спустя 3 мес.	75	96	76	84
Спустя 6 мес.	77	96	78	85
Спустя 12 мес.	77	99	75	87

Таким образом, в 1 группе, где ИМТ был менее 30 кг/м², среднее значение массы тела составило 73, через 3 месяца -75, через 6 месяцев -77 и через 12 месяцев -77 кг, соответственно. Для подгруппы 1 группы, где изначально ИМТ составлял более 30 кг/м², среднее значение веса соответствовало 97кг, 96 кг, 96кг, 99 кг, соответственно срокам исследования после оперативного вмешательства. Для 2 группы, в подгруппе без ожирения были получены следующие значения — 72 кг, 76 кг, 78 кг, 75 кг соответственно. Во 2 подгруппе 2 группы, где ИМТ превышал 30 кг/м² вес пациенток до, через 3, 6 , 12 месяцев после операции составил 85 кг, 84 кг, 85 кг, 87 кг соответственно.

Графическое изображение полученных результатов представлено ниже (рисунок 10).

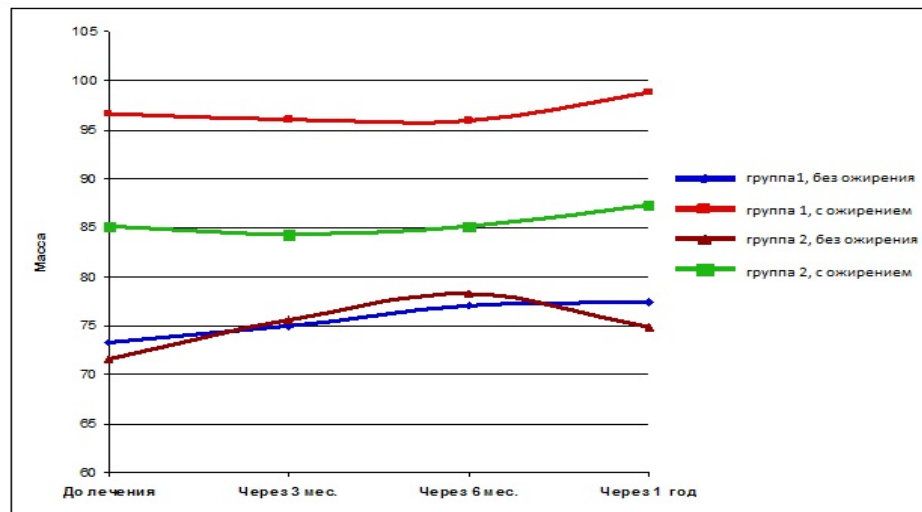


Рисунок 10 - Динамика изменения массы тела у обследованных пациенток в течение 12 месяцев после оперативного вмешательства.

При анализе полученных данных, мы пришли к выводу, что у обследованных пациенток обеих групп, у которых ИМТ изначально превышал 30 кг/м^2 , разница в весе составила 12 кг, то есть, вес женщин 1 группы, в среднем был на 12 кг больше до оперативного вмешательства. Из графика видно, что тенденции увеличения веса женщин обеих групп, с ИМТ более 30 кг/м^2 являются одинаковыми. В течение первых 6 месяцев после операции, нами зафиксировано отсутствие явного набора веса, однако спустя год, после проведенного вмешательства, нами отмечена прибавка в весе. В обеих группах среднее значение прибавки составило 2 кг (99 кг и 87 кг соответственно). Таким образом, значимого или скачкообразного повышения веса в группах обследованных пациенток, с ИМТ более 30 кг/м^2 нами отмечено не было. Следовательно двухстороннее удаление придатков на увеличение массы тела у пациенток с изначальным ожирением не влияет.

При анализе веса пациенток 1 и 2 группы, у которых ИМТ составлял менее 30 кг/м^2 нами были получены следующие результаты: средний вес пациенток был практически одинаковым и составлял 73 и 72 кг соответственно. Тенденции по увеличению веса были одинаковыми для обеих групп, через 6 месяцев прибавка в весе составила порядка 5 кг для

обеих групп, причем больше в весе прибавили женщины из 2 группы, но через 12 месяцев после операции вес стабилизировался и прибавка в весе, в среднем составила 3 кг.

Нами установлено, что ИМТ < 30 является фактором риска незначительного (до 5 кг) набора веса в послеоперационном периоде в течение полугода после операции. В период после 6 месяцев после операции наблюдается статистически незначимое снижение веса.

Нами проведен анализ изменений ИМТ и соотношения ОТ/ОБ у пациенток 1 и 2 групп в зависимости от формирования у них МС (таблицах 14 и 15).

Таблица 14 - Анализ изменения массы тела, ИМТ, ОТ/ОБ у пациенток 1 и 2 группы с сформировавшимся МС до и после оперативного лечения (n=69).

пара метр	До лечения			Через 3 месяца			Через 6 месяцев			Через 12 месяцев		
Группы	1 групп па	2 групп па	p	1 групп па	2 групп па	P	1 групп па	2 групп па	p	1 групп па	2 групп па	p
масса	84,53 ±2,8 8	80,17 ±2,2 8	0,17	81,57 ±3,9 8	81,04 ±2,11	0	86,15 ±2,4 1	82,60 ±2,6 3	0	84,06 ±4,1 3	82,68 ±2,2 6	0
ИМТ	31,54 ±1,0 3	31,35 ±0,7 9	0	30,58 ±1,5 2	30,99 ±0,7 8	0,17	32,68 ±1,0 7	31,60 ±0,9 0	0	31,81 ±1,6 7	32,06 ±0,8 4	0
ОТ/ОБ	0,90 ±0,0 1	0,87 ±0,0 1	0,27	0,87 ±0,0 3	0,86 ±0,0 1	0,17	0,90 ±0,0 1	0,87 ±0,0 1	0,41	0,85 ±0,0 3	0,86 ±0,0 1	0,41

Таблица 15 - Анализ изменения массы тела, ИМТ, ОТ/ОБ у пациенток 1 и 2 групп, без формирования МС в различные сроки до и после лечения (n=47).

пара метр	До лечения			Через 3 месяца			Через 6 месяцев			Через 12 месяцев		
Группы	1 групп па	2 групп па	p	1 групп па	2 групп па	P	1 групп па	2 групп па	p	1 групп па	2 групп па	p
Масса	75,65 ± 2,98	86,17 ±4,6	0,000 4	75,8 ±3,1 9	86,35 ±3,68	0,00 04	77,71 ±2,6 1	86,92 ±3,9 7	0,000 2	75,34 ±3,1 7	86,35 ±3,5 2	0,0004
ИМТ	28,1 ±1,0 5	33,03 ±1,6 2	0,000 3	27,92 ±1,1 9	32±1, 36	0,00 03	28,78 ±0,9 7	31,89 ±1,3 6	0,000 4	27,91 ±1,2 5	33,85 ±2,1 4	0,0004
ОТ/ОБ	0,88 ±0,0 1	0,83 ±0,0 1	0,000 2	0,86 ±0,0 1	0,84± 0,01	0,00 3	0,85 ±0,0 1	0,82 ±0,0 1	0,109	0,85 ±0,0 1	0,84 ±0,0 1	0,0003

При анализе массы тела у пациенток 1 группы (гистерэктомия с придатками) с формированием МС нами были получены следующие результаты. Средняя масса тела до лечения составила $84,53 \pm 2,88$ кг, через 3 месяца отмечалось снижение массы тела до $81,57 \pm 3,98$ кг, через 6 месяцев средняя масса тела составила $86,15 \pm 15$ кг. Через 12 месяцев масса тела составила $84,06 \pm 4,13$ кг. Полученные результаты позволяют предположить, что перенесенная операция для пациенток, которым была произведена гистерэктомия с придатками, не оказывала существенного влияния на массу тела.

Анализ массы тела среди пациенток 2 группы (гистерэктомия без придатков) с формированием МС, имел следующие результаты. До лечения средняя масса тела составляла $80,17 \pm 2,28$ кг, через 3 месяца средняя масса

тела составляла $81,04 \pm 2,11$ кг, в то время как через 6 месяцев $82,6 \pm 2,63$ кг, через 12 месяцев $82,68 \pm 2,26$ кг соответственно. Учитывая данные результаты можно сделать вывод, что в данной группе имеется тенденция к увеличению массы тела после проведенного оперативного вмешательства. Среднее увеличение массы тела среди пациенток данной группы составило 2,51 кг в течение года после перенесенной операции.

Данные различия в группах являются достоверными, $p=0,0001$. При анализе средних показателей массы тела в обеих группах без развития МС, в исследуемые сроки резких колебаний отмечено не было. Однако, во 2 группе исходная масса тела была выше на 10,52 кг, по сравнению с 1 группой. В 1 группе за 12 месяцев средняя масса тела максимально увеличилась через 6 месяцев после вмешательства на 2,06 кг, что составило $77,71 \pm 2,6$ кг. Во 2 группе, где выполнялась гистерэктомия без придатков, колебаний массы тела отмечено не было. Средняя масса тела в исследуемой группе составила 86 кг. Полученные результаты являются статистически значимыми ($p < 0,05$). Анализ показателей средней массы тела среди женщин, с формированием и без формирования МС представлена на рисунке 11.

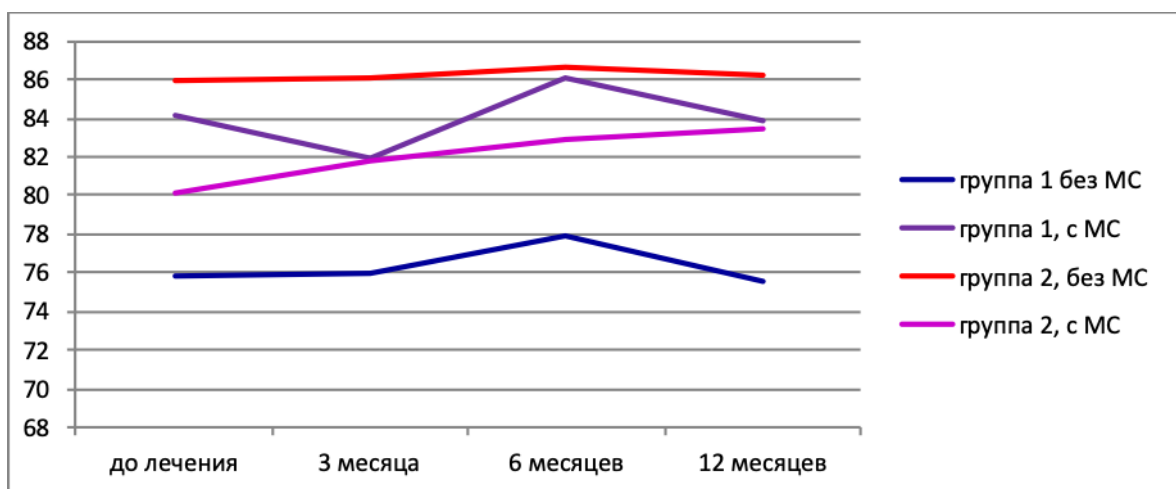


Рисунок 11 - Динамика изменений средней массы тела в исследуемых группах пациенток в различные сроки до и после оперативного вмешательства.

Ниже представленные данные позволяют сделать вывод, что во всех исследуемых группах максимальное повышение массы тела от исходных значений происходило к 6 месяцев после выполненной операции. Следует отметить, что в группе женщин с формированием МС, наблюдалась наибольшее повышение массы тела, что составило $86,15 \pm 2,41$ кг. Так же следует отметить, что во всех группах, после проведенной операции масса тела не вернулась к исходной. В связи с чем, всем пациенткам после вмешательства с целью развития отдаленных последствий, связанных с увеличением массы тела необходимо рекомендовать изменение образа жизни, включающее низкокалорийную диету и увеличение физической активности. Тенденция показателей ИМТ среди пациенток в обеих группах имела такую же тенденцию, как и изменения массы тела (рисунок 12).

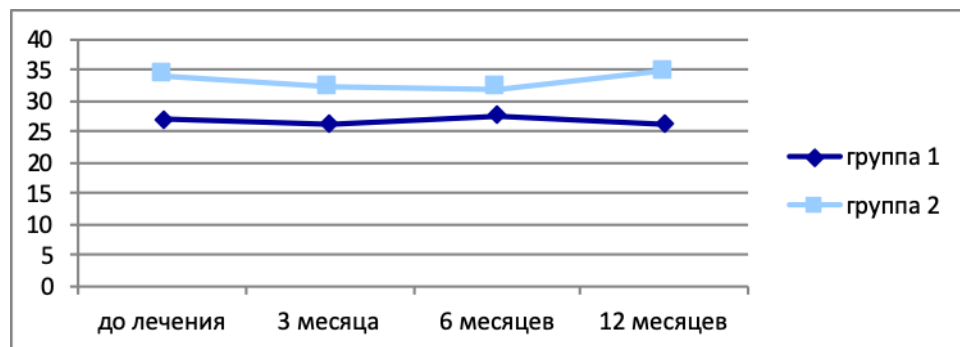


Рисунок 12 - Динамика изменений ИМТ в исследуемых группах в различные сроки до и после оперативного вмешательства.

Среди пациенток 1 группы средние значения ИМТ имели следующие значения- до лечения $31,54 \pm 1,03$, через 3 месяца $30,58 \pm 1,52$, через 6 месяцев- $32,68 \pm 1,07$, через 12 месяцев $31,81 \pm 1,67$ соответственно. Значения ИМТ среди пациенток 2 группы имели следующие значения — $31,35 \pm 0,79$, через 3 месяца $30,99 \pm 0,78$, через 6 месяцев $31,6 \pm 0,9$, через 12 месяцев $32,06 \pm 0,84$. Таким образом, изменения ИМТ в обеих группах имеют сходные тенденции с изменениями массы тела. Различия в данных группах являются достоверными ($p = 0,002$).

Изменения показателя отношения ОТ/ОБ не укладывались в тенденцию, характерную для изменения показателей массы тела и ИМТ.

Среди пациенток 1 группы (гистерэктомия с придатками) до операции значения ОТ/ОБ $0,9 \pm 0,01$, через 3 месяца $0,87 \pm 0,03$, через 6 месяцев $0,9 \pm 0,01$, через 12 месяцев $0,85 \pm 0,03$. Таким образом, в 1 группе отмечается уменьшение отношения ОТ/ОБ.

Среди пациенток 2 группы (гистерэктомия без придатков) изменения показателей ОТ/ОБ за исследуемый период имели следующие значения, и не имели тенденции к существенным различиям. ОТ/ОБ до лечения составил $0,87 \pm 0,01$, через 3 месяца $0,86 \pm 0,01$, через 6 месяцев $0,87 \pm 0,01$, через 12 месяцев $0,86 \pm 0,01$ соответственно.

Таким образом, такие показатели как исходная масса тела и ИМТ являются прогностически значимыми для пациенток, перенесших гистерэктомию с придатками или без придатков, с целью разработки и применения профилактических мероприятий и выделения групп риска. В то время, как показатель ОТ/ОБ не имеет прогностически значимых различий.

При анализе показателей массы тела, ИМТ, ОТ/ОБ в группах, где не сформировался метаболический синдром в послеоперационном периоде, достоверно значимых изменений отмечено не было, что не позволяет отнести нам данную категорию пациенток к группе риска и выделить значимые прогностические признаки.

Нами были изучены параметры обмена веществ (липидный и углеводный профили) у пациенток с гистерэктомией с придатками и без с формированием и без формирования МС. Для анализа изменений липидного профиля были использованы такие показатели, как холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, коэффициент атерогенности. Выше указанные параметры оценивались до операции, через три, шесть, год после оперативного вмешательства. Пациентки были разделены на две группы, с учетом выполненного объема оперативного вмешательства- гистерэктомия с придатками и без таковых, а так же с учетом формирования метаболического синдрома. Результаты проведенных исследований представлены в таблицах 16 - 19.

Таблица 16 - Липидный профиль женщин после гистерэктомии с аднексэктомией или без таковой с формированием МС (n=69).

срок	До лечения			Через 3 месяца			Через 6 месяцев			Через 12 месяцев		
Группа	1 групп	2 групп	p	1 групп	2 групп	p	1 групп	2 групп	p	1 групп	2 групп	p
ТГ	1,77 ±0,1 4	1,81 ±0,0 9	0	1,88 ±0,1 8	1,67 ±0,1 5	0	1,01 ±0,8 3	1,33 ±0,1 2	0	1,25 ±0,1 6	1,42 ±0,1 4	0
ЛПВ П	1,33 ±0,0 8	1,37 ±0,0 7	0,01	1,42 ±0,0 8	1,49 ±0,0 5	0,05	1,59 ±0,0 8	1,94 ±0,2 3	0	1,63 ±0,0 5	1,61 ±0,0 4	0,2
ЛП НП	3,96 ±0,2 3	4,13 ±0,1 1	0	3,14 7±0, 2	3,05 ±0,3 0	0	2,92 ±0,1 6	3,11 ±0,2 4	0	3,18 ±0,1 5	3,03 ±0,2 6	0
Хс	6,20 ±0,3 3	6,06 ±0,1 1	0	5,43 ±0,2 5	5,17 ±0,2 3	0	5,25 ±0,2 1	5,35 ±0,2 4	0,01	5,71 ±0,2 4	5,38 ±0,3 2	0
К атер.	3,20 ±0,2 9	3,74 ±0,2 0	0	3,80 ±0,3 2	2,77 ±0,2 7	0,11	2,70 ±0,1 2	2,35 ±0,1 6	0,11	2,46 ±0,1 4	2,56 ±0,2 4	0,01

p<0,05

Таблица 17- Липидный профиль женщин после гистерэктомии с аднексэктомией или без таковой без формирования МС (n=47).

срок	До лечения			Через 3 месяца			Через 6 месяцев			Через 12 месяцев		
Группа	1 групп	2 групп	p	1 групп	2 групп	p	1 групп	2 групп	p	1 групп	2 групп	p
ТГ	1,72 ±0,1	1,75 ±0,1	0	1,84 ±0,1 8	1,65 ±0,1 2	0	1,0± 0,64	1,25 ±0,1 1	0	1,24 ±0,1 5	1,41 ±0,0 9	0
ЛПВП	1,34 ±0,1	1,36 ±0,0 6	0	1,41 ±0,0 7	1,47 ±0,1 5	0,05	1,61 ±0,0 6	1,92 ±0,2	0,04	1,62 ±0,0 7	1,61 ±0,0 5	0,2
ЛПНП	3,93 ±0,2	3,97 ±0,1	0	3,18 ±0,2 1	3,07 ±0,2 7	0	2,86 ±0,1 7	3,09 ±0,2	0	3,68 ±0,1 7	3,1± 0,23	0
Хс	6,17 ±0,3 4	6,03 ±0,1 2	0,34	5,37 ±0,1 9	5,18 ±0,2 5	0,2	5,22 ±0,2	5,32 ±0,1 9	0,05	5,68 ±0,2 2	5,34 ±0,2 9	0
Ка-тер.	3,17 ±0,2 4	3,7± 0,20	0,11	3,67 ±0,3 1	2,75 ±0,2 7	0,2	2,70 ±0,1	2,35 ±0,1 4	0,11	2,36 ±0,1	2,47 ±0,2 2	0,01

p<0,05

При изучении липидного спектра, значительных изменений показателей общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и ТГ в группах не выявлено. Это позволяет сделать вывод о том, что в течение первых 12 месяцев пристального внимания к изменению липидного профиля, у пациенток как с двухсторонней аднексэктомией, так и без аднексэктомии, не требуется. Тем не менее, согласно литературным данным, к 3 году после оперативного

вмешательства отмечается значимое повышение уровня общего холестерина, прогрессирующее к 5 году после гистерэктомии с аднексэктомией.

Таблица 18 - Состояние углеводного обмена у женщин после гистерэктомии с придатками и без таковых с формированием МС (n=69).

срок	До лечения			Через 3 месяца			Через 6 месяцев			Через 12 месяцев		
Группа	1 группа	2 группа	p	1 группа	2 группа	p	1 группа	2 группа	p	1 группа	2 группа	p
Глк. Тош.	5,18 ±0,1 7	4,82 ±0,1 4	0,05	5,52 ±0,2 6	5,33 ±0,1 0	0	5,97 ±0,1 6	5,52 ±0,1 2	0,01	5,40 ±0,2 7	5,31 ±0,0 8	0
инс	12,0 6±1, 14	13,6 6±0, 71	0	14,0 4±1, 34	15,6 2±1, 34	0	15,8 1±1, 16	15,4 8±1, 15	0	16,1 7±1, 88	16,0 3±1, 06	0
с-пепт	3,22 ±0,3 0	3,80 ±0,2 2	0	3,20 ±0,2 7	3,88 ±0,3 0	0,05	3,86 ±0,2 6	3,14 ±0,3 3	0	3,25 ±0,2 4	3,92 ±0,3 0	0
Инд. Ном а	2,83 ±0,3	2,81 ±0,1	0	3,71 ±0,45	3,57 ±0,32	0	4,34 ±0,42	3,88 ±0,39	0	3,55 ±0,51	4,4±0,34	0
Инд. Сагo	0,54 ±0,06	0,37 ±0,03	0,09	0,35 ±0,1 6	0,36 ±0,0 7	0	0,29 ±0,05	0,30 ±0,02	0	0,31 ±0,05	0,27 ±0,02	0

p<0,05

Таблица 19 - Состояние углеводного обмена у женщин после ГЭ с аднексэктомией и без таковой без формирования МС (n=47).

срок	До лечения			Через 3 месяца			Через 6 месяцев			Через 12 месяцев		
Группа	1 группа	2 группа	p	1 группа	2 группа	p	1 группа	2 группа	p	1 группа	2 группа	p
Глк.	5,14	4,8±	0,05	5,49	5,32	0	5,96	5,5±	0,01	5,39	5,29	0
Тош.	±0,1	0,15		±0,2	±0,1		±0,1	0,12		±0,2	±0,1	
	5						4			6		
инс	11,6	13,3	0	13,8	15,5	0	15,6	15,4	0	16,0	16,0	0
	±1,1	±0,7		4±1,	8±1,		1±1,	8±1,		1±1,	3±1,	
	4			4	36		09	17		89	07	
с-пепт	3,22	3,77	0	3,01	3,87	0,05	3,8±	3,13	0	3,24	3,9±	0
	±0,3	±0,2		±0,1	±0,2		0,28	±0,3		0,21	0,32	
	0	4		9	9			2				
Инд.	2,73	2,71	0	3,61	3,55	0	4,31	3,84	0	3,54	4,34	0
Ном	±0,2	±0,1		±	±		±	±		±	±0,3	
а	9	1		0,5	0,31		0,32	0,39		0,5		
Инд.	0,52	0,38	0,06	0,35	0,36	0,3	0,28	0,29	0	0,3±	0,26	0
Сагo	±	±		±0,0	±0,0		±	±		0,05	±	
	0,05	0,04		8	6		0,04	0,03			0,03	

p<0,05

Анализ средних показателей глюкозы крови показал, что в 1 группе показатели были достоверно выше, чем во второй (p<0,05). В обеих группах в послеоперационном периоде отмечалось повышение средних показателей глюкозы. Пик повышения средних значений уровня глюкозы приходился на 6 месяцев после проведенного вмешательства, и составил 5,97±0,16 ммоль/л.

Кроме того, нами были оценены **изменения, происходящие в**

углеводном обмене, посредством изменений индекса Нома за 1 год наблюдений. Показатели представлены в таблице 20 и на рисунке 13.

Таблица 20 - Изменение индекса Нома у пациенток 1 и 2 групп.

Группа	Инд. Нома	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 1 год
Группа 1	Без ожирения	2,71	3,17	4,03	2,67
	Ожирение	2,96	4,64	4,25	4,46
Группа 2	Без ожирения	2,83	3,27	3,85	3,71
	Ожирение	2,80	3,75	3,91	4,81

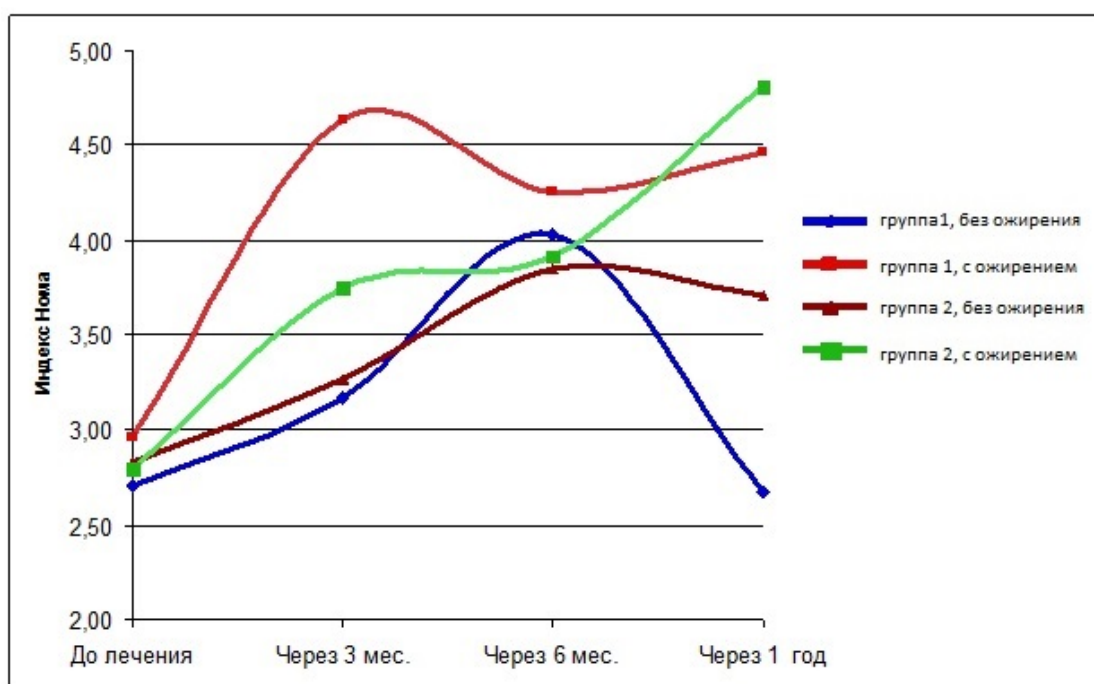


Рисунок 13 - Динамика изменений индекса Нома в течение 12 мес после операции у пациенток 1 и 2 групп.

Оценка показателя производилась согласно ранее разделенным группам, обследуемых пациенток. Поскольку косвенным признаком инсулинорезистентности является индекс Нома, нами был проанализирован

данный показатель, за исследуемый период времени. При анализе средних показателей индекса Нома, в анализируемых группах, были получены следующие результаты. В 1 группе отмечался рост данного показателя, начиная с 3 месяца после выполненной операции, пик которого приходился через 6 месяцев, что составило $3,71 \pm 0,45$ и $4,34 \pm 0,42$ соответственно. К году после оперативного вмешательства данный показатель снижался и составлял $3,55 \pm 0,51$. Указанные показатели превышают среднюю норму, что может указывать на тенденцию к инсулинорезистентности без нарушения показателей инсулина в крови и повышения уровня глюкозы крови. Тенденция к росту индекса Нома во 2 группе так же отмечена, однако пик повышения данного показателя отмечался к 12 месяцам после выполненной операции. Средние показатели составили $2,81 \pm 0,1$ до операции, $3,57 \pm 0,32$; $3,88 \pm 0,39$ через 3 и 6 месяцев соответственно. К году после оперативного лечения средние показатели данного значения составили $4,4 \pm 0,34$. Различия в группах являются достоверными $p < 0,05$.

В основной группе пациенток, где ИМТ был $> 30 \text{ кг/м}^2$, отмечалось скачкообразное повышение индекса Нома, где значения составили порядка 4,64, далее отмечалось некоторое снижение показателей, однако значения индекса Нома соответствовали 4,25 и 4,46 через 6 и 12 месяцев соответственно, что подчеркивает изменения в обмене углеводов, происходящие после проведенного оперативного вмешательства. В группе пациенток, где ИМТ был менее 30 кг/м^2 отмечалось скачкообразное увеличение параметров индекса Нома, преимущественно через 6 месяцев, что составило 4,03. Через 12 месяцев после вмешательства показатели вернулись, к значениям, которые были зафиксированы до операции, и составили 2,67.

При анализе женщин из группы, где ИМТ составил менее 30 кг/м^2 , скачкообразных изменений в исследуемом параметре не было, через 3 месяца отмечалось повышение индекса Нома до 3,27, через 6 месяцев 3,85, через 12 месяцев — 3,71 соответственно. Схожие изменения отмечались и в к группе,

где ИМТ был более 30 кг/м².

Таким образом, тенденция изменения индекса НОМА в 1 и 2 группах, где изначально ИМТ был более 30 кг/м², имели схожую тенденцию. Скачкообразное повышение показателей через 3 месяца, с последующим сохранением высоких показателей в течение последующих 12 месяцев. Мы пришли к выводу, что двухстороннее удаление придатков не влияет на изменения в углеводном обмене, посредством изменения индекса НОМА. Значимым является только наличие ожирения до момента оперативного вмешательства, которое является предиктором в развитии дальнейших изменений углеводного обмена.

Нами был проанализирован еще один показатель, характеризующий инсулинорезистентность - индекс Caro. Тенденция изменения средних показателей в основной и контрольной группе были аналогичными значениям индекса Нома. Динамика показателей представлена на диаграмме. Различия в группах достоверные $p < 0,05$.

Поскольку в основе развития метаболического синдрома лежит гиперинсулинемия, нами были проанализированы показатели уровня инсулина как до оперативного вмешательства, так и в исследуемые сроки после вмешательства. Гиперинсулинемии за отчетный период зафиксировано не было. Однако отмечалась тенденция роста показателей уровня инсулина через 3, 6, 12 месяцев после операции в обеих группах. Различия между группами пациенток являются достоверными, $p < 0,05$. В 1 группе средние показатели были достоверно выше, чем во 2 группе. Этот факт позволяет считать пациенток, перенесших оперативное вмешательство, пациентками из группы риска по развитию инсулинорезистентности, и как следствие сахарного диабета.

Нами было проанализировано **изменения артериального давления** у пациенток обеих групп.

Средние значения систолического и диастолического артериального

давления в различные сроки до и после оперативного лечения представлены в таблицах 21-23.

Таблица 21 - Динамика систолического и диастолического артериального давления среди пациенток 1 и 2 групп, перенесших оперативное вмешательство (n=116).

Сроки исследо вания	АД систолическое			АД диастолическое		
	Группа 1 (n=68)	Группа 2 (n=48)	p	Группа 1 (n=68)	Группа 2 (n=48)	p
До лечения	132,59±1,82	129,26±1,84	0,58	78,89±1,91	76,30±1,86	0,58
Через 3 мес	136,59±6,31	143,92±2,03	0,01	84,07±3,82	87,15±1,59	0,01
Через 6 мес	147,78±3,55	137,96±1,63	0,05	93,55±1,85	85,55±1,54	0
Через 12 мес	140,00±6,27	139,63±1,64	0,78	88,15±3,86	88,55±1,38	0,17

Таблица 22 - Динамика систолического и диастолического артериального давления среди пациенток основной и группы сравнения, перенесших оперативное вмешательство, с формированием МС (n=69).

Сроки	АД систолическое			АД диастолическое		
	1 группа	2 группа	p	1 группа	2 группа	p
До лечения	133±2,31	129,3±2,1		81,32±1,5	71,1±2,01	0,04
Через 3 мес	137,03±2,93	145,5±2,8		90,5±2,6	81,1±2	0,05
Через 6 мес	147,01±3,08	138,3±3,24	0,05	91,3±1,5	79,8±2,21	0,003
Через 12 мес	145,18±2,99	139,8±2,4		87,1±3,2	77,2±2,11	

Таблица 23 - Динамика систолического и диастолического артериального давления среди пациенток основной и группы сравнения, перенесших оперативное вмешательство, без формирования МС (n=47).

Сроки	АД систолическое			АД диастолическое		
	1 группа	2 группа	p	1 группа	2 группа	p
До лечения	128±2,95	118±2,25	0,003	75,55±1,3	69,5±2,66	0,01
Через 3 мес	137,03±3,04	124,5±2,74	0,02	86,75±2,36	79,25±2,03	0,01
Через 6 мес	135±2,95	134,5±3,34	0,02	87,5±1,43	77,5±3,39	0,0004
Через 12 мес	135,25±3	132±2,16	0,2	84,5±1,85	79,75±1,79	1,0

Максимальные цифры среднего систолического артериального давления составляли $137 \pm 3,04$ мм рт ст, у пациенток 1 группы через 3 месяца после оперативного лечения. В то время как во 2 группе через 3 месяца данный показатель составил $124,5 \pm 2,74$ мм рт ст.

Данные в исследуемых группах имеют статистически значимые различия. Как в первой, так и во второй группах отмечался рост систолического артериального давления в послеоперационном периоде, по сравнению с исходными значениями. Так в 1 группе средний показатель САД увеличился на 7 мм рт ст, во 2 группе средний показатель увеличился на 14 мм рт ст. (рисунок 14).

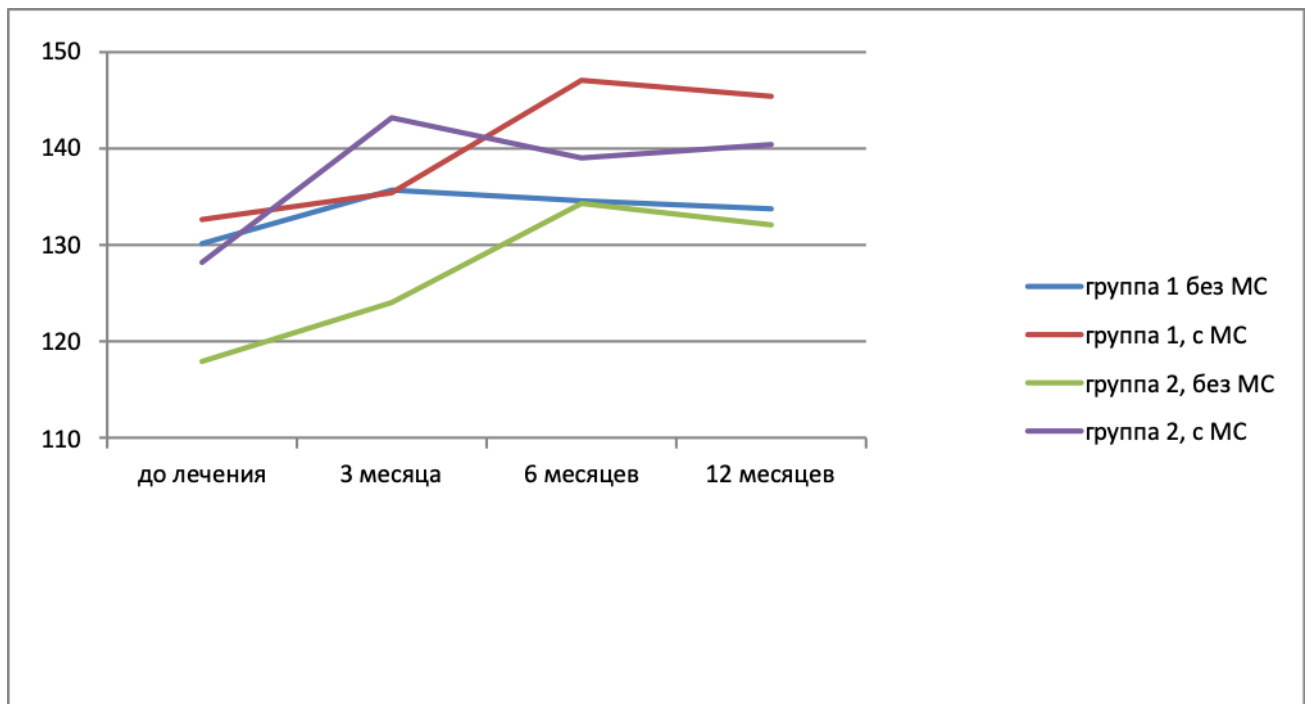


Рисунок 14 - Анализ показателей САД в 1 и 2 группах до и в различные сроки после оперативного лечения у пациенток с МС и без МС.

Показатели ДАД имели схожую тенденцию с изменениями САД. У пациенток 1 группы средние показатели ДАД в послеоперационном периоде через 12 месяцев в среднем увеличились на 9 мм рт ст. У пациенток 2 группы средние показатели увеличились на 10 мм рт ст. Максимальные значения в основной группе отмечались через 6 месяцев после проведенного

оперативного вмешательства и составили $87,5 \pm 1,43$ мм рт ст, в то время как в контрольной группе максимальные показатели среднего ДАД отмечались через 12 месяцев и составили $79,75 \pm 1,79$ мм рт ст.

Можно сделать вывод о том, что в 1 группе, где сформировался МС и с произведенной аднексэктомией, через 6 месяцев значения САД составили $147,78 \pm 3,55$ мм рт ст, а через 12 месяцев составили $140,00 \pm 6,27$ мм рт ст. В 1 группе основной пик повышения САД пришелся на период через 3 месяца после вмешательства и составил $143,92 \pm 2,03$ мм рт ст, с последующим снижением показателей, однако превышающими значения до операции $139,63 \pm 1,64$ и $129,26 \pm 1,84$ мм рт ст соответственно.

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что у пациенток с МС гистерэктомия с придатками является серьезным фактором риска возникновения 2 стадии артериальной гипертензии. У пациенток 2 группы с МС также наблюдали значительное повышение АД к первому году после проведения операции.

Пациентки без МС в 1 и 2 группе также демонстрировали повышение в среднем АД до 135 мм рт ст. Динамика изменения АД была разнонаправленной: в подгруппе пациенток без МС с проведенной гистерэктомией без придатков спустя 12 месяцев после оперативного вмешательства средние значения АД снижались после незначительного повышения в период 3 месяца после операции. В остальных подгруппах пациенток средние показатели АД имели тенденцию к устойчивому повышению.

3.4. Влияние гормональных препаратов на развитие метаболического синдрома

С целью оптимизации терапии пациенток с заболеваниями матки и придатков перед оперативным вмешательством нами была проведена работа по изучению влияния предоперационной гормональной терапии на развитие метаболического синдрома.

В предварительное исследование были приглашены пациентки, с гиперплазией эндометрия (ГЭ), миомой матки (ММ) и эндометриозом (ЭМ), обратившихся в Калужскую Областную Клиническую больницу с 2012 по 2014 год, которым планировали выполнение операции в объеме гистерэктомии с придатками и без придатков.

Критериями включения являлись: возраст до 47 лет, ИМТ до 30, согласие пациентки на получение гормональной терапии.

Критериями исключения являлись:

1. Артериальная гипертензия.
2. Инсулинорезистентность с базальной гиперинсулинемией.
3. Дислипидемия (повышение содержания триглицеридов (ТГ) и/или снижение содержания ЛПВП).
4. Нарушенная толерантность к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа.
5. Абдоминальное ожирение.
6. ИМТ более 30.

Нами были отобраны 26 пациенток в возрасте от 42 до 47 лет (средний возраст $45,23 \pm 1,6$ лет), отвечающие критериям исследования, которым планировали проведение гистерэктомии с придатками или без. Распределение пациенток по возрасту представлено на рисунке 15.

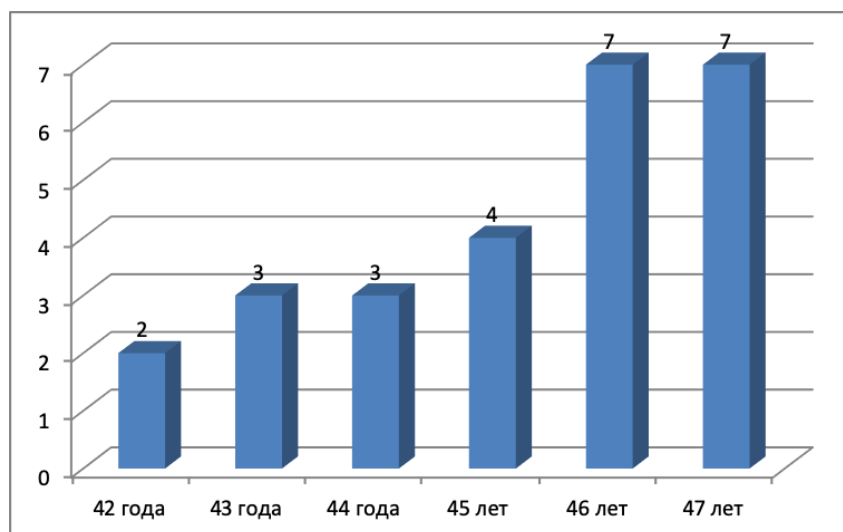


Рисунок 15 - Распределение пациенток по возрасту, получавших гормональные препараты, перед выполнением оперативного вмешательства.

Из них в первую группу (гистерэктомия с придатками) входили 14 (54%) пациенток, во вторую – 12 (46%). ИМТ пациенток до начала исследования находился в пределах от 25 до 30 кг/м² ($27,49 \pm 2,49$ кг/м²). Гормональная терапия и, в частности, оральные контрацептивы, противопоказаны пациенткам с тяжелой степенью ожирения, но могут быть использованы у тех женщин, у которых имеется небольшой избыток массы тела. Согласно рекомендациям Европейского общества по контрацепции (2008), наличие ожирения у пациентки автоматически относит применение пероральных контрацептивов у нее к категории приемлемости II по классификации ВОЗ.

До обращения к врачу комбинированные оральные контрацептивы применяли 2 (7,69%) пациентки, ВМС – 2 (7,69%) пациентки. Длительность лечения составляла 3 месяца.

Обследование проводили перед началом терапии и в течение всего исследования. На протяжении гормональной терапии пациентки были трижды обследованы (с частотой 1 раз в месяц) на предмет формирования метаболического синдрома.

Пациенткам проводили измерение артериального давления, массы тела, ОТ/ОБ, лабораторные исследования глюкозы крови и содержания в сыворотке крови липидов (триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, холестерин).

В зависимости от выявленной клинической ситуации пациенткам были предложено несколько вариантов терапии: комбинированные оральные контрацептивы (Ярина, Новинет, Регулон) были назначены 8 (31%) пациенток из 26, препараты прогестеронового ряда (Норколут) назначены 10 (38%) пациенткам и препараты центрального действия (Депо-Провера) – 8 (31%) пациенткам. Данные представлены на рисунке 16.

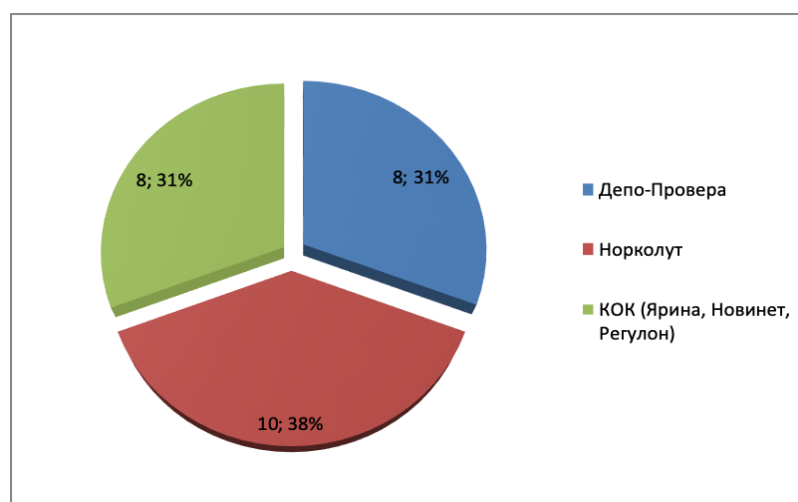


Рисунок 16 - Распределение типов гормональной терапии среди обследованных пациенток представлено на диаграмме.

Следует отметить, что при анализе индивидуальных показателей пациенток и средних показателей в группах с различной гормональной терапией достоверных различий между группами нами обнаружено не было, поэтому в дальнейшем мы не проводили деления группы пациенток на подгруппы, а рассматривали изменения в целом, у 26 пациенток. Динамика изменений ИМТ, массы тела, ОТ/ОБ представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Динамика изменений исследуемых показателей представлена в таблице (n=26).

Параметр	До лечения	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца
Масса тела	77,17±2,17	78,80±1,96	79,7±2,26	80,45±2,26
	77,2±1,7*	78,5±2,01*	79,0±1,69*	79,5±2,1*
ИМТ	27,5±2,51	28,7±1,73	29,82±1,01	30,98±0,9
	27,43±2,33*	28,1±1,92*	28,5±1,69*	29,3±0,9*
ОТ/ОБ	0,85±0,03	0,86±0,01	0,88±0,01	0,90±0,01
	0,85±0,02*	0,86±0,02*	0,86±0,01*	0,87±0,01*

*- данные, полученные в подгруппе пациенток, которые по результатам проведенной предоперационной гормональной терапии не демонстрировали предикторов МС (n=8)

Среди пациенток с предикторами МС (n=18) средние значения массы тела были следующими - до лечения $77,17 \pm 2,17$, через месяц после начала лечения - $78,80 \pm 1,96$, через 2 месяца - $79,7 \pm 2,26$, через 3 месяца - $80,45 \pm 2,26$. Значения ИМТ среди пациенток без предикторов МС демонстрировали следующую динамику: до лечения $77,2 \pm 1,7$, через месяц после начала лечения - $78,5 \pm 2,01$, через 2 месяца - $79,0 \pm 1,69$, через 3 месяца - $79,5 \pm 2,1$. Полученные данные представлены на рисунке 17.

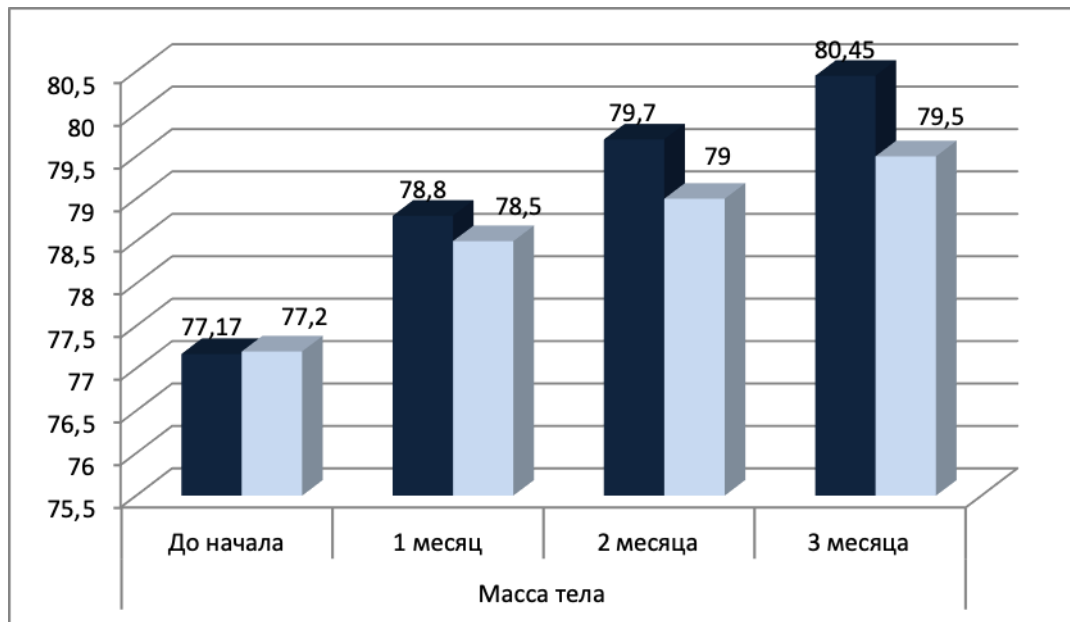


Рисунок 17 - Динамика изменений средней массы тела в исследуемых группах пациенток в различные сроки после начала гормональной терапии (n=26).

Таким образом, изменения массы тела у пациенток в обеих подгруппах имеют сходные тенденции и демонстрируют увеличение показателя в период предоперационной гормональной терапии.

Ввиду незначительного размера выборки, статистически значимых различий между этими двумя подгруппами пациенток нами обнаружено не было.

Среди пациенток с предикторами МС ($n=18$) средние значения ИМТ были следующими - до лечения $27,5 \pm 2,51$, через месяц после начала лечения - $28,7 \pm 1,73$, через 2 месяца - $29,82 \pm 1,01$, через 3 месяца - $30,98 \pm 0,9$. Значения ИМТ среди пациенток без предикторов МС также демонстрировали положительную динамику, но не настолько выраженную (рисунок 18).

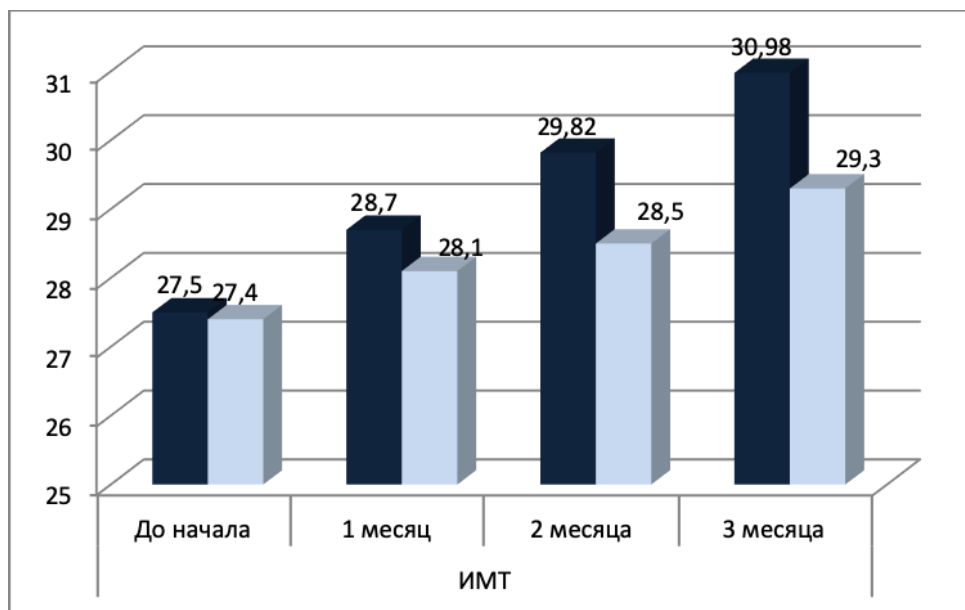


Рисунок 18 - Динамика изменений индекса массы тела в исследуемых группах пациенток в различные сроки после начала гормональной терапии ($n=26$).

Таким образом, изменения ИМТ в обеих подгруппах имеют сходные тенденции.

Ввиду незначительного размера выборки, статистически значимых различий между этими двумя подгруппами пациенток нами обнаружено не было.

Следует отметить, что в исследование изначально попала часть пациенток с абдоминальным ожирением ($OT/OB > 0,8$), в течение 3-х месяцев гормональной терапии среднее значение этого показателя увеличивалось и менялось от 0,85 до 0,90. При ретроспективном анализе полученных данных

видно, что в подгруппе пациенток без предикторов МС показатель среднего отношения ОТ/ОБ также демонстрировал незначительную положительную динамику.

Среди пациенток с предикторами МС (n=18) средние ОТ/ОБ были следующими - до лечения $0,85 \pm 0,03$, через месяц после начала лечения - $0,86 \pm 0,01$, через 2 месяца - $0,88 \pm 0,01$, через 3 месяца - $0,9 \pm 0,01$. Значения ИМТ среди пациенток без предикторов МС демонстрировали следующую динамику: до лечения $0,85 \pm 0,02$, через месяц после начала лечения - $0,86 \pm 0,02$, через 2 месяца - $0,86 \pm 0,01$, через 3 месяца - $0,87 \pm 0,02$.

Таким образом, изменения среднего соотношения ОТ/ОБ у пациенток в обеих подгруппах имеют сходные тенденции и демонстрируют увеличение показателя в период предоперационной гормональной терапии. Данные о динамике изменений ОТ/ОБ в исследуемых группах пациенток в различные сроки после начала гормональной терапии представлены на рисунке 19.

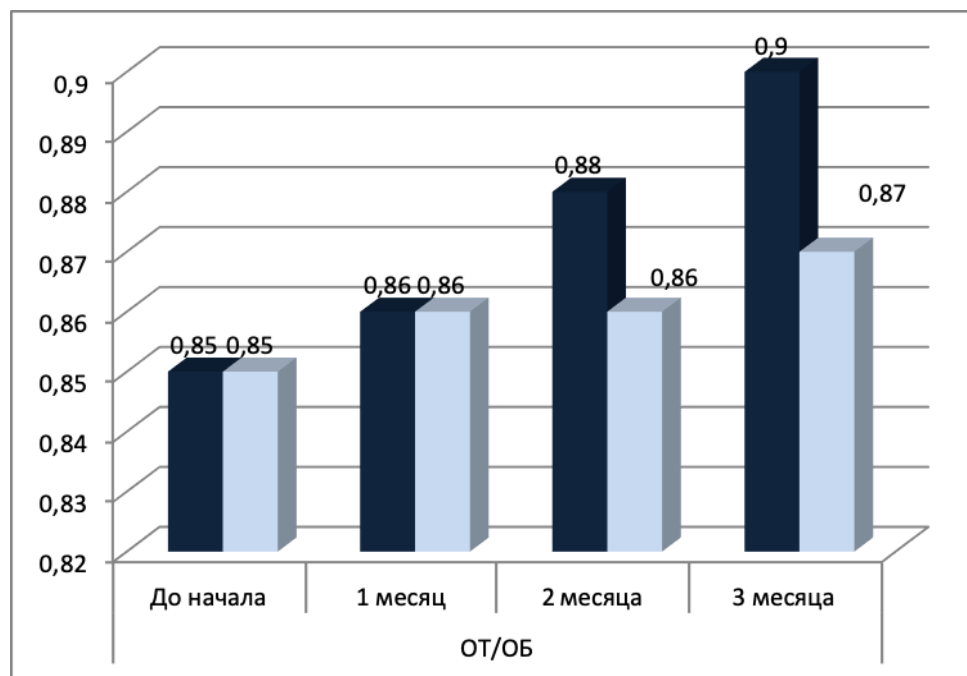


Рисунок 19 - Динамика изменений ОТ/ОБ в исследуемых группах пациенток в различные сроки после начала гормональной терапии (n=26).

Ввиду незначительного размера выборки, статистически значимых различий между этими двумя подгруппами пациенток нами обнаружено не было. В пилотное исследование были приглашены пациентки, у которых липидный профиль соответствовал возрастной норме. В течение исследования наблюдали незначительные разнонаправленные колебания показателей, однако, стоит отметить повышение триглицеридов (ТГ), значительное повышение и выход за нормальные значения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение среднего значения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и незначительное повышение средних значений холестерина.

Средние значения ТГ колебались в пределах от $1,75 \pm 0,1$ до начала гормональной терапии до $1,93 \pm 0,09$ в конце исследования. Средние значения ЛПВП демонстрировали увеличение с $1,34 \pm 0,1$ до $1,47 \pm 0,18$ в первый месяц после начала гормональной терапии, а на протяжении последующих двух месяцев наблюдений этот показатель снижался до $1,41 \pm 0,02$ и возвращался практически к исходному значению $1,37 \pm 0,08$ (рисунок 20).

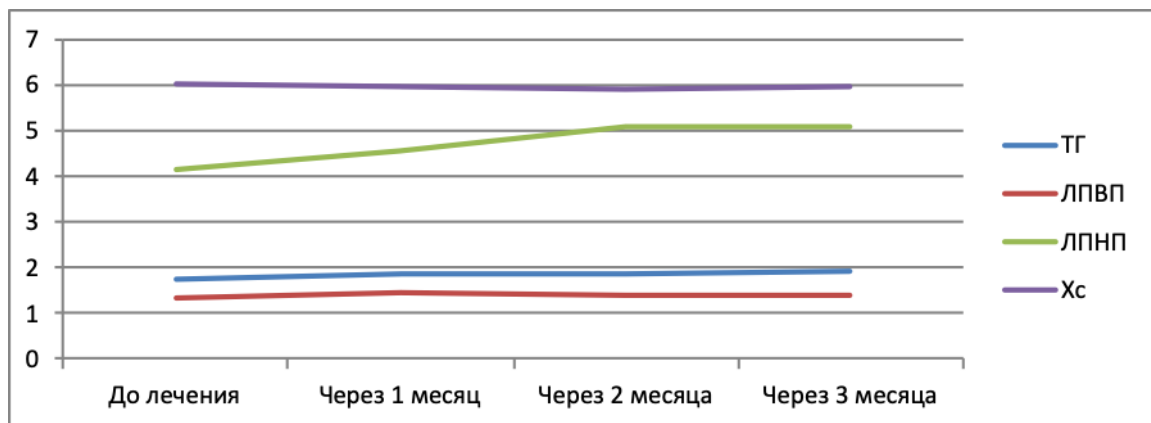


Рисунок 20 - Динамика изменений липидного профиля.

Изменения липидного профиля на протяжении проведенного исследования отображены в таблице ниже (таблица 25).

Таблица 25 - Изменения липидного профиля на протяжении проведенного исследования отображены в таблице ниже.

Срок	До лечения	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца
ТГ	1,75±0,1	1,84±0,18	1,89±0,11	1,93±0,09
ЛПВП	1,34±0,1	1,47±0,18	1,41±0,02	1,37±0,08
ЛПНП	4,12±0,1	4,58±0,21	5,06±0,17	5,1±0,22
Хс	6,02±0,11	5,98±0,25	6,03±0,2	6,04±0,29

Средние значения ЛПНП демонстрировали устойчивый рост на протяжении 3-х месяцев наблюдений и варьировали от 4,12±0,1 до 5,1±0,22, при индивидуальной норме для данного половозрастной группы в 5,00. Т.е. у части пациенток (12 женщин из 26, 46,15%) этот показатель был превышен и вышел за границы нормы. Средние значения холестерина демонстрировали незначительные изменения на протяжении проведенного исследования и изменялись незначительно, от 6,02±0,11 до начала терапии, 5,98±0,25 в первый месяц, до 6,04±0,29 к окончанию лечения.

Таким образом, формирование предвестников МС можно отследить по незначительным изменениям в липидограмме пациенток (таблица 26).

Таблица 26 - Динамика систолического и диастолического артериального давления в группе обследованных пациенток (n=26).

Сроки обследования	АД систолическое	АД диастолическое
До лечения	119±2,25	69,5±2,01
Через 1 мес	120,5±2,74	69,25±2,1
Через 2 мес	119,5±2,31	71,28±1,8
Через 3 мес	121±3,06	69,75±2,3

Формирование предикторов метаболического синдрома в результате проведенной гормональной терапии наблюдали у 18 (69,23%) пациенток из 26. К концу 3-его месяца периодические подъемы артериального давления были выявлены у 10 (38,46%) пациенток, начальные стадии ожирения – более чем у половины (14 случаев, 53,85%), гиперлипидемию диагностировали почти у 70% пациенток (у 18 из 26) (таб. 24).

Для изучения роли влияния наследственных факторов на развитие метаболического синдрома нами была предпринята попытка выявить генетические особенности у пациенток.

Генетическое исследование проводили однократно, прицельно по предикторам формирования МС. Результаты генотипирования приведены в таблице ниже.

При анализе генотипов пациенток из подгруппы с предикторами МС и без таковых была обнаружена примерно одинаковая выявляемость генотипов ТС и ТТ гена АроЕ, полиморфизма с.388Т>С (16,6% по сравнению с 12,5% и 83,4% в сравнении с 87,5 %, соответственно), несколько большая частота выявления генотипа СС гена АроЕ, полиморфизма с.526С>Т (83,4% по сравнению с 75% в подгруппе без МС). Данные представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Частоты встречаемости исследованных генотипов у пациенток с предикторами метаболическим синдромом (n=18) и в группе сравнения (n=8).

Генотипы и аллели		Пациентки с предикторами МС (n=18)		Пациентки без предикторов МС (n=8)	
		Частота n	%	Частота n	%
АроЕ, с.388Т>С	Т/Т	15	83,4%	7	87,5 %
	Т/С	3	16,6%	1	12,5%
	С/С	0	0,0%	0	0,0%

Продолжение таблицы 27.

ApoE, c.526C>T	CC	15	83,4%	6	75 %
	CT	3	16,6%	2	25 %
	TT	0	0,0%	0	0,0%
ACE, c.2306- 109_2306- 108ins288	ins/ins	4	22,22%	2	25%
	ins/del	12	66,7%	4	50 %
	del/del	2	11,1%	2	25%
ITGB3 1565 T>C	T/T	13	72,2%	6	75 %
	C/T	5	27,8%	1	12,5 %
	C/C	0	0	1	12,5 %

Также в подгруппе с MC генотип ID гена ACE, c.2306-109_2306-108ins288 встречался несколько чаще, чем у пациенток без MC (66,7% против 50 %), а вариант DD – в 2 раза реже, чем в группе сравнения (11,1% против 25 %). Генотип TT гена ITGB3 1565 T>C в группе пациенток с предикторами MC обнаруживали в 72,2%, а в подгруппе без MC с частотой 75%. сравнения данный вариант встречался у 46,4% обследованных. Гетерозиготу TC в основной группе выявляли в 27,8% случаев, а гомозиготный вариант CC вообще не был обнаружен, тогда как в подгруппе пациенток без предикторов MC эти значения составили 12,5 % и 12,5 %, соответственно.

Таким образом, изученные генетические особенности пациенток из подгрупп с предикторами развития MC и без таковых встречались приблизительно с равной частотой, статистически значимых различий между подгруппами нами обнаружено не было.

Проведенный анализ позволяет утверждать, что в данной группе пациенток наследственные факторы развития MC вносят менее существенный вклад, чем гормональная терапия.

Следует отметить, что к концу третьего месяца гормональной терапии периодические подъемы артериального давления наблюдали у 38% пациенток, начальные стадии ожирения – у 53%, а гиперлипидемию – у 69%. При начальной степени ожирения гормональная терапия способствует неблагоприятному патоморфозу метаболического синдрома, который почти не прослеживается по базовым критериям метаболического синдрома (только по изменениям ИМТ, соотношению ОТ/ОБ и липидограммы).

Учитывая неблагоприятное влияние предоперационной гормональной терапии на общее состояние здоровья пациенток, консервативное лечение было отменено и пациенткам предложено оперативное вмешательство.

В дальнейшем нами было принято решение о нецелесообразности предоперационной гормональной терапии для остальных пациенток, вошедших в основное исследование.

3.5. Генетические особенности пациенток, перенесших оперативные вмешательства на органах малого таза с формированием в последующем метаболического синдрома или без такового

Генетические особенности были изучены у 40 пациенток (1 группа n=26, 2 группа n=14), оперированных по поводу лейомиомы, эндометриоза и гиперпластических процессов эндометрия в объеме гистерэктомии с придатками (1 группа) и гистерэктомии без придатков (2 группа). У всех пациенток были проведены исследования полиморфизма гена ApoE по 2 вариантам (388 T>C и 526C>T), гена ACE (полиморфизм I/D) и гена ITGB3 (позиция 1565, замена T>C). Всего проведено 160 генетических тестов. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) с помощью точного теста Фишера [Вейр Б., 1995]. Рассчитывали ожидаемую гетерозиготность полиморфизма генов. Относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой (D) рассчитывали по формуле:

$$D=(hobs - hexp)/hexp ,$$

где hobs и hexp – ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность, соответственно.

Для оценки отклонений расчетной гетерозиготности от ожидаемой пороговый уровень значимости p-value принимали равным 0,05. Различия ниже заданного уровня в индивидуальных частотах считали достоверными.

Для всех изученных генов соответствие равновесию Харди-Вайнберга не выходило за пороговый уровень различий менее 5%.

В соответствии с поставленной задачей, выборка пациенток была разделена на 2 группы: с проявлениями составляющих МС и без таковых. В обеих группах проанализированы частоты встречаемости генотипов и аллельных вариантов по изучаемым параметрам. Таким образом, за основную группу были приняты пациентки, имеющие симптом, а за группу сравнения – с его отсутствием (таблица 28).

Таблица 28 - Генотипы и частота встречаемости аллелей у пациенток, оперированных по поводу лейомиомы, эндометриоза и гиперпластических процессов эндометрия в объеме пангистерэктомии (1 группа) и гистерэктомии без придатков (2 группа).

Генотип		Частота генотипа		Частота аллелей	Соответствие равновесию Харди-Вайнберга, D
		Абс. (n)	%		
ApoE, с.388T>C	TT	33	82,5%	T/C: 0,91/0,09	D = 0,36
	TC	7	17,5%		
ApoE, с.526C>T	CC	30	75,0%	C/T: 0,87/0,13	D = 0,81
	CT	10	25,0%		
ACE, с.2306- 109_2306- 108ins288	II	12	30,0%	I/D: 0,55/0,45	D = 0,38
	ID	18	45,0%		
	DD	10	25,0%		
ITGB3 1565 T>C	TT	24	60,0%	T/C: 0,79/0,21	D = 1,6
	TC	12	30,0%		
	CC	4	10,0%		

Артериальная гипертензия:

В группе пациенток с артериальной гипертензией (n=22) гетерозиготный вариант гена ApoE, с.526C>T в группе пациентов с АГ выявляли в 3 раза чаще, чем в группе сравнения (36,4% против 11,1%), в то время как, гомозиготу обнаруживали чаще, TT по гену ApoE, с.388T>C, что составило (95,5% и 72,2% наблюдений, соответственно) (таблица 29).

Таблица 29 - Частота встречаемости исследованных генотипов у пациенток с артериальной гипертензией (n=22) и в группе сравнения (n=18).

Генотипы и аллели		Артериальная гипертензия			
		Основная группа (n=22)		Группа сравнения (n=18)	
		Частоты	% по столбцу	Частоты	% по столбцу
ApoE, c.388T>C	T/T	21	95,5%	13	72,2%
	T/C	1	4,5%	5	27,8%
	C/C	0	0,0%	0	0,0%
ApoE, c.526C>T	CC	14	63,6%	16	88,9%
	CT	8	36,4%	2	11,1%
	TT	0	0,0%	0	0,0%
ACE, c.2306- 109_2306- 108ins288	ins/ins	5	22,7%	7	38,9%
	ins/del	11	50,0%	7	38,9%
	del/del	6	27,3%	4	22,2%
ITGB3 1565 T>C	T/T	13	59,1%	11	61,1%
	C/T	6	27,3%	6	33,3%
	C/C	3	13,6%	1	5,6%

* p<0,05

Гомозиготы в варианте Del/Del (27,3%) и гетерозиготы (50%) по инсерционно-делеционной замене гена ACE встречались в группе пациенток с АГ чаще, чем гомозиготы варианта Ins/Ins (22,7%), в то время как в группе сравнения (n=18) генетические варианты II и ID были выявлены с одинаковой частотой (38,9%). Частота генотипов TT, CT гена ITGB3 была сравнимой в группе сравнения и группе с АГ, а гомозигота CC гена ITGB3 в группе с АГ встречалась почти в три раза чаще, чем в группе без таковой (13,6% и 5,6%, соответственно).

При анализе аллельных вариантов изученных генов получены следующие результаты (таблица 30):

Таблица 30 - Частота выявления аллельных вариантов у пациенток с артериальной гипертензией.

АроЕ, с.388Т>С	Основная группа (АГ) n	Основная группа %	Группа сравнения, n	Группа сравнения, %
Аллель Т	43	98	31	86
Аллель С	1	2*	5	14
АроЕ, с.526С>Т	Основная группа (АГ) n	Основная группа %	Группа сравнения n	Группа сравнения, %
Аллель С	36	82	34	94
Аллель Т	8	18	2	6
АСЕ, с.2306- 109_2306- 108ins288	Основная группа (АГ) n	Основная группа %	Группа сравнения, n	Группа сравнения, %
Аллель I	21	48	21	58
Аллель D	23	52	15	42
ITGB3, с. 176Т>С	Основная группа (АГ) n	Основная группа %	Группа сравнения, n	Группа сравнения, %
Аллель Т	32	73	28	78
Аллель С	12	27	8	22

* $p < 0,05$

Аллельный вариант С гена АроЕ (с.388 Т>С) встречался в группе сравнения в семь раз чаще, чем в основной: 14% против 2%, $p = 0,049$), однако в группе пациенток с АГ, данный аллельный вариант встречался

значительно реже. Нами были выявлены достоверные различия ($p=0,049$) между группами по аллелю С гена АроЕ (с.388 Т>С).

У пациенток с АГ аллель Т гена АроЕ (с.526 С>Т) встречался в три раза чаще, чем в группе сравнения (18% и 6%, соответственно).

У пациенток с АГ аллель D гена ACE встречался чаще, чем вариант I, в группе сравнения, при этом распределение шло обратным образом.

Аллельный вариант Т гена ITGB3 1565 Т>С в основной группе выявляли несколько реже, чем в группе сравнения (73 и 78%, соответственно).

Наше исследование выявило достоверные различия между пациентами с АГ и группой сравнения по гену АроЕ (с.388 Т>С), а также аллели риска развития артериальной гипертензии у изученной группы пациенток. Такими аллелями риска являются: аллельный вариант Т гена АроЕ (с.526 С>Т) и аллельный вариант D гена ACE. Данное предположение требует дальнейших исследований на больших группах пациенток.

Метаболический синдром.

При анализе генотипов пациенток из группы с метаболическим синдромом ($n=27$) и группы сравнения ($n=13$) (табл.) была обнаружена большая выявляемость генотипа ТС гена АроЕ, полиморфизма с.388Т>С (18,5% по сравнению с 7,7% в группе сравнения), большая частота выявления генотипа СС гена АроЕ, полиморфизма с.526С>Т (81,5% по сравнению с 61,5% в группе сравнения). Так, в основной группе в полтора раза чаще обнаруживали генотип ID гена ACE, с.2306-109_2306-108ins288 (51,9% против 30,8% в группе сравнения), а вариант DD – в 3 раза реже, чем в группе сравнения (14,8% против 46,2%).

Частоты встречаемости исследованных генотипов у пациенток с метаболическим синдромом и в группе сравнения представлены ниже. В первую группу вошли 27 пациенток, во вторую группу вошли 13 женщин (таблица 31).

Таблица 31 - Частоты встречаемости исследованных генотипов у пациенток с метаболическим синдромом (n=27) и в группе сравнения (n=13).

Генотипы и аллели		Метаболический синдром			
		Основная группа (n=27)		Группа сравнения (n=13)	
		Частота n	%	Частота n	%
ApoE, c.388T>C	T/T	21	81,5%	12	92,3%
	T/C	6	18,5%	1	7,7%
	C/C	0	0,0%	0	0,0%
ApoE, c.526C>T	CC	22	81,5%	8	61,5%
	CT	5	18,5%	5	38,5%
	TT	0	0,0%	0	0,0%
ACE, c.230G- 109_230G- 108ins288	ins/ins	9	33,3%	3	23,1%
	ins/del	14	51,9%	4	30,8%
	del/del	4	14,8%	6	46,2%
ITGB3 1565 T>C	T/T	18	66,7%	6	46,2%
	C/T	8	29,6%	4	30,8%
	C/C	1	3,7%	3	23,1%

Генотип ТТ гена ITGB3 1565 T>C в группе сравнения данный вариант встречался у 46,4% обследованных, в то время как, в группе пациенток с МС обнаруживали в 66,7%. Гетерозиготу ТС в основной группе выявляли в 29,6% случаев, а гомозиготный вариант СС- в 3,7%, в группе сравнения эти показатели составили 30,8% и 23,1%, соответственно.

При анализе аллельных вариантов изученных генов в обеих группах пациенток обнаружили следующее: аллельный вариант С гена ApoE c.526C>T также обнаруживали несколько чаще (91% и 86% в группе

сравнения), в основной группе аллельный вариант С гена ApoE, с.388T>C встречался вдвое чаще, чем в группе сравнения (9% и 4 %, соответственно), вариант I гена ACE выявлен только в 38% случаев в группе сравнения и в 59% в основной группе. Аллельный вариант Т гена ITGB3 1565 T>C в основной группе выявляли несколько чаще, чем в группе сравнения (81,48% и 62,0%, соответственно) (таблица 32).

Таблица 32 - Частота выявления аллельных вариантов у пациенток с метаболическим синдромом.

ApoE, с.388T>C	Основная группа (МС), n	Основная группа (МС), %	Группа сравнения, n	Группа сравнения, %
Аллель Т	49	91,0	25	96,0
Аллель С	5	9,0	1	4,0
ApoE, с.526C>T	Основная группа (МС), n	Основная группа (МС), %	Группа сравнения, n	Группа сравнения, %
Аллель С	49	91,0	19	86,36
Аллель Т	5	9,0	3	13,64
ACE, с.2306- 109_2306- 108ins288	Основная группа (МС), n	Основная группа (МС), %	Группа сравнения, n	Группа сравнения, %
Аллель I	32	59,26	10	38,0
Аллель D	22	40,74	16	62,0
ITGB3, с. 176T>C	Основная группа (МС), n	Основная группа (МС), %	Группа сравнения, n	Группа сравнения, %
Аллель Т	44	81,48	16	62,0
Аллель С	10	18,52*	10	38,0*

*p=0,053

Таким образом, полученные данные позволяют выделить кандидатные аллели риска развития метаболического синдрома у обследованных пациенток. Это аллельный вариант С гена ApoE, с.388T>C, вариант С гена ApoE с.526C>T, вариант I гена ACE, вариант Т гена ITGB3 1565 T>C. Данное предположение требует дальнейших исследований на больших группах пациенток.

Нарушения жирового обмена.

Анализ генотипов пациенток с нарушениями жирового обмена (n=16) и группы сравнения (n=24) (табл. 31 и 32) показал большую частоту встречаемости генотипа ТС гена ApoE, полиморфизма с.388T>C (28,6% по сравнению с 11,5% в группе сравнения), большая частота выявления генотипа СТ гена ApoE, полиморфизма с.526C>T (35,7% по сравнению с 19,2% в группе сравнения).

В группе сравнения несколько чаще обнаруживали генотип ID гена ACE, с.2306-109_2306-108ins288 (56,5% против 35,7% в группе сравнения), а вариант DD – значительно чаще, чем в группе сравнения (50,0% против 13,0%). Генотип ТТ гена ITGB3 1565 T>C в группе пациентов с нарушениями жирового обмена обнаруживали в 42,9%, в к группе сравнения данный вариант встречался у 69,2% обследованных.

Гомозигота по варианту С в основной группе встречалась в 5 раз чаще, чем в группе сравнения (21,4% и 3.8%, соответственно) (таблица 33-35).

Таблица 33 - Частоты встречаемости исследованных генотипов у пациенток с нарушениями жирового обмена (n=16) и в группе сравнения (n=22).

Генотипы и аллели		Нарушения жирового обмена			
		Основная группа с нарушениями жирового обмена (n=16)		Группа сравнения (n=24)	
		Частоты n	%	Частоты n	%
ApoE, c.388T>C	T/T	12	71,4%	22	88,5%
	T/C	4	28,6%	2	11,5%
	C/C	0	0,0%	0	0,0%
ApoE, c.526C>T	CC	13	64,3%	17	80,8%
	CT	3	35,7%	7	19,2%
	TT	0	0,0%	0	0,0%
ACE, c.2306- 109_2306- 108ins288	ins/ins	5	14,3%	7	30,4%
	ins/del	8	35,7%	10	56,5%
	del/del	3	50,0%	7	13,0%
ITGB3 1565 T>C	T/T	11	42,9%	13	69,2%
	C/T	3	35,7%	9	26,9%
	C/C	2	21,4%	2	3,8%

Таблица 34 - Частота выявления аллельных вариантов у пациенток с нарушениями жирового обмена и в группе сравнения.

АpoE, с.388T>C	Основная группа (НЖО), n	Основная группа (НЖО), %	Группа сравнения, n	Группа сравнения, %
Аллель T	28	87	46	96
Аллель C	4	13	2	4
АpoE, с.526C>T	Основная группа (НЖО), n	Основная группа (НЖО), %	Группа сравнения, n	Группа сравнения, %
Аллель C	29	91	43	83
Аллель T	3	9	9	17
ACE, с.2306- 109_2306- 108ins288	Основная группа (НЖО), n	Основная группа (НЖО), %	Группа сравнения, n	Группа сравнения, %
Аллель I	18	56	24	50
Аллель D	14	44	24	50
ITGB3, с. 176T>C	Основная группа (НЖО), n	Основная группа (НЖО), %	Группа сравнения, n	Группа сравнения, %
Аллель T	25	78	35	78
Аллель C	7	22	13	22

При анализе изучаемых генов, и их аллельных вариантов, получены следующие результаты: в основной группе аллельный вариант С гена ApoE, с.388T>C встречался втрое чаще, чем в группе сравнения (13% и 7%, соответственно), аллельный вариант С гена ApoE с.526C>T обнаруживали вдвое реже (9% и 17% в группе сравнения), вариант I гена ACE выявляли в 56% в основной группе и в 50% случаев в группе сравнения.

Аллельный вариант Т гена ITGB3 1565 T> в группе сравнения встречался с той же частотой, что и в основной группе, что составило 78%.

Исходя из данных, полученных в ходе исследования, можно предположить, что аллелем риска возникновения нарушений жирового обмена у пациенток, которым выполнена субтотальная гистерэктомия с придатками, может являться аллель С гена ApoE, с.388T>C. Данное предположение может потребовать исследований на больших группах пациенток.

При анализе генотипов пациенток, оперированных в объеме гистерэктомии с придатками (n=26) и без придатков (n=14), были получены следующие результаты (таблица 33 и 34).

Таблица 35 – Частоты встречаемости генотипов у пациентов с гистерэктомией с придатками (n=26) и без придатков (n=14).

Генотип и аллели		Группа 1 (n=26)		Группа 2 (n=14)	
		Частота n		Частота n	%
ApoE, с.388T>C	T/T	23	88,5%	10	71,4%
	T/C	3	11,5%	4	28,6%
	C/C	0	0,0%	0	0,0%
ApoE, с.526C>T	CC	21	80,8%	9	64,3%
	CT	5	19,2%	5	35,7%
	TT	0	0,0%	0	0,0%

Продолжение таблицы 35.

ACE, с.2306- 109_2306- 108ins288	ins/ins	10	38,5%	2	14,3%
	ins/del	13	50,0%	5	35,7%
	del/del	3	11,5%	7	50,0%
ITGB3 1565 T>C	T/T	18	69,2%	6	42,9%
	C/T	7	26,9%	5	35,7%
	C/C	1	3,8%	3	21,4%

При анализе генотипов пациенток 1 (n=24) и 2 групп (n=14) была обнаружена меньшая выявляемость генотипа ТС гена АроЕ, полиморфизма с.388Т>С (11,5% по сравнению с 28,6% в группе 2), также меньшая частота выявления генотипа СТ гена АроЕ, полиморфизма с.526С>Т (19,2% по сравнению с 35,7% в группе 2). Во 2 группе почти в пять раз чаще обнаруживали генотип DD гена ACE, с.2306-109_2306-108ins288 (50,0% против 11,5% в 1 группе), а гетерозиготу ID – значительно чаще, чем в группе 1 (50,0% против 35,7%).

Аллельный вариант С гена ITGB3 1565 Т>С в 1 группе выявляли вдвое реже, чем во 2 (17% и 39%, соответственно) (p=0,007) (таблица 36).

Таблица 36 - Частота выявления аллельных вариантов у пациенток 1 и 2 групп.

АроЕ, с.388Т>С	Группа 1, n	Группа 1, %	Группа 2, n	Группа 2, %
Аллель Т	49	94	24	86
Аллель С	3	6	4	14
АроЕ, с.526С>Т	Группа 1, n	Группа 1, %	Группа 2, n	Группа 2, %
Аллель С	47	90	23	82

Продолжение таблицы 36.

Аллель Т	5	10	5	18
ACE, с.2306-109_2306-108ins288	Группа 1, n	Группа 1, %	Группа 2, n	Группа 2, %
Аллель I	33	63	9	32
Аллель D	19	37*	19	68*
ITGB3, с. 176T>C	Группа 1, n	Группа 1, %	Группа 2, n	Группа 2, %
Аллель Т	43	83	17	61
Аллель С	9	17*	11	39*

*p<0,05

Генотип ТТ гена ITGB3 1565 T>C в 1 группе обнаруживали в 69,2% случаев, во 2 группе данный вариант встречался у 42,9% обследованных. Гомозигота по варианту С в 1 группе встречалась в 4 раза реже, чем во 2 (3,8% и 21,4%, соответственно).

При анализе аллельных вариантов изученных генов обнаружили следующее: в 1 группе аллельный вариант С гена APOE, с.388T>C встречался вдвое реже, чем во 2 (6% и 14%, соответственно), аллельный вариант Т гена APOE с.526C>T обнаруживали почти вдвое реже (10% и 18% во 2 группе), вариант I гена ACE выявляли в 63% в 1 группе и в 32% случаев во 2 (p=0,007).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что аллель D гена ACE и аллель Т гена ITGB3 1565 T>C являются маркерами раннего возникновения гинекологической патологии, представленной миомой матки, эндометриозом и гиперпластическими процессами эндометрия.

Установлено, что у пациенток, перенесших оперативные вмешательства на матке и придатках в связи с миомой матки, эндометриозом и гиперплазией эндометрия наиболее частот встречаются следующие генетические маркеры,

участвующие в формировании МС. Среди предикторов АГ: **ApoE, с.388Т>С, аллель Т – 98%**, ApoE, с.526С>Т, аллель Т – 18%, **АСЕ, с.2306-109_2306-108ins288, вариант D – 52%**. Среди предикторов МС: **ApoE, с.526С>Т, аллель С -91%**, **АСЕ, с.2306-109_2306-108ins288, вариант I – 59%**, **ITGB3, с. 176Т>С, аллель Т – 81,5%**; предикторы НЖО: ApoE, с.388Т>С, аллель С – 13%. Высокую частоту встречаемости генетических маркеров МС можно рассматривать в качестве предикторов миомы матки, эндометриоза и гиперплазии эндометрия.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении нескольких десятилетий широко обсуждается вопрос о взаимосвязи патологии репродуктивной системы и метаболического синдрома. В работах Я.В. Бохмана подробно освещен вопрос гормонозависимого варианта рака эндометрия, среди пациенток с ожирением, гипертонической болезнью, сахарным диабетом. Данная триада экстрагенитальных признаков была объединена в понятие метаболического синдрома. МС имеет генетически детерминированный характер и обусловлен внутриутробным программированием. Пациентки с функциональными нарушениями периферических и центральных звеньев гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, относятся к группе риска по развитию данного состояния. Выше указанные звенья гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы подчиняются механизмам, контролирующим влияние не только внутренней среды на гомеостаз, но и внешней – социальные, экологические, стрессовые и другие факторы. Которые способны оказывать влияние на механизмы, в которых участвует гипоталамус с системой нейротрансмиттеров, центральная нервная система, и другие биологически активные вещества.

Нами выявлены и определены частоты встречаемости генетических маркеров, участвующих в формировании МС у пациенток, перенесших оперативные вмешательства на матке и придатках в связи с миомой матки, эндометриозом и гиперплазией эндометрия составила. Высокую частоту встречаемости генетических маркеров МС можно рассматривать в качестве предикторов раннего развития миомы матки, эндометриоза и гиперплазии эндометрия. Таким образом, полученные нами результаты еще раз подтверждают теорию о генетически обусловленной взаимосвязи МС с гиперпластическим синдромом у женщин.

При анализе патологии системы репродукции, сформировавшейся у

наблюдаемых нами пациенток, было установлено, что причины, по которым обращаются в стационар, с возрастом изменяются и нозологические формы гинекологической патологии. С увеличением возраста уменьшается количество пациенток с эндометриозом и его сочетанием с миомой матки. Нами установлено, что начиная с пременопаузального периода, частота пациенток, поступающих в стационар с диагнозом миома матки в сочетании с аденомиозом, стабильно составляет 50%. Кроме того, с увеличением возраста отмечается тенденция к увеличению пациенток с изолированной миомой матки (25% к 37%). Полученные нами результаты согласуются с данными мировой литературы.

Аналогичная закономерность прослеживалась по параметру серозных цистаденом, что подтверждает точку зрения о необходимости и целесообразности удаления придатков матки у пациенток пре и постменопаузальных возрастов в виду высокой онконастороженности. Важно отметить, что если у пациенток позднего репродуктивного возраста частота гистерэктомий без придатков соотносится к гистерэктомиям с придатками как 2:1, то у пациенток старшей возрастной группы как 1:20 и не имеет тенденции к снижению.

Метаболический синдром относится к синдромам центрального генеза. В его развитии ведущая роль принадлежит нарушениям гипоталамо-гипофизарного-яичникового звена, в частности, удаление овариальной ткани. Согласно данным литературы, МС развивается у 15% женщин, перенесших овариоэктомию. Исходя из полученных нами данных о генетической общности МС с патологией системы репродукции, мы проанализировали исходные экстрагенитальные заболевания, имеющие непосредственное отношение к метаболическому синдрому, в группе пациенток с миомой матки, эндометриозом и гиперпластическими процессами эндометрия. Обращала на себя внимание исходно высокая встречаемость среди пациенток артериальной гипертензии (54%) и нарушений жирового обмена (50%). Частота исходной АГ была аналогичной

у пациенток 1 (гистерэктомия с придатками) и 2 (гистерэктомия без придатков) групп и составила соответственно 56 и 50%. Исходные нарушения обмена липопротеидов среди пациенток 1 группы встречались в 2 раза чаще, чем во 2 группе, что, по-видимому, может быть обусловлено более старшим возрастом пациенток.

При анализе особенностей менструальной функции нами были выявлены различия, обусловленные возрастом и видом патологии системы репродукции. В частности, самый большой процент пациенток, не предъявлявших жалоб, был отмечен при лейомиомах (почти 54%). Данный парадокс можно объяснить случайным обнаружением данной патологии у пациенток постменопаузального возраста с аменореей при профилактических осмотрах.

Интересно отметить, что наименьший средний возраст на момент обращения к врачу был у пациенток с сочетанием лейомиомы+эндометриоза+гиперплазии эндометрия, т.е. с гиперпластическим синдромом: $46,8 \pm 1,3$ года. Полученные нами результаты согласуются с выявленными нами генетическими маркерами МС в данной группе пациенток. Множественные аллели МС сочетались с гиперпластическими заболеваниями матки у более молодых женщин.

При анализе репродуктивной функции мы не выявили достоверных различий по количеству родов между группами, однако количество аборт среди пациенток 2 группы в 2 раза превышало таковое в 1 группе. Методы гормональной контрацепции использовали 20 женщин 1 группы и только 8 во второй. По-видимому, высокая частота инструментального прерывания беременности может лежать в основе формирования дисгормональных заболеваний различной локализации.

Огромный интерес в формировании МС занимают социальные факторы. Известно, что распространенность МС колеблется между расовыми и этническими группами. Другие факторы, связанные с МС, включают пожилой возраст, низкий социально-экономический статус, курение.

Частота встречаемости МС, согласно проведенному исследованию, среди жителей Нью-Йорка показало следующие результаты. Окончательная выборка составила 53,5% женщин, 39,2% белых, 26,5% латиноамериканцев, 23,3% черных и 11,0% азиатов. Почти половина участников (48,3%) родились за пределами Соединенных Штатов. Большинство (54,1%) из обследуемых групп имели как минимум среднее образование, 39,1% имели годовой доход семьи менее \$ 25.000. Более половины населения имели избыточный вес (35,4%) или ожирением (25,7%) [107]. Более того, описана прямая корреляция между ожирением и уровнем доходов. Риск развития ожирения и метаболического синдрома тем выше, чем ниже уровень доходов. В рационе у обследуемых групп преобладала высококалорийная пища, содержащая простые углеводы, газированные напитки и жиры [122].

Полученные нами данные полностью согласуются с результатами мировых исследований. Нами обнаружено, что удаленность места жительства от районного центра более 120 км, низкий уровень образования, наличие полной семьи, низкий уровень доходов являются провоцирующими социальными факторами формирования МС.

Растущая эпидемия ожирения в США несет существенное увеличение заболеваемости и смертности, а также увеличение расходов на здравоохранение. Согласно, оценкам американских специалистов 72500 тысяч американцев страдают ожирением. Ожирение является результатом сочетания внешнесредовых и личностных факторов, однако чаще всего рассматривается не как заболевание, а как недостаток характера и отсутствие силы воли. Учитывая такое отношение в обществе, приводящее к дискриминации в отношении лиц, страдающих ожирением, что снижает вероятность эффективного вмешательства. Виды патологии, связанные с ожирением становятся все более распространенными. Все больше внимания уделяется переходу от ожирения, сахарного диабета и выявления физиологических изменений, которые происходят на этом пути, зачастую сменяя друг друга и возможности раннего выявления пациентов и

профилактики заболеваний и их осложнений. Интересной на наш взгляд является информация показавшая, у некоторых пациентов с повышенным ИМТ – количество жира в организме нормальное (метаболически здоровые тучные) [79, 159], в противоположность, при нормальных значениях ИМТ может наблюдаться повышенное содержание жира («худые толстяки») [72, 147]. Описанные особенности могут служить доказательством генетической неоднородности МС, определяющие различные фенотипы ожирения, многообразие компонентов МС и их сочетаний, различные сроки развития, тяжесть течения и прогноз. Нами также установлена необходимость исследовать семейный анамнез пациенток выявления дополнительных факторов риска. Для этого достаточно собирать анамнез о состоянии здоровья ближайших родственников: родителей и братьев и сестер для выявления ранних случаев заболеваний в семье.

Если говорить о влиянии оперативных вмешательств на органах малого таза, как о дополнительных факторах риска формирования МС, то следует упомянуть, что гистерэктомия является наиболее часто выполняемой гинекологической операцией у женщин [140]. При этом гистерэктомия часто сочетается с удалением придатков матки. Большинство зарубежных и отечественных онкологов придерживаются мнения, что женщинам перименопаузального периода, особенно при наличии образований в области придатков, показана аднексэктомия. Доля радикальных оперативных вмешательств в России составляет 38%, в Великобритании 25%, в США 36%, в Швеции 35%. Среди жительниц Дании, 75% женщины моложе 50 лет, гистерэктомия выполняется более, чем в 6000 случаев. [131]. В России средний возраст оперируемых составляет 40,5 лет, что составляет 40% от всех выполняемых операций на женских половых органах. [18].

Известно, что вмешательства на матке и придатках приводят к значительному ухудшению состояния здоровья, вызывая выраженные изменения в организме пациентки. У женщин значительно возрастает риск развития сердечно-сосудистой патологии и когнитивных нарушений в

перименопаузе после двухстороннего удаления придатков, по сравнению с таковыми при естественной менопаузе [144]. Другими отдаленными проявлениями после радикальных вмешательств, оказывающих отдаленное влияние на организм женщины, являются -урогенитальные расстройства, остеопороз, психоэмоциональные нарушения, эндокринные нарушения ожирение, дислипидемия, нарушения углеводного обмена. Все вышеизложенное способствует росту сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертензии. Согласно литературным данным в 60-85% случаев, женщины, перенесшие операции на матке и придатках, имеют все выше указанные нарушения [3, 22, 97, 117].

Сегодня, нет единого мнения, касающегося патогенеза развития метаболических и психоэмоциональных нарушений, формирующихся после оперативных вмешательств, проведенных на матке и придатках. По-видимому, операция оказывает опосредованное повреждающее действие на гипоталамо-гипофизарную систему [169]. Рядом исследователей показано, что нарушения функциональной активности центров саморегуляции и адаптации рассматриваются в качестве причин развития вегето-сосудистых и невротических симптомов, данные центры находятся в непосредственной близости к центрам гипоталамо-гипофизарного комплекса. Эти нарушения связаны со срывом адаптации, так и с общим старением организма[95]. Чаще всего регистрируются следующие изменения: нагрубание молочных желез (37,3%), вегетативные расстройства (34%), диффузное увеличение щитовидной железы (27,6%) [33]. В работе Третьякова Л.М. была выявлена следующая закономерность между объемом операции и вегето-невротическими нарушениями: после гистерэктомии без придатков частота данной патологии встречалась у 27,3% пациенток, а после удаления матки с придатками у 55% [32]. По данным Липис С.М., сохранение придатков матки не препятствует развитию вегето-невротических нарушений в отдаленном периоде, однако предотвращает развитие данных нарушений в ближайшие сроки после операции [21]. Наличие или отсутствие яичников не оказывало

существенного влияния на частоту вегето-невротических расстройств через 1,5-2 года после операции. Важно отметить, что изменения настроения связывают с нарушением синтеза нейротрансмиттеров и частично снижающихся уровней бета-эндорфинов, норадреналина и серотонина. Так, среди психо-эмоциональных расстройств преобладали депрессивные[5] . Что же касается изменений метаболизма в организме женщины после перенесенных операций, то нарушения белкового и жирового обменов носили более выраженный характер после удаления одного или обоих яичников [10]. Оперированные пациентки прибавляли в весе спустя 3 года после операции, а избыточный вес отмечали 84,7% из них [15] . Известно, что гипоестрогения приводит к повышению резистентности к инсулину и нарушению толерантности к глюкозе [58]. В исследовании Nurses Health Study было выявлено, что у женщин с олигоменореей на фоне снижения уровня эстрогенов в два раза повышается риск развития СД тип II [100].

Таким образом, операции на женских половых органах являются не только органоуносящими, но и существенно влияют на метаболизм в организме, вызывая ряд серьезных осложнений, как в ближайшем, так и отдаленном периодах.

При сравнении психо-эмоционального состояния пациенток, оперированных с аднексэктомией (1 группа) и без (2 группа) количество баллов в 1 группе было больше, чем во 2, что может быть объяснено удалением придатков матки, которые являются источником эстрогенов, участвующих в сложных биохимических процессах, ответственных за формирование психо-эмоционального статуса. Кроме того, и в 1 во 2 группе отмечена тенденция, характеризующая увеличение количества баллов через три месяца после оперативного вмешательства, по сравнению с последующим периодом, а именно через 6 и 12 месяцев. Данный факт можно объяснить испытываемыми переживаниями женщин, после перенесенной операции, с последующим формированием адаптивных механизмов.

В результате проведенного исследования нами также установлено, что

исходный ИМТ менее 30 является фактором риска незначительного (до 5 кг) набора веса в послеоперационном периоде в первые полгода после гистерэктомии и не зависит от факта удаления придатков. В период после 6 месяцев после операции наблюдается статистически незначимое снижение веса.

Кроме того, в течение первых 12 месяцев нет необходимости уделять пристальное внимание изменениям липидного профиля у пациенток как с аднексэктомией, так и без таковой. Тем не менее, согласно литературным данным, к 3 году после оперативного вмешательства отмечается значимое повышение уровня общего холестерина, прогрессирующее к 5 году после гистерэктомии с аднексэктомией.

Нами также установлено, что средние показатели глюкозы крови достоверно увеличиваются в обеих группах пациенток после операции. Пик повышения средних значений уровня глюкозы приходился на 6 месяц после проведенного вмешательства, и составляет $5,97 \pm 0,16$ ммоль/л.

Поскольку косвенным признаком инсулинорезистентности является индекс Нома, нами был проанализирован данный показатель за исследуемый период времени. В группе с аднексэктомией отмечался рост данного показателя, начиная с 3 месяца после выполненной операции, пик которого приходился на 6 месяц, что составило $3,71 \pm 0,45$ и $4,34 \pm 0,42$ соответственно. К году после оперативного вмешательства данный показатель снижался и составлял $3,55 \pm 0,51$. Указанные показатели превышают среднюю норму, что может указывать на тенденцию к инсулинорезистентности без нарушения показателей инсулина в крови и повышения уровня глюкозы крови. Тенденция к росту индекса Нома у пациенток без аднексэктомии так же отмечена, однако пик повышения данного показателя отмечался к 12 месяцам после операции. Средние показатели составили $2,81 \pm 0,1$ до операции, $3,57 \pm 0,32$; $3,88 \pm 0,39$ через 3 и 6 месяцев соответственно. К году после оперативного лечения средние показатели данного значения составили $4,4 \pm 0,34$. Различия в группах являются достоверными $p < 0,05$.

Тенденция изменения средних показателей индекса Саго в группах с аднексэктомией и без таковой были аналогичными индексу Нома.

Также нами выявлена тенденция роста уровня инсулина через 3, 6, 12 месяцев после операции в обеих группах. Различия между группами $p < 0,05$, что позволяет рассматривать пациенток, перенесших оперативное вмешательство, как группу риска по развитию инсулинорезистентности, и как следствие сахарного диабета.

Проведенное нами генетическое обследование позволило выделить кандидатные аллели риска развития метаболического синдрома у обследованных пациенток. Это аллельный вариант С гена АроЕ, с.388Т>С, вариант С гена АроЕ с.526С>Т, вариант I гена ACE, вариант Т гена ITGB3 1565 Т>С. Данное предположение требует дальнейших исследований на больших группах пациенток.

Наше исследование выявило достоверные различия между пациентами с АГ и группой сравнения по гену АроЕ (с.388 Т>С), а также аллели риска развития артериальной гипертензии в изученной группе пациенток. Такими аллелями риска являются: аллельный вариант Т гена АроЕ (с.526 С>Т) и аллельный вариант D гена ACE. Данное предположение требует дальнейших исследований на больших группах пациенток.

На основании полученных данных можно предположить, что аллель С гена АроЕ, с.388Т>С может являться аллелем риска возникновения нарушений жирового обмена у пациенток, которым выполнена субтотальная гистерэктомия с придатками. Это предположение требует дальнейших исследований на больших группах.

Выявление генетических факторов риска может свидетельствовать о более раннем манифесте гинекологической патологии, и как следствие, о более раннем оперативном лечении. Полученные нами результаты согласуются с данными мировой литературы о доминирующих генных факторах МС.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток, перенесших оперативные вмешательства на матке и придатках в связи с миомой матки, эндометриозом и гиперплазией эндометрия метаболический синдром исходно наблюдался в 51,72 % случаев и имел тенденцию к увеличению в течение года после оперативного вмешательства (59,48%) ($p < 0,05$).
2. У пациенток, перенесших оперативные вмешательства на матке и придатках в связи с миомой матки, эндометриозом и гиперплазией эндометрия наиболее частот встречаются следующие генетические маркеры, участвующие в формировании МС. Среди предикторов АГ: ApoE, с.388T>C, аллель T – **98%**, ApoE, с.526C>T, аллель T – 18%, ACE, с.2306-109_2306-108ins288, вариант D – **52%**. Среди предикторов МС: ApoE, с.526C>T, аллель C – **91%**, ACE, с.2306-109_2306-108ins288, вариант I – **59%**, ITGB3, с.176T>C, аллель T – **81,5%**. Среди предикторов нарушений жирового обмена: ApoE, с.388T>C, аллель C – 13%. Высокую частоту встречаемости генетических маркеров МС можно рассматривать в качестве предикторов миомы матки, эндометриоза и гиперплазии эндометрия. Кроме того, аллель D гена ACE и аллель T гена ITGB3 1565 T>C являются маркерами раннего возникновения гинекологической патологии, представленной миомой матки, эндометриозом и гиперпластическими процессами эндометрия.
3. Изменения массы тела и ИМТ были выявлены у всех пациенток, перенесших гистерэктомию. Удаление придатков матки не оказывает выраженного влияния на массу тела и ИМТ. У пациенток с исходным ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ значимое повышение веса отсутствовало. При исходном ИМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$ в течение 6 мес после операции происходило незначительное (до 5 кг) увеличение веса. Изменения соотношения ОТ/ОБ в течение 12 мес после операции отсутствовали.
4. Операция гистерэктомии с придатками и без таковых не вызывает значимых изменений параметров липидного обмена (общего холестерина,

ЛПВП, ЛПНП и ТГ) в течение 12 месяцев после оперативного вмешательства.

5. Операция гистерэктомии с придатками и без таковых не вызывает значимых изменений параметров углеводного обмена. Установлено, что независимо от удаления придатков в течение 6 месяцев послеоперационного периода отмечалось повышение средних показателей глюкозы до уровня $5,97 \pm 0,16$ ммоль/л. Изменения индекса НОМА зависели от исходного ИМТ. У пациенток с исходным ИМТ > 30 кг/м², выявлено скачкообразное повышение показателя через 3 месяца, с последующим сохранением высоких показателей в течение последующих 12 месяцев. При исходном ИМТ < 30 кг/м², скачкообразных изменений в исследуемом параметре не было. Изменения индекса Саго были аналогичными значениям индекса Нома. Таким образом, значимым фактором является только наличие исходного ожирения.

6. Операция гистерэктомии является провоцирующим фактором развития и усугубления течения АГ. Независимо от удаления придатков матки в течение 6 месяцев после операции среднее значение САД возрастает на 14 мм рт.ст. Наиболее выраженные изменения САД имеют пациентки с исходным ИМТ > 30 кг/м² и аднексэктомией. Изменения ДАД имеют схожую тенденцию с изменениями САД.

7. Наиболее значимым изменениям в течение 12 месяцев после операции подвергались такие компоненты МС, как масса тела и АД. Данные изменения не зависели от объема оперативного вмешательства (гистерэктомия с придатками или без), а были обусловлены только исходным параметром ИМТ > 30 кг/м².

8. Сопутствующими факторами риска формирования МС у пациенток, перенесших гистерэктомию с придатками и без являлись: семейный анамнез (наличие сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений жирового обмена и СД у родственников 1 степени родства), социальные факторы (низкий уровень образования, доход ниже прожиточного минимума, полная семья,

проживание в удаленности от областного центра), репродуктивный анамнез (высокий паритет абортов).

9. Группы риска по формированию МС среди обследованных пациенток независимо от объема оперативного вмешательства были представлены пациентками с исходно высоким ИМТ (более 30), с исходной АГ 1-2 степени, с выявленными генетическими маркерами (ApoE, с.388T>C, аллель T, ApoE, с.526C>T, аллель C, ACE, с.2306-109_2306-108ins288, вариант D, ITGB3, с.176T>C, аллель C).

10. Профилактические мероприятия, направленные на снижение клинических проявлений МС, необходимо проводить в первые 3 месяца после оперативного вмешательства, независимо от его объема для пациенток группы высокого риска.

11. Предоперационная гормональная терапия является более выраженным фактором риска формирования МС, чем генетические маркеры.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В предоперационном периоде необходимо:

- Тщательно собирать анамнез жизни для определения исходной группы риска для пациенток, которым рекомендовано оперативное лечение.
- Тщательно собирать семейный анамнез для формирования группы высокого риска по сердечно-сосудистым заболеваниям и нарушениям жирового обмена.
- Проводить генотипирование по наиболее распространённым аллелям (ApoE, с.388T>C, аллель T, ApoE, с.526C>T, аллель C, ACE, с.2306-109_2306-108ins288, вариант D, ITGB3, с. 176T>C, аллель C), участвующим в формировании нарушений жирового обмена, МС и АГ для пациенток с отягощённым семейным анамнезом. С особым вниманием необходимо относиться к пациенткам с ранним началом гиперпластического синдрома, что может косвенно указывать на отягощённый генетический анамнез.
- Формировать группы пациенток в зависимости от степени тяжести АГ.

2. После проведения оперативного лечения:

- Для пациенток группы риска по возникновению нарушений жирового обмена рекомендовать в обязательном порядке модификацию образа жизни, коррекцию пищевого поведения, режим физической нагрузки.
- Ведение дневников питания и АД.
- Для пациенток с негативным восприятием окружающего мира и себя рекомендована работа с медицинским психологом,
- Назначать менопаузальную гормональную терапию с ежегодным соотношением риска и пользы с проводимым лечением.
- Рекомендовано наблюдение терапевта для всех пациенток, кардиолога и эндокринолога – для пациенток из групп повышенного риска МС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ- артериальная гипертензия
АД - артериальное давление
АЛТ- аланинаминотрансфераза
АСТ- аспартатаминитрансфераза
АПФ – ангиотензин- превращающий фермент
ГИ- гиперинсулинемия
ГЭ – гиперплазия эндометрия
ГСПГ- глобулин, связывающий половые гормоны
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
ЛПВП- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП- липопротеиды очень низкой плотности
ММ -лейомиома матки
МС - метаболический синдром
НЖО – нарушение жирового обмена
НТГ - нарушение толерантности к глюкозе
ОБ – объем бедер
ОТ – объем талии
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
СД- сахарный диабет
ХС- холестерин
ЭМ – эндометриоз матки
LPL- липопротеинлипаза
АСЕ – ген ангиотензин-превращающего фермента

ApoE – аполипопротеин E

DMPA -депо-медроксипрогестерона ацетат

ITGB3- интегрин В3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Е.Н., Соколова Д.А., Григорян О.Р. Контрацепция у женщин с ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13. - № 3. – С. 65-69.
2. Бабак О.Я., Кравченко Н.А. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов // Укр. терапевт. журн. – 2005. – № 2. – С.89-96.
3. Балабанова В.В. Лечение женщин с психическими нарушениями, обусловленными гипофункцией яичников различного генеза: автореф. дис. ... кан. мед. наук. – Москва, 1992. – 25 с.
4. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин.: СПб. – 2005. – 440 с.
5. Бенедиктов Д.И., Бутунов О.В. Психоэмоциональное состояние женщин репродуктивного возраста после частичной или полной кастрации //Акушерство и гинекология. – 1991. – № 3. – С. 62-63.
6. Березнева Н.А., Аверьянова Н.С., Громыко О.Е., Асанов А.Ю., Басаргина Е.Н., Пинелис В.Г. Полиморфизмы генов ренин- ангиотензиновой системы при дилатационной кардиомиопатии у детей // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 3. – С. 14-19.
7. Вейр Б. Анализ генетических данных.: М. – 1995. – 400 с.
8. Воевода М.И., Рагино Ю.И., Чернявский А.М. и соавт. Высокая распространённость метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом в Сибири // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 41-46.
9. Ганчар Е.П., Кажина М.В., Ягодовик И.Н. Метаболический синдром в гинекологической практике // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. - № 2. – 89-92.

10. Гегия Л.К., Данелия Г.С. О последствиях гистерэктомии //Акушерство и гинекология. – 1977. – № 2. – С. 49-53.
11. Глазкова О.Л., Сумятина Л.В., Полетова Т.Н., Фадеев И.Е., Созаева Л.Г. Влияние комбинированных оральных контрацептивов на ранние проявления метаболического синдрома у женщин // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22. - № 1. – С. 40-43.
12. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. — М., 2000. – 259 с.
13. Дедов И.И. Сахарный диабет: руководство для врачей. – Саратов, 2004. – 26 с.
14. Дедов И.И. Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган (Обзор литературы) // Ожирение и метаболизм». – 2006. – Т. 1ю – № 6. – С.6-13.
15. Доброхотова Ю.Э. Функция яичников после гистерэктомии в молодом возрасте // Климактерий и постменопауза. – 1999. – № 4. – С. 10-15.
16. Зотова Т.Ю., Азова М.М., Аисса А.А., Гигани О.О., Фролов В.А. Анализ полиморфизмов генов ангиотензиновой системы (ACE, AGTR1, AGT) и гена ITGB3 у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161. – № 3. – С. 308-312.
17. Кошельская О.А., Винницкая И.В., Конько Т.Ю., Кравченко Е.С., Сулова Т.Е., Карпов Р.С. Сравнительное рандомизированное исследование по оценке влияния длительной терапии розувастатином в сочетании с комбинацией аторвастатина и эзетимиба на показатели углеводного обмена и уровень адипокинов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – № 3. – С. 67-74.
18. Краснопольский В. И. Реабилитация при акушерско-гинекологической патологии. – М., 1980. – С. 52-60.
19. Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н., Мартынов В.И. и др.

- Хирургическая менопауза (пособие для врачей). — М., 2003. — С. 40.
20. Лазебник Л.Б. Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М., 2009. — 184 с.
21. Липис С.М. Последствия односторонней и двусторонней тубэктомии // Здоровье женщины после щадящих и радикальных операций на половых органах. — Л., 1972. — С. 85-115.
22. Можарова Л.Г. Состояние сердечно-сосудистой системы и метаболические изменения у женщин репродуктивного возраста после гистерэктомии с сохранением одного яичника: автореф. дис. ... кан. мед. наук. — Москва, 2005. — 24 с.
23. Моисеев В. С., Демуров Л.М., Кобалава Ж.Д., Чистяков Д.А., Терещенко С.Н., Кондратьев Я. Ю., Коровина Е. А., Носиков В.В. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с гипертонической болезнью, гипертрофией левого желудочка и развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте // Терапевтический архив. — 1997. — Т. 69. — № 9. — С. 18-33.
24. Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Серебрякова В.Н., Афанасьев С.А., Трубачева И.А. Ассоциация полиморфизмов генов ACE, NOS3, ITGB3 и P2RY12 с уровнем общего холестерина и глюкозы у женщин трудоспособного возраста Западно-Сибирского региона // Дальневосточный медицинский журнал. — 2015. — № 2. — С. 79-83.
25. Мяндина Г.И., Зотова Т.Ю., Вареха Л.А., Касапова Е.Н. Полиморфизмы генов ITGB3 и протромбина среди пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца // Здоровье и образование в XXI веке. — 2014. — Т. 16. — № 4. — С. 56-59.
26. Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Симонова Г.И. Распространенность компонентов метаболического синдрома Х в неорганизованной городской

популяции (эпидемиологическое исследование) // Кардиология. – 2001. - № 9. – С. 37-40.

27. Никитин Ю.П., Панин Л.Е., Воевода М.И., Душкин М.И., Рагино Ю.И., Николаев А.Н., Рябиков А.Н., Денисова Д.В., Тихонов А.В. Вопросы атерогенеза. – Новосибирск, 2005. – 371 с.

28. Пузырев В.П., Макеева О.А., Голубенко М.В. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10. – № 3. – С. 479-491.

29. Репина М.А. Менопаузальный метаболический синдром и ожирение // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2003. – Т. 2. - № 3. – С. 35-43.

30. Санько Л.М. Надвлагалищная ампутиация матки без придатков с сохранением маточных сосудов у молодых женщин, страдающих миомой матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1991. – 20 с.

31. Синицын П.А., Порядина Г.И., Хмырова А.П., Петрайкина Е.Е., Пронина Л.А., Щербакова М.Ю., Ларионова В.И. Метаболический синдром у детей и подростков. Клинико-генетические параллели // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 5. – С. 479-483.

32. Третьякова Л.М. Вегетоневротические расстройства после операции по поводу миомы матки // Акушерство и гинекология. – 1980. – № 6. – С. 53-55.

33. Хашаева Т.Х., Магатаева М.Н., Цадкина Г.Г. Клиникоиммуногормональные параллели у женщин с ожирением в климактерическом периоде // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 7. – С. 59-60.

34. Целуйко В.И., Бригвадзе Т.З., Мищук Н.Е., Вашакидзе З.С. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1го типа и его влияние на эффективность терапии олмесартаном у пациентов с гипертонической болезнью // Украинский кардиологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 21-

27.

35. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 3. – С. 32-38.
36. Чубриева С. Ю. Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 2009. – 45 с.
37. Шишкова В.Н. Подводные камни современной контрацепции: фокус на риск тромбозов и метаболические нарушения // Земский врач. – 2012. – Т. 14. – № 3. – С. 5-11.
38. Якушева М.Ю., Сарапульцев П.Ю., Трельская Н.Ю. и соавт. Выявление генетической предрасположенности к возникновению сахарного диабета 2-го типа // Эфферентная терапия. – 2007. – Т. 13. – № 4. – С. 9-12.
39. Akanji A.O., Smith R.J. The insulin-like growth factor system, metabolic syndrome, and cardiovascular disease risk // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2012. – 10 (1). – P. 3-13.
40. Alberti G., Bhopal R., Fischbacher C., Vartiainen E., Unwin N., White M. Predicted and observed cardiovascular disease in South Asians: application of FINRISK, Framingham and SCORE models to Newcastle Heart Project data // J. Public Health (Oxf). – 2005. – Vol. 27 (1). – P. 93-100.
41. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology, and evolution of the clinical syndrome // Ann. J. Med. Sci. – 2001. – Vol. 321 (4). – P. 225-236.
42. Angelico F., Del Ben M., Conti R. et al. Insulin-resistance, the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 1578-1582.
43. Apridonidze T., Essah P.A., Iuorno M.J. et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 90. – P. 1929-1935.
44. Azevedo A., Bettencourt P., Almeida P.B. et al. Increasing number of components of the metabolic syndrome and cardiac structural and functional

abnormalities-cross-sectional study of the general population // BMC Cardiovasc. Disord. – 2007. – Vol. 7 (1). – P. 17.

45. Barac A., Wang H., Shara N.M., de Simone G., Carter E.A., Umans J.G., Yeh J., Dixon D.B., Devereux R.B., Howard B.V., Panza J.A. Markers of inflammation, metabolic risk factors, and incident heart failure in American Indians: the Strong Heart Study // Clin. Hypertens. (Greenwich) – 2012. – Vol. 14 (1). – P. 13-9.

46. Bauwens F.R., Dupres D.F., DeBuyzere M.L. et al. Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension // Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 68 (9). – P. 925-929.

47. Bell D.M., Rutledge D.R., Pepine C.J. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and angiotensin-converting enzyme inhibitor cough in patients with congestive heart failure // Abstracts of the 19-th Congress of the European Society of Cardiology. Stockholm. – 1997. – P. 976.

48. Beksinska M.E., Smit J.A., Kleinschmidt I., Milford C., Farley T.M. Prospective study of weight change in new adolescent users of DMPA, NET-EN, COCs, non-users and discontinuers of hormonal contraception // Contraception. – 2010. – Vol. 81 (1). – P. 30-34.

49. Bella J.N., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Relations of left ventricular mass to fat-free and adipose body mass: the Strong Heart Study // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 2538-2544.

50. Berg K. No effect of insertion/deletion polymorphism at the ACE locus on normal blood pressure level or variability // Clin. Genet. – 1994. – Vol. 45. – P. 169-174.

51. Binkowska M., Woron J. Progestogens in menopausal hormone therapy // Prz. Menopauzainy. – 2015. – Vol. 14 (2). – P. 134-143.

52. Bonds D.E., Lasser N., Qi L., Bryski R., Caan B., Heiss G., Limacher M.C., Liu J.H., Mason E., Oberman A., O'Sullivan M.J., Phillips L.S., Prineas R.J., Tinket L. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49 (3). – P. 459-468.
53. Bruun J.M., Pedersen S.B., Richelsen B. Regulation of interleukin 8 production and gene expression in human adipose tissue in vitro // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1267-1273.
54. Cagnacci A., Paoletti A.M., Renzi A., Orru M., Oilloni M., Melis G.B., Volpe A. Glucose metabolism and Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome during therapy with oral contraceptives containing cyproterone acetate or desogestrel // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – Vol. 88 (8). – P. 3621-3625.
55. Calabro P., Chang D.W., Willerson J.T. et. al. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1112-1113.
56. Carvalho A.L., Correia S., Faro C.J., Duarte C.B., Carvalho A.P., Pires E.M. Phosphorylation of GluR4 AMPA-type glutamate receptor subunit by protein kinase C in cultured retina amacrine neurons // *Eur. J. Neurosci.* – 2002. - Vol. 15 (3). – P. 465-474.
57. Celik A., Diler S. B. Assessment of genetic damage in buccal epithelium cells of painters: micronucleus, nuclear changes, and repair index // *DNA and Cell. Biology*. – 2010. – Vol. 29 (6). – P. 277-284.
58. Carr M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2003. – Vol. 88 (6). – P. 2404-2411.
59. Chedraui P., Perez-Lopez F.R., Hidalgo L., Villacereses D., Dominguez A., Genazzani A.R., Simoncini T. Research Group for the Omega Women's Health

- Project. Evaluation of the presence and severity of menopausal symptoms among postmenopausal women screened for the metabolic syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 27. – P. 1-7.
60. Centerwall B.S. Premenopausal hysterectomy and cardiovascular disease // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1981. – Vol. 139. – P. 58-61.
61. Cole P., Berlin J. Elective hysterectomy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1977. – Vol. 129 (3). – P. 117-123.
62. Colonna S.V., Douglas Case L., Lawrence J.A. A retrospective review of the metabolic syndrome in women diagnosed with breast cancer and correlation with estrogen receptor // *Breast. Cancer Res. Treat.* – 2012. – Vol. 131 (1). – P. 325-331.
63. Comfere T., Sprung J., Kumar M.M., Draper M., Wilson D.P., Williams B.A., Danielson D.R., Liedl L., Warner D.O. Angiotensin system inhibitors in a general surgical population. // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 100 (3). – P. 636-644.
64. Conti E., Carrozza C., Capoluongo E., Volpe M., Crea F., Zuppi C., Andreotti F. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110 (15). – P. 2260-2265.
65. Cook S.D. Advancing treatment with interferon beta-1b (Betaferon/Betaseron) in the next decade--thinking beyond the standard dose // *J. Neurol.* – 2003. – Vol. 4. – P. 15-20.
66. Cook S., Hugli O., Egli M., Vollenweider P., Nicod P., Thorens B., Scherrer U. Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice // *Swiss. Med. Wkly. Swiss.* – 2003. – Vol. 133 (25-26). – P. 360-363.
67. Cuspidi C., Meani S., Fusi V. et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1991-1998.
68. Del Prato S., Felton A.M., Munro N., Nesto R., Zimmet P., Global

Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. Recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* – 2007. – Vol. 157. – P. 47-57.

69. Dekker J.M. Diamant M., Nijpels G., Heine R.J. Metabolic syndrome: limited significance for clinical practice // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2005. – 149 (16). – P. 855-588.

70. Dekker J.M., Nijpels G., Kessels R.P., Kappelle L.J., de Haan E.H., Heine R.J., Stehouwer C.D., Biessels G.J. Blood pressure levels in pre-diabetic stages are associated with worse cognitive functioning in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2009. – Vol. 25 (7). – P. 657-64.

71. Despres J.P. Abdominal obesity as an important component of insulin-resistance syndrome // *Nutrition.* – 2006. – Vol. 9. – P. 452-459.

72. Devorac R.V., De Nino W.F., Ades P.A. et al. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48. – P. 2210-2214.

73. Dijk M.A., Kroon I., Kamper A.M. et al. The angiotensin- converting enzyme gene polymorphism and responses to angiotensins and bradykinin in the human forearm // *J. Cardiovasc. Pharmacology.* – 2000. – Vol. 35 (3). – P. 484-490.

74. Do R., Bailey S.D., Desbiens K., Balisle A., Montpetit A., Bouchard C., Perusse L., Vohl M.C., Engert J.C. Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec Family Study // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57 (4). – P. 1147-1150.

75. Dodani S., Henkhaus R., Dong L., Butler M.G. Apo lipoprotein A1 gene polymorphisms predict cardio-metabolic risk in South Asian immigrants // *Dis Markers.* – 2012. – Vol. 32 (1). – P. 9-19.

76. Eberly L.E., Prineas R., Cohen J.D. et al. Metabolic Syndrome: Risk factor distribution and 18-year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial //

Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29 (1). – P. 123-130.

77. Eckert A.J., Wegrzyn J.L., Liechty J.D., Lee J.M., Cumbie W.P., Davis J.M., Goldfarb B., Loopstra C.A., Palle S.R. Quesada T., Langley C.H., Neale D.B. The evolutionary genetics of the genes underlying phenotypic associations for loblolly pine (*Pinus taeda*, Pinaceae) // Genetics. – 2013. – Vol. – 195 (4). – P. 1353-1372.
78. Felker T., Fainaru R., Hamilton R., Havel R. Secretion of the arginine-rich and A-I apolipoproteins by the isolated perfused rat liver // J. Lipid. Res. – 1977. – Vol. 18. – P. 465-473.
79. Ferrannini E., Natali A., Bell P. et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. – 100 (5). – P. 1166-1173.
80. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity // Science. – 2007. – Vol. 316. – P. 889-894.
81. Frazier-Wood A.C., Glasser S.A., Garvey W.T., Kabagambe E.K., Borecki I.B., Tiwari H.K., Tsai M.Y., Hopkins P.N., Ordovas J.M., Amett D.K. A clustering analysis of lipoprotein diameters in the metabolic syndrome // Lipids. Health Dis. – 2011. – Vol. 10:237. doi: 10.1186/1476-511X-10-237.
82. Ford E. S. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults // Diabetes Care. – 2004. – Vol. – 27 (10). – P. 2444-2449.
83. Ford E.S. Risks for All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Diabetes Associated With the Metabolic Syndrome // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 1769-1778.
84. Ford E.S., Bergmann M.M., Boeing H., Li C., Capewell S. Healthy lifestyle behaviors and all-cause mortality among adults in the United States // Prev. Med. – 2012. – Vol. 55 (1). – P. 23-27.

85. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. et al. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA. – 2002. – Vol. 287 (3). – P. 356-359.
86. Garber A.J. Obesity and type 2 diabetes: which patients are at risk? // Diabetes Obes. Metab. – 2012. – Vol. 14 (5). – P. 399-408.
87. Gaspard U., Endrikat J., Desager J.P., Buicu C., Gerlinger C., Heithecker R. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles // Contraception. – 2004. – Vol. 69 (4). – P. 271-278.
88. Giacchetti G., Faloia E., Sardu C. et al. Different gene expression of the RAS in-human adipose tissue // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1999. – Vol. 23. – P. 71.
89. Gillum R.F., Mussolino M.E., Madans J.H. Body fat distribution, obesity, overweight and stroke incidence in women and men: the NHANES I Epidemic Follow-up Study // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2001. – Vol. 25 (5). – P. 628-638.
90. Glavnik N., Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians // Folia Biol. (Praha). – 2007. – Vol. 53 (22). – P. 69-70.
91. Gupta N., Goel K., Shah P., Misra A. Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention // Endocr. Rev. – 2012. Vol. 33 (1). – P. 48-70.
92. Hajamor S., Despres J.P., Couillard C., Lemieux S., Tremblay A., Prud'homme D., Tchernof A. Relationship between sex hormone-binding globulin levels and features of the metabolic syndrome // Metabolism. – 2003. – Vol. 52 (6). – P. 724-730.

93. Halfon N., Verhoef P.A., Kuo A.A. Childhood antecedents to adult cardiovascular disease // *Pediatr. Rev.* – 2012. – Vol. 33 (2). – P. 51-60.
94. Hamdi H.K., Reznik J., Castellon R., Atilano S.R., Ong J.M., Udar N., Tavis J.H., Aoki A.M., Nesburn A.B., Boyer D.S., Small K.W., Brown D.J., Kenney M.C. Alu DNA polymorphism in ACE gene is protective for age-related macular degeneration // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol. 295. – P. 668-672.
95. Hammond C.B. Menopause and Hormone Replacement Therapy: An Overview // *Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 87 (2). – P. 2-15.
96. Hanson R.L., Imperatore G., Bennett P.H. et al. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51. – P. 3120-3127.
97. Hartmann B.W., Kirchengast S., Albrecht A. et al. Hysterectomy increases the symptomatology of postmenopausal syndrome // *Gynec. Endocr.* – 1995. – Vol. 9. – P. 247-252.
98. Hedderson M.M., Ferrara A., Williams M.A., Holt V.L., Weiss N.S. Androgenicity of Progestins in Hormonal Contraceptives and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. – 30 (5). – P. 1062-1068.
99. Heikkienl S., Auwerxl J., Argmann C.A. Heikkinenl S. PPAR γ in human and mouse physiology // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007. – Vol. 1771 (8). – P. 999-1013.
100. Highlights From the First World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. November 21-22, 2003, Los Angeles, California // *Medscape Diabetes and Endocrinology.*
101. Hofseth L.J., Khan M.A., Ambrose M., Nikolayeva O., Xu-Welliver M., Kartalou M., Hussain S.P., Roth R.B., Zhou X., Mechanic L.E., Zurer I., Rotter

- V., Samson L.D., Harris C.C. The adaptive imbalance in base excision-repair enzymes generates microsatellite instability in chronic inflammation // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112 (12). – P. 1887-1894.
102. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders // *Nature.* – 2006. – Vol. 444. – P. 860-867.
103. Hristova M.G. Metabolic syndrome-from the neurotrophic hypothesis to a theory // *Med. Hypotheses.* – 2013. – Vol. 81 (4). – P. 627-634.
104. Ingelsson E., Sundstrom J., Arnlov J. Insulin resistance and risk of congestive heart failure // *JAMA.* – 2005. – Vol. 20 (3). – P. 334-341.
105. Isomaa B., Henricsson J., Almgren P., Tuomi T., Taskinen M.R., Groop L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes // *Diabetologia.* – 2001. – Vol. 44 (9). – P. 1148-1154.
106. Jolliffe C.J., Janssen I. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49 (8). – P. 891-898.
107. Jordan H.T., Tabaei B.P., Nash D., Angell S.Y., Chamany S., Kerker B. Metabolic syndrome among adults in New York City, 2004 New York City Health and Nutrition Examination Survey // *Prev. Chronic. Dis.* – 2012. – Vol. 9. – E04.
108. Jurkovicova D., Goncalvesova E., Sedlakova B., Hudecova S., Fabian J., Krizanova O. Is the ApoE polymorphism associated with dilated cardiomyopathy? // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2006. – Vol. 25 (1). – P. 3-10.
109. Kabat G.C. Kim M.Y., Peters U., Stefanick M., Hou L., Wactawski-Wende J., Messina C., Shikany J.M., Rohan T.E. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of colorectal cancer in postmenopausal women // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2012. – 21 (4). – P. 326-327.

110. Kahn H.S., Curtis K.M., Marchbanks P.A. Effects of injectable or implantable progestin-only contraceptives on insulin-glucose metabolism and diabetes risk // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26 (6). – P. 216-225.
111. Kanaaya A.M., Herrington D., Vittinghoff E., Lin F., Grady D., Bittner V., Cauley J.A., Barrett-Connor E; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 138 (1). – P. 1-9.
112. Kaput J., Noble J., Hatipoglu B. et al. Application of nutrigenomic concepts to Type 2 diabetes mellitus // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Diseases*. – 2007. – Vol. 17. – P. 89-103.
113. Kannel W.B. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men; versus, women // *J. Gen. Specif. Med.* – 2002. – Vol. 5 (2). – P. 27-37. (21)
114. Kenchaiah S., Sesso Y.D. et al. Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119 (1). – P. 44-52.
115. Khan S.R. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? // *Urol. Res.* – 2012. – Vol. 40 (2). – P. 95-112.
116. Kojima S., Inenaga T., Matsuoka H. et al. The association between salt sensitivity of blood pressure and some polymorphic factors // *J. Hypertension*. – 1994. – Vol. 12 (7). – P. 797-801.
117. Lalinec-Michand M., Engelsmann F., Marino J. Depression after hysterectomy: a comparative study // *Psychosomatics*. – 1988. – Vol. 29. – P. 307-314.
118. Lange J.N., Mufarrij P.W., Wood K.D., Holmes R.P., Assimos D.G. The

association of cardiovascular disease and metabolic syndrome with nephrolithiasis // *Curr. Opin. Urol.* – 2012. – Vol. 22 (2). – P. 154-159.

119. Lauer M.S., Anderson K.M, Kannel W.B. et al. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framing- ham Heart Study // *JAMA.* – 1991. – Vol. 266. – P. 231-236.

120. Lefkovits J., Plow E.F., Topol E.J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine // *New Eng. J. Med.* – Vol. 332. – P. 1553-1559.

121. Lemieux I., Pascot A., Tchernof A., Bergeron J., Prud'homme D., Bouchard C., Despes J.P. Visceral adipose tissue and low-density lipoprotein particle size in middle-aged versus young men // *Metabolism.* – 1999. – Vol. 48 (10). – P. 1322-1327.

122. Leung C.W., Willett W.C., Ding E.L. Low-income Supplemental Nutrition Assistance Program participation is related to adiposity and metabolic risk factors // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 95 (1). – P. 17-24.

123. Magliano D.J., Soderberg S., Zimmet P.Z., Cartensen B., Balkau B., Pauvaday V., Kowlessur S., Tumilehto J., Alberti K.G., Shaw J.E. Mortality, all-cause and cardiovascular disease, over 15 years in multiethnic mauritius: impact of diabetes and intermediate forms of glucose tolerance // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33 (9). – P. 1983-1989.

124. Malik S., Wong N.D., Franklin S.S. et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1245-1250.

125. Mancia G., Bombelli M., Corrao G. et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 40-47.

126. Maros-Moreno G.A., Gil-Campos M., Bueno G., Bahillo P., Bernal S., Feliu A., Lechuga-Sancho A.M., Palomo E., Ruiz R., Vela A. Obesity associated metabolic impairment is evident at early ages: spanish collaborative study // *Nutr. Hosp.* – 2014. – Vol. 30 (4). – P. 787-793.
127. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24 (1). – P. 29-33.
128. Milan M.M., Castaneda S. Chapter 39 – sex hormones and related compounds, including hormonal contraceptives // *Side Effects of Drugs Annual.* – 2015. – Vol. 37. – P. 499-511.
129. Molina A., Venderrll J., Gutirrez C., Simon I., Masdevall C., Soler J., Gomez J. Insulin resistance, leptin and TNF-alpha system in morbidly obese women after gastric bypass // *Surg.* – 2003. – Vol. 13 (4). – P. 615-621.
130. Morshed M., Khan H., Akhteruzzaman S. Association between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and hypertension in selected individuals of the Bangladeshi population // *J. Biochem. Mol. Biology.* – 2002. – Vol. 35 (3). – P. 251-254.
131. NilasL., Loft A. Ovarian function after premenopausal hysterectomy *Ugeskr. Laeger.* – 1993. – Vol. 155 (47). – P. 3818-3822.
132. Ogorodnikova A.D., Xu L., Wang D., Wassertheil-Smoller S., Ho G.Y., Sowers M.F., Rajpathak S.N., Allison M.A., Mackey R.H., Vitolins M.Z., Manson J.E., Wildman R.P. The adipokine profile of metabolically benign obese and at-risk normal weight postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study // *Obesity (Silver Spring).* – 2014. – Vol. 22 (3). – P. 786-794.
133. Papp F., Friedman A.L., Bereczki C. et al. Renin-angiotensin gene polymorphism in children with uremia and essential hypertension // *Pediatr. Nephrology.* – 2003. – Vol. 18. – P.150-154.

134. Park H.R., Choi Y., Lee H.J., Oh J.Y., Hong Y.S., Sung Y.A. The metabolic syndrome in young Korean women with polycystic ovary syndrome // *Diabetes. Res. Clin. Prac.* – 2007. – Vol. 77. – P. 243-246.
135. Perical-Vance M.A., Bebout J.L., Haynes C.A., Gaskell P.C., Yamaoka L.H., Hung W.Y., Alberts M.J., Walker A.P., Bartlett R.J., Welsh K.A., Earl N.L., Heyman A., Clark C.M., Roses A.D. Linkage studies in familial Alzheimer's disease: evidence for chromosome 19 linkage. // *Am.J.Hum.Genet.* – 1990. – Vol. 47. – P. A194.
136. Perseghin G., Ntali G., Cobelli F. et al. Abnormal Left Ventricular Energy Metabolism in Obese Men With Preserved Systolic and Diastolic Functions Is Associated With Insulin Resistance / *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1520-1526.
137. Porkin B.P., Adair L.S., Ng S.W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries // *Nutr. Rev.* – 2012. – Vol. 70 (1). – P. 3-21.
138. Rahmouni K.G., Haynes W. Leptin and the central neural mechanisms of obesity hypertension // *Drugs. Today (Barc.).* – 2002. – Vol. 38 (12). – P. 807-817.
139. Rao F., Chiron S., Wei Z., Fung M.M., Chen Y., Wen G., Khandrika S., Ziegler M.G., Benyamin B., Montgomery G., Whitfield J.B., Martin N.G., Waalen J., Hamilton B.A., Mahata S.K., O'Connor D.T. Genetic variation within a metabolic motif in the chromogranin a promoter: pleiotropic influence on cardiometabolic risk traits in twins // *Am. J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 25 (1). – P. 29-40.
140. Reeves K.W., McLaughlin V., Fredman L., Ensrud K., Cauley J.A. Components of metabolic syndrome and risk of breast cancer by prognostic features in the study of osteoporotic fractures cohort // *Cancer Causes Control.* – 2012. – Vol. 23 (8). – P. 1241-1251.

141. Reibis R., Treszl A., Bestehorn K., Karoff M., Schwaab B., Wirth A., Horlacher J., Jannowitz C., Pittrow D., Wegscheider K., Voller H. Comparable short-term prognosis in diabetic and non-diabetic patients with acute coronary syndrome after cardiac rehabilitation // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2012. – Vol. 19 (1). – P. 15-22.
142. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin 1-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 86. – № 4. – P. 1343-1346.
143. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human Angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidylcarboxypeptidase1) // *Nucleic. Acid. Research.* – 1992. – Vol. 20. – P. 1433.
144. Rivera C.M., Grossardt B.R. and et. al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause.* – 2009. – Vol. 16. – 15-23.
145. Rass L.A., Polotsky A.J. Metabolic correlates of menopause: an update // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2012. – P. 24 (6). – P. 402-407.
146. Rossi R., Origliani G., Modena M.G. Transdermal 17-B-Estradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27 (3). – 645-649.
147. Ruderman N., Ghisholm D., Pi-Sunyer X. et al. The metabolically obese, normalweight individual revisited // *Diabetes.* – 1998. – Vol. 47. – P. 699-713.
148. Saad M.F., Lillioja S., Nyomba B.L. et al. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 14. – P. 733-739.
149. Sahu B.S., Sonawane P.L., Mahapatra N.R. Chromogranin A: a novel susceptibility gene for essential hypertension // *Cell. Mol. Life. Sci.* – 2010. –

Vol. – 67 (6). – P. 861-874.

150. Sandhu M.S., Heald A.H., Gibson J.M., Cruickshank J.K., Dunger D.B., Wareham N.J. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359 (9319). – P. 1740-1745.
151. Schillaci G., Pirro M., Vaudo G. et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 1817-1822.
152. Schunkert H., Hense H.W., Holmer S.R., Stender M., Perz S., Keil U., Lorell B. H., Riegger G. A. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy // *New. Eng. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 1634-1638.
153. Shawe J., Lawerenson R. Hormonal contraception in women with diabetes mellitus: special considerations // *Treat. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 2 (5). – 321-330.
154. Shebl F.M., Andreotti G., Meyer T.E., Gao Y.T., Rashid A., Yu K., Shen M.C., Wang B.S., Hat T.Q., Zhang B.H., Stanczyk F.Z., Hsing A.W. Metabolic syndrome and insulin resistance in relation to biliary tract cancer and stone risks: a population-based study in Shanghai, China // *Br. J. Cancer*. – 2011. – 105 (9). – P. 1424-1429.
155. Shelton J.A. Sexuality for patients with gynecologic cancer // *Din. Issu. Perinat. Womens Health Nurs.* – 1990. – No 4. – P. 479-94.
156. Sherif K., Kushner H., Falkner B.E. Sex hormone-binding globulin and insulin resistance in African-American women // *Metabolism*. – 1998. – 47 (1). – P. 70-74.
157. Sjostrom L. In: Satellite Symposium of the 6th European Congress of Obesity. – 1995.

158. Skouby S.O. Hormonal contraception in obesity, the metabolic syndrome, and diabetes // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1205. – P. 240-244.
159. St-Onge M.P., Janssen I., Heymsfield S.B. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 2222-2228.
160. Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G., et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1579-1592.
161. Suehiro T., Morita T., Inoue M., Kumon Y., Ikeda Y., Hashimoto K. Increased amount of the angiotensin-converting enzyme (ACE) mRNA originating from the ACE allele with deletion // *Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 115. – P. 91-96.
162. Sunder-Plassmann G., Kittler H., Eberle C. et al. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with hypertensive crisis // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30 (10). – P. 2236-2241.
163. Sundstrom J., Lind L., Vessby B. et al. Dyslipidemia and an unfavorable fatty acid profile predict left ventricular hypertrophy 20 years later // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103 (6). – P. 836-84.
164. Takahashi T., Yamaguchi E., Furuya K. et al. The ACE gene polymorphism and cough threshold for capsaicin after cilazapril usage // *Respir. Med.* – 2001. – Vol. 95 (2). – P. 130-135.
165. Thethi T., Kamiyama M., Kobori H. The link between the renin-angiotensin-aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome // *Curr. Hypertens Rep.* – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 160-169.
166. Thurberg B.L., Reardon C.A., Getz G.S. Lipoprotein association of human apolipoprotein E/A-I chimeras. Expression in transfected hepatoma cells // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 6062-6070.

167. Tired, L., Rigat, B., Visvikis, S., Breda, C., Corvol, P., Cambien, F., Soubrier, F. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992. – Vol. 51. – P. 197-205.
168. Tofteng C.L., Bach-Mortensen P., Bojesen S.E., Tybjaerg-Hansen A., Hyldstrup L., Nordestgaard B.G. Integrin beta-3 leu33-to-pro polymorphism and risk of hip fracture: 25 years follow-up of 9233 adults from the general population // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2007. – Vol. 17. – P. 85-91.
169. Toth P., Lukacs H., Gimes G. et al. Clinical importance of vascular LH/hCG receptors – a review // *Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 1. – P. 5-11.
170. Ueda H., Hayashi T., Tsumura K., Kaitani K., Yoshimaru K., Nakayama Y., Yoshiyama M. QT dispersion and prognosis after coronary stent placement in acute myocardial infarction // *Clin. Cardiol.* – 2007. – Vol. 30 (5). – P. 229-233.
171. Undas A., Brummel K., Musial J., Mann K. G., Szczeklik A. Pl(A2) polymorphism of beta-3 integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2666-2672.
172. Van Gaal L.F., Mertens I.L., De Block C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease // *Nature.* – 2006. – Vol. 444. – P. 875-880.
173. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S. et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 1003-1010.
174. Vieira J.R., Elkind M.S., Moon Y.P., Rundek T., Boren-Albala B., Paik M.C., Sacco R.L., Wright C.B. The metabolic syndrome and cognitive performance: the Northern Manhattan Study // *Neuroepidemiology.* – 2011. – Vol. 37 (3-4). – P. 153-159.
175. Weiss E.J., Goldschmidt-Clermont P.J., Grigoryev D., Yin Y., Kickler

- T.S., Bray P.F. A monoclonal antibody (SZ21) specific for platelet GPIIIa distinguishes PIa1 from PIa2 // *Tissue. Antigens.* – 1995. – Vol. 46. – P. 374-381.
176. Weiss L.A., Abney M., Parry R. et al. Variation in ITGB3 has sex-specific associations with plasma lipoprotein(a) and whole blood serotonin levels in a population-based sample // *Hum Genet.* – 2005. – Vol. 117. – P. 81-87.
177. Wood A.C., Glasser S., Garvey W.T., Kabagambe E.K., Borecki I.B., Tiwari H.K., Tasai M.Y., Hopkins P.N., Ordovas J.M., Arnett D.K. Lipoprotein lipase S447X variant associated with VLDL, LDL and HDL diameter clustering in the MetS // *Lipids. Health Dis.* – 2011. – Vol. 10. doi: 10.1186/1476-511X-10-143.
178. Woods D., Onambele G., Woledge R., Skelton D., Bruce S., Humphries S. E., Montgomery H. Angiotensin-I converting enzyme genotype-dependent benefit from hormone replacement therapy in isometric muscle strength and bone mineral density // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2001. – Vol. 86 (5). – P. 2200-2204.
179. Wynn V., Adams P.W., Godsland I., Melrose J., Niththyananthan R., Oakley N.W., Seed M. Comparison of effects of different combined oral contraceptive formulations on carbohydrate and lipid metabolism // *Lancet.* – 1979. – Vol. 19. – 1045-1049.
180. Yeckel C.W., Weiss R., Dziura J., Takasali S.E., Dufour S., Burgert T.S., Tamborlane W.V., Caprio S. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89 (3). – P. 1096-1110.
181. Yu S.S., Castillo D.C., Courville A.B., Summer A.E. The triglyceride paradox in people of African descent // *Metab. Syndr. Realt. Disord.* – 2012. – Vol. 10 (2). – P. 77-82.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

КАРТА ИССЛЕДОВАНИЯ № _____

1. ФИО _____

2. Дата рождения, _____
3. возраст _____

4. Адрес, _____
телефон _____

5. Дата _____
поступления _____

6. ИБ№ _____

7. Жалобы _____

8. Наследственность _____

9. Аллергические _____
реакции _____

10. Гемотрансфузии _____

11. Перенесённые _____
заболевания _____

12. Менструации с _____ лет, (не)регулярные, по _____ дней,
через _____ дней, (без)болезненные,
скудные/умеренные/обильные.
Нарушение менструального цикла с _____ лет, по
типу _____

ПМ

13. Половая жизнь с _____ лет.

14. Контрацепция _____

15. Беременности _____

роды _____

аборты _____

выкидыши _____

внематочные
беременности _____

неразвивающиеся
беременности _____

16. Гинекологические

заболевания:

17. Проведена
заключение) _____

операция: __ (гистологическое

18. Исследуемые параметры:

Название параметра	До операции	Через 3 месяцев после операции	Через 6 месяцев после операции	Через 12 месяцев после операции
Рост				
Вес				
ИМТ				
ОТ/ОБ				
АД				
Триглицериды				
ЛПВП				
Инсулин натошак				
С-пептид				
Глюкозо- толерантный тест (однократно)				
Глюкоза натошак				
Индекс НОМА				
ЛПНП				
Холестерин				
Индекс Caro				
Коэффициент атерогенности				
Вес при рождении				
Группа крови , резус фактор				

Приложение 2. Анкета для пациентки, заполняемая самостоятельно:

1. Национальность
2. Уровень образования:
 - Среднее
 - Средне-специальное
 - Незаконченное высшее
 - Высшее
3. Как часто Вы обращаетесь за медицинской помощью:
 - 1 раз в год
 - 5 раз в год
 - Более 5 раз в год
 - Вообще не обращаюсь (указать причину)
4. Курите ли Вы?
 - Более 100 сигарет в жизни (в настоящее время курю каждый день или несколько раз в день)
 - Более 100 сигарет (но в настоящее время не курю)
 - Менее 100 сигарет
5. Употребляете ли Вы спиртные напитки?
 - Каждый день
 - Реже 1 напиток в день
 - Не употребляю
6. Место жительства
 - Город
 - Село
 - Деревня
7. Уровень доходов в семье за год
 - Низкий
 - Средний
 - Высокий
8. Семейное положение
 - Замужем
 - Не замужем

Приложение 3.

Опросник общего самочувствия и эмоционального благополучия (заполняется пациенткой)

Дата обследования

Ф.И.О.:

Пожалуйста, укажите, насколько часто каждое из приведенных ниже утверждений соответствует Вашему состоянию за последние несколько недель, обведя одну цифру в каждом пункте согласно шкале от 3 (все время) до 0 (ни разу).

№ п/п	Содержание вопроса	Все время			Ни разу
1.	У меня бывают периоды плаксивости, или мне хочется плакать	3	2	1	0
2.	Я чувствую себя подавленной и грустной	3	2	1	0
3.	Я испытываю страх безо всяких причин	3	2	1	0
4.	Я легко расстраиваюсь или начинаю нервничать	3	2	1	0
5.	Я чувствую себя энергичный, активной или полной сил	3	2	1	0
6.	Я чувствую себя вялой иди медлительной	3	2	1	0
7.	Я чувствую себя усталой, измотанной, переутомленной или выдохшейся	3	2	1	0
8.	Когда я просыпаюсь, я чувствую себя бодрой и отдохнувшей	3	2	1	0
9.	Я довольна или удовлетворена своей личной жизнью	3	2	1	0
10.	Последние несколько недель я живу, в основном, так, как хочу	3	2	1	0
11.	Мне хочется заниматься повседневными делами или принимать новые решения	3	2	1	0
12.	Я чувствую, что легко могу справиться с любой серьезной проблемой или большой переменной в жизни	3	2	1	0