

Глава 3

Метаболический синдром как генератор энергии для пролиферативных каскадов

3.1. ПАТОГЕНЕЗ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Метаболический синдром (МС) определяется как комплекс метаболических, гормональных и обусловленных ими клинических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия.

МС характеризуется ожирением, увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей (жировой и мышечной) к инсулину и обусловленной этим гиперинсулинемией, которая, как следствие, вызывает развитие предиабета и клинического сахарного диабета 2-го типа, дислипидемию и повышение артериального давления. При МС уровень инсулина в крови может повышаться до 90–100 мкЕД/мл (при норме у здорового человека 5–15 мкЕД/мл), т.е. в десятки раз.

Общеизвестно, что роль инсулина в обмене веществ выходит далеко за рамки только регуляции уровня глюкозы в крови. В жировой ткани инсулин стимулирует образование жира и препятствует липолизу. В мышечной ткани

инсулин активирует синтез гликогена и способствует переходу аминокислот в клетки, в которых стимулирует синтез белков, и препятствует их распаду, активизирует синтез аденозинтрифосфата, ДНК и РНК и таким путем стимулирует пролиферацию клеток. Способствует увеличению внутриклеточной концентрации ионов натрия и калия.

В 1989 г. N. Kaplan описал абдоминальный тип ожирения, предложив понятие «смертельный квартет» (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия), который развивается при МС и значительно увеличивает показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По мере развития методической базы исследований, позволившей наладить прямое определение инсулина в крови, стало возможно выявлять ключевые нарушения метаболизма в виде гиперинсулинемии и резистентности к инсулину со стороны жировой и мышечной тканей. В 1992 г. S.M. Haffner предложил термин «синдром инсулинорезистентности», полагая, что он наиболее точно отображает патогенез смертельного квартета.

Начиная с середины 1990-х гг. в научной литературе начинает преобладать термин «метаболический синдром», предложенный M. Henefeld и W. Leonhardt еще в 1980 г.

В западных странах распространенность МС составляет 25–35% среди взрослого населения. По мере увеличения возраста частота МС нарастает, и у лиц старше 60 лет МС определяется уже в 42–43,5% случаев. Общее число взрослых с МС оценивалось в 22%, при этом уровень соматического неблагополучия среди людей в возрасте 20–29 лет составил 6,7%, среди 60-летних — 43,5%. Распространенность МС среди женщин — 23,4%, а среди мужчин — 24,0% (Бутрова С.А., 2004).

Общепринятым суждением о причинах ожирения является представление об избыточном потреблении пищи, содержащей жиры, на фоне низкой физической активности. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его утилизации, ожирение прогрессирует. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Если учесть, что жиры более калорийны, чем белки и углеводы (1 г жира содержит 9 ккал, тогда как белки и углеводы по 4 ккал), при употреблении жиров организм получает в 2 раза больше калорий, чем при употреблении белков и углеводов, при одинаковом объеме пищи.

Снижение физической активности — второй по значимости после переедания фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и ИР. При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой тканях, что и приводит к развитию ИР.

Патогенетическая взаимосвязь между репродуктивной функцией и состоянием энергетического гомеостата организма хорошо прослеживается и на бытовом уровне. Хорошо известная всем спортсменкам зависимость правильного ритма менструального цикла от массы тела. При ее снижении ниже критического уровня (44–46 кг) наступает аменорея. Последняя объясняется гипоталамическими сдвигами, призванными сохранить постоянство внутренней среды организма в условиях повышенных энергозатрат. Или аменорея военного времени, обусловленная голоданием и сниженным поступлением энергетического ресурса извне.

Ситуация «ровно наоборот» просматривается в случае возрастного увеличения массы тела (преимущественно жира).

Дело в том, что жировая ткань представляет собой метаболически высокоактивный эндокринный орган, способный отвечать не только на сигналы других систем организма, но и обладающий возможностью синтезировать ряд факторов пептидной природы с гормональной активностью, обозначаемых как *адипокины*.

Весьма впечатляет тот факт, что в жировой ткани осуществляется интенсивный и полный метаболизм стероидных гормонов (активация, конверсия и инактивация стероидов), который обеспечивается ее способностью экспрессировать все необходимые для этого ферменты. Например, благодаря синтезу P450 ароматазы жировая ткань обеспечивает высокую степень конверсии андрогенов (андростерон, тестостерон) в эстрон и эстрадиол. Этот процесс сопровождается значительным накоплением эстрадиола в жировой ткани. Другой важной характеристикой жировой ткани является ее способность синтезировать пептиды, обладающие гормональной активностью, и рецепторы, способные воспринимать их сигналы. Первый из открытых сравнительно недавно адипокинов **лептин** обладает способностью участвовать в метаболических превращениях различных соединений в жировой ткани. Применительно к проблеме МС важно указать на его способность в повышенных концентрациях индуцировать развитие ИР, подавлять секрецию инсулина, что обеспечивает значительное снижение толерантности к глюкозе. Продукция лептина находится под контролем многих факторов. Так, глюкокортикоиды, инсулин, эстрогены и некоторые цитокины, например фактор некроза

опухоли α , усиливают биосинтез лептина. В то же время гормон роста, свободные жирные кислоты и андрогены снижают его образование.

Примечательно, что лептин участвует не только в местном метаболическом круговороте на уровне жировой ткани, но и обладает способностью влиять на центральные (гипоталамические) звенья репродуктивной системы. Так, этот пептид участвует в секреции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-Рг), тиреотропин-рилизинг-гормона, влияет на половое созревание, изменяя функцию яичников и предстательной железы.

У пациентов с высоким риском тромбоза и тромбоэмболических осложнений выявлены высокие уровни лептина, что связывают с высокой экспрессией рецепторов к лептину на тромбоцитах.

Из других адипокинов, образующихся в жировой ткани, свойства которых в настоящее время интенсивно изучаются, следует упомянуть **адипонектин, резистин и висфатин**. При всем многообразии эффектов, вызываемых этими пептидами, часто неодинаковой направленности, общим свойством для них является способность влиять на гомеостаз глюкозы и инсулина, изменять степень выраженности ИР в жировой и мышечной тканях.

В жировой ткани образуются все белки ренин-ангиотензиновой системы (ренин, ангиотензин-1, ангиотензин-2, ангиотензиноген и ряд других энзимов). Этой способностью жировой ткани объясняется известная связь ожирения с развитием артериальной гипертензии.

Значительное увеличение эстрогенного фона в перименопаузе за счет избыточной ароматизации андрогенов в эстрон в жировой ткани приводит к развитию гиперпластических изменений в тканях-мишенях репродуктивного гомеостата. Клиническим проявлением эстрогензависимой пролиферации тканей могут быть маточные кровотечения, обусловленные железистой гиперплазией эндометрия, появление мелких очагов пролиферации клеток миометрия или развитие диффузного аденоза в железистых структурах молочных желез.

Первоначально проблема метаболических нарушений рассматривалась сугубо как источник и первопричина сердечно-сосудистых расстройств, следствием которых была повышенная смертность взрослого населения, обусловленная кардиальной патологией. Позднее интерес к этой проблеме возник у онкологов в связи с изучением проблем старения и возможной взаимосвязи возрастного увеличения метаболических расстройств и частоты развития гормонозависимой пролиферации тканей и рака.

В этом плане представляет исключительный интерес онтогенетическая модель развития главных (неинфекционных) болезней человека,

разработанная В.М. Дильманом на основании результатов многолетних лабораторных и клинических исследований, выполненных в его лаборатории в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (1972, 1983, 1986, 1987).

Автор рассматривает закономерности возрастных изменений в трех основных гомеостатах организма у человека: энергетическом, адаптационном и репродуктивном. **Согласно этой модели, становление функции указанных гомеостатов, их функционирование и угасание по мере старения происходят по одному ключевому механизму. В его основе лежит возрастное снижение чувствительности гипоталамуса (повышение его порога) к регулирующим воздействиям периферических сигналов.**

На примере репродуктивного гомеостата это выглядит как постепенное возраст-ассоциированное снижение чувствительности ядер гипоталамуса к влиянию эстрадиола, что требует постепенного увеличения интенсивности этого сигнала с тем, чтобы осуществился механизм положительной обратной связи, т.е. выброс ЛГ, вызывающего разрыв доминантного фолликула и овуляцию. Соответственно длительности репродуктивного периода этот механизм сохраняется в стабильном состоянии, обеспечивая воспроизведение вида. Однако по мере увеличения возраста из-за продолжающегося повышения порога чувствительности гипоталамуса к влиянию эстрогенов даже возросшего эстрогенного стимула становится недостаточно для осуществления механизма обратной положительной связи, и в результате наступает постоянная ановуляция с последующим развитием возрастной аменореи (постменопауза). Примечательно, что этот механизм возрастного снижения чувствительности гипоталамического порога к периферическому гормональному сигналу осуществляет как включение репродуктивного цикла, так и его прекращение с наступлением постменопаузы.

На примере энергетического гомеостата этот механизм проявляется снижением чувствительности системы гипоталамус—гормон роста к тормозящему влиянию глюкозы на секрецию гормона роста. Возникающая в результате этого относительно избыточная (или неадекватная величине глюкозного сигнала) секреция гормона роста вызывает усиленный липолиз и избыточный синтез липопротеидов.

Другими следствиями возрастного повышения гипоталамического порога чувствительности к глюкозному сигналу в гипоталамическом центре насыщения являются усиление аппетита и избыточное потребление пищи, увеличение гликемии и обусловленной ею повышенной секреции инсулина. Гиперинсулинемия обеспечивает увеличение жировых резервов и развитие метаболического ожирения, способствует

усилению синтеза липопротеидов низкой и очень низкой плотности в печени.

Все-таки следует признать, что ключевым нарушением во всей сумме метаболических событий, ведущих к развитию возрастного ожирения и снижению толерантности к глюкозе, является ИР мышечной и жировой тканей к инсулиновому сигналу.

Структура этого феномена сложна и многокомпонентна, его многие составляющие еще недостаточно изучены. Но уже сегодня можно полагать, что неадекватная секреция гормона роста в ответ на пищевую нагрузку, повышение уровня липолиза и обусловленная им гиперлипидемия обеспечивают условия, при которых снижается чувствительность инсулиновых рецепторов жировой и мышечной тканей к влиянию инсулина. Развивающаяся резистентность к инсулину вызывает гиперинсулинемию, клиническим эквивалентом которой является МС.

Развивающаяся с возрастом базальная и реактивная гиперинсулинемия стимулирует секрецию соматомединов — мощных сывороточных ФР. Гиперлипидемия, обусловленная гиперинсулинемией, увеличивает склонность тромбоцитов к агрегации, что приводит к поступлению в циркуляцию тромбоцитарного ФР. Образующаяся за счет гиперинсулинемии метаболическая среда, состоящая из высокого содержания глюкозы, жирных кислот, липидов и ростовых факторов, служит мощным энергетическим источником, стимулирующим клеточную пролиферацию.

В этом плане представляют значительный интерес наши данные о достоверной положительной корреляции величин реактивной гиперинсулинемии в глюкозном тесте с концентрацией эстрадиоловых и прогестероновых рецепторов в опухолевой ткани у пациенток с атипической гиперплазией и высокодифференцированной карциномой эндометрия (см. рис. 3.1). Последнее может указывать на модифицирующее влияние гиперинсулинемии на чувствительность гиперплазированной и опухолевой ткани эндометрия к эстрогенному влиянию, которое может определять биологические особенности этих процессов (усиление пролиферации и дифференцировки эстрогенчувствительной ткани). Вероятно, эта закономерность может быть экстраполирована не только на опухолевые процессы, но и на доброкачественные гиперпластические изменения в гормоночувствительных тканях-мишенях органов репродуктивной системы.

Следует подчеркнуть, что последовательность метаболических нарушений гомеостаза, связанных с развитием энергетического и репродук-

тивного гомеостатов (а также адаптационного) в процессе онтогенеза, установленная В.М. Дильманом (1987), имеет всеобщий характер и может быть прослежена на примере всего вида млекопитающих. В данной монографии невозможно подробно рассмотреть все аспекты концепции В.М. Дильмана, поэтому читателей, интересующихся этой проблемой, можно отослать к его работе «Четыре модели медицины» (1987).

В нашем исследовании, выполненном у 25 пациенток с атипичской гиперплазией и высококодифференцированной аденокарциномой эндометрия в условиях пероральной нагрузки глюкозой, определялась достоверная корреляция уровней реактивной гиперинсулинемии (в ответ на гипергликемию) с содержанием рецепторов эстрадиола и прогестерона в опухолевом эндометрии (см. рис. 3.1).

На фоне отмеченных выше фактов не будет преувеличением сказать, что базальная и реактивная гиперинсулинемия, выявляемая у пациенток с гиперплазией и аденокарциномой эндометрия, может рассматриваться как фактор, модифицирующий чувствительность слизистой полости матки к гормональным влияниям посредством стимуляции синтеза в эндометрии рецепторов к стероидным гормонам. Положительная и достоверная корреляция между величиной реактивной гиперинсулинемии и содержанием рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в опухолевой ткани эндометрия, установленная в нашем исследовании, может служить одним из доказательств такого взаимодействия.

В соответствии с Рекомендациями экспертов Всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009), основные критерии диагностики МС представлены следующими признаками:

- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак после 12 ч ночного голодания) более 6,1 ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе (содержание глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема 100 г глюкозы внутрь колеблется в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л);
- снижение уровня холестерина липидов высокой плотности менее 1,2 ммоль/л;
- повышение холестерина липидов низкой плотности более 3,0 ммоль/л;
- повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л;
- центральный (абдоминальный) тип ожирения, при котором окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин;

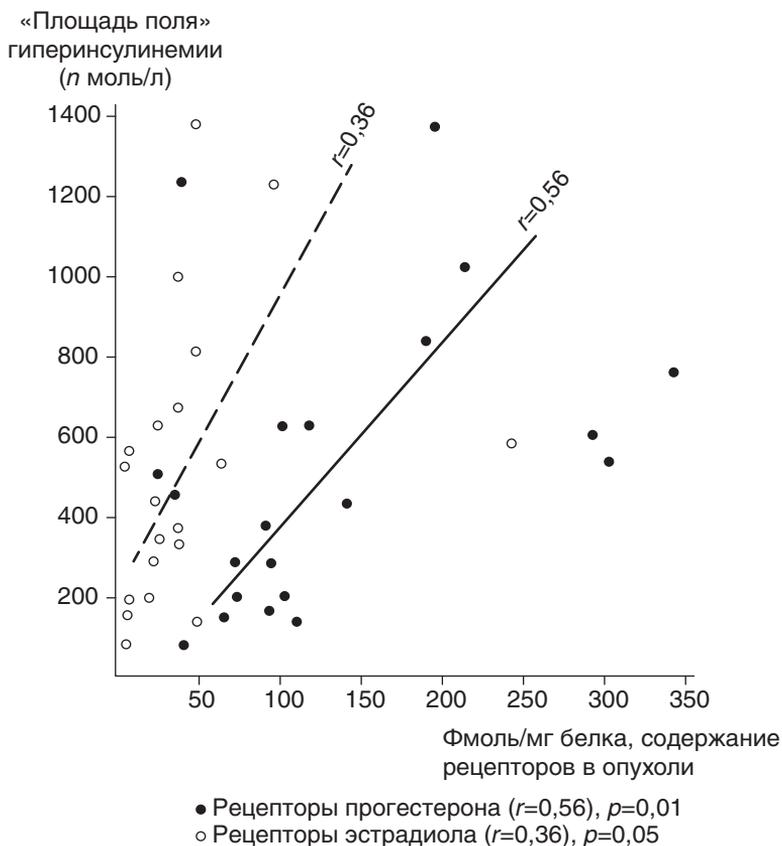


Рис. 3.1. Корреляция величины реактивной гиперинсулинемии у больных РТМ в пероральном глюкозном тесте с содержанием цитоплазматических рецепторов эстрадиола и прогестерона в опухолевой ткани (по Пирсону)

- наличие микроальбуминурии (экскреция альбумина с мочой более 20 мг/мин или соотношение альбумин/креатинин более 20 мг/л);
- артериальная гипертензия — АД выше 130/85 мм рт.ст. (следует отметить, что артериальная гипертензия может не выявляться на ранних стадиях МС, что не исключает наличие у пациентки с абдоминальным типом ожирения указанных метаболических нарушений).

Для выявления ИР по косвенным признакам Национальным институтом здоровья США в 2001 г. были сформулированы более упро-

щенные критерии, позволяющие диагностировать МС в рутинной клинической практике:

- абдоминальное ожирение: объем талии (ОТ) более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин;
- гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л);
- снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин);
- артериальная гипертензия (АД — более 130/85 мм рт.ст.);
- гипергликемия натощак (более 6,0 ммоль/л).

Наличие любых трех факторов позволяет констатировать МС.

Развитие АГ патогенетически связано с МС и служит его маркером. Центральная нервная система и почки сохраняют чувствительность к инсулину, что в условиях гиперинсулинемии является фактором активации симпатической нервной системы и повышения сосудистого тонуса. В условиях симпатикотонии увеличивается фильтрация глюкозы клубочками почек, что приводит к усилению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах нефрона. В результате происходит задержка жидкости и электролитов, и часть из них остается в сосудистой стенке. Прямое действие инсулина в условиях гиперинсулинемии также способствует уменьшению внутриклеточного калия и повышению кальция и натрия. В этих условиях чувствительность сосудистой стенки к прессорным воздействиям катехоламинов значительно возрастает. При необходимости дифференциальной диагностики МС с болезнью Иценко–Кушинга, акромегалией, феохромоцитомой и другими эндокринными заболеваниями, сопровождающимися АГ, ожирением и ИР, необходимо проведение дополнительных методов обследования:

- компьютерная или магнитно-резонансная томография гипофиза и надпочечников;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы;
- определение содержания в крови гормонов (кортизола, альдостерона, ренина, адренокортикотропного гормона, пролактина, гормона роста, тиреотропного гормона и тироксина).

3.2. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Ожирение выявляют путем взвешивания и измерения окружности талии. По результатам взвешивания рассчитывают индекс массы тела

(ИМТ) (индекс Кетле): $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)}/\text{рост (м}^2\text{)}$. По показателю ИМТ можно определить степень ожирения и степень риска сердечно-сосудистых осложнений (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Классификация ожирения по индексу массы тела (Всемирная организация здравоохранения, 1997)

Масса тела	ИМТ (кг/м ²)	Риск осложнений
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение 1-й степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение 2-й степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение 3-й степени	40 и более	Чрезвычайно высокий

Объем талии (ОТ) измеряют в положении пациентки стоя (на пациентке должно быть только нижнее белье). Точкой измерения служит середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Эта точка не обязательно должна находиться на уровне пупка. Мерную ленту следует держать строго горизонтально. В некоторых исследованиях показатель ОТ применяется как самостоятельный признак абдоминального ожирения и косвенный признак резистентности к инсулину. Показатель ОТ отражает высокодостоверную взаимосвязь абдоминального типа ожирения со снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, гиперинсулинемией и АГ. При ОТ более 80 см у женщин и 94 см у мужчин можно предположить наличие абдоминального типа ожирения.

Более точно определить массу абдоминального жира можно при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

3.2.1. Выявление артериальной гипертензии

Выявление АГ является одним из симптомов, включаемых в МС. Следует подчеркнуть, что у пациенток с метаболическими нарушениями АГ имеет свои особенности: более выраженные нарушения суточного ритма АД, более высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенная вариабельность показателей по сравнению с больными гипертонической болезнью без метаболических нарушений. АГ выявляется путем офисного измерения АД методом Короткова или методом суточного мониторирования АД. Интервалы измерений в дневные часы должны составлять 15 мин,

а в ночное время — 30 мин. Именно при соблюдении таких интервалов результаты будут статистически достоверны. Нормальные значения АД для периода бодрствования — 135/85 мм рт.ст., а для периода сна — 120/70 мм рт.ст. Допустимая степень снижения АД в ночные часы составляет 10–20%.

3.2.2. Методы диагностики инсулинорезистентности

Нарушения углеводного обмена большинство исследователей считают центральным компонентом МС.

Как уже упоминалось, основным интегральным механизмом, вокруг которого формируется цепь метаболических и гемодинамических нарушений при МС, является **инсулинорезистентность (ИР)**.

Под этим термином принято понимать снижение реакции инсулин-чувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии.

Гиперинсулинемия вызывает активацию симпатoadреналовой системы, которая влечет за собой вазоконстрикцию и, как следствие, уменьшение объемного кровотока в капиллярах скелетной мускулатуры, что является одним из механизмов дальнейшего прогрессирования ИР.

Компенсация ИР в организме достигается повышенной выработкой инсулина β -клетками. Однако постоянная потребность в повышенной выработке инсулина истощает их секреторный аппарат, приводя к нарушениям регуляции гомеостаза глюкозы. Считается, что эти нарушения обусловлены преимущественно генетическими факторами, реализуемыми как на уровне рецепторов жировой и мышечной тканей, так и самих β -клеток поджелудочной железы.

Радиоиммунометрический метод определения инсулина, разработанный в 1960 г., позволил проводить количественное сравнение уровней циркулирующего инсулина и глюкозы. Было показано, что абсолютный уровень инсулина может быть повышен при СД 2-го типа. Исследования, проведенные в середине 1960-х гг., показали, что ожирение также часто ассоциируется с гиперинсулинемией.

ИР представляет собой состояние, когда нарушен биологический ответ на экзогенный или эндогенный инсулин. Теоретически биологическая реакция может отражать метаболические (изменения углеводного, липидного или белкового обмена), а также митогенные процессы (нарушения роста, дифференцировки, синтеза ДНК, регуляции транс-

крипции генов). Биологические реакции *in vivo* на инсулин варьируют в зависимости от его концентрации, времени воздействия, распределения в тканях и циркадного ритма.

Понятие ИР не ограничивается только параметрами метаболизма глюкозы. Концепция ИР распространяется на механизмы биологического действия инсулина и может включать влияние на липидный и белковый обмен, сосудистую эндотелиальную функцию и экспрессию генов.

Для клинических целей наиболее удобным способом оценки ИР служит определение уровня инсулина в плазме крови натощак и в ходе глюкозной нагрузки. Наилучшим временем для оценки уровня инсулина считается его определение после ночного сна, натощак. При этих условиях определяемый очень высокий уровень инсулина в сочетании с нормальным уровнем гликемии свидетельствует об ИР у обследуемого.

Увеличение уровней свободных жирных кислот также усиливает ИР вследствие снижения транспорта глюкозы и ее фосфорилирования в мышцах при ацилировании регуляторных пептидов или стимуляции увеличения диацилглицерола, активирующего протеинкиназу С. Способность свободных жирных кислот ингибировать гликолиз также играет определенную роль в развитии ИР.

Существуют прямые и непрямые методы оценки действия инсулина.

Непрямые методы направлены на оценку эффекта эндогенного инсулина, секретируемого под влиянием пероральной нагрузки глюкозой. К ним относятся пероральный и внутривенный глюкозотолерантный тест.

При проведении прямых методов осуществляется инфузия инсулина и оценивается его влияние на метаболизм глюкозы. К этим методам относятся инсулиновый тест толерантности, эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, инсулиновый супрессивный тест. Прямые методы оценки влияния инсулина применяются преимущественно в научно-исследовательских целях.

Пероральный глюкозотолерантный тест — самый простой способ определения нарушения чувствительности тканей к инсулину. Методика теста состоит в измерении уровней глюкозы и инсулина в крови натощак и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема пациентом внутрь 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Определение уровней плазменной концентрации инсулина широко используется как косвенный способ оценки чувствительности к инсулину. Оценивается уровень инсулина как натощак, так и после нагрузки глюкозой. Выраженная ИР приво-

дит к возрастанию плазменных показателей стимулированной секреции инсулина. Для этого рассчитывают **гликемический индекс**, определяемый как соотношение уровня глюкозы натощак к уровню инсулина натощак, а также **инсулиноглюкозный индекс**, представляющий отношение площади под кривой инсулина к площади под кривой глюкозы.

Инсулинмодифицированный тест толерантности к внутривенно вводимой глюкозе.

Основное преимущество внутривенного глюкозотолерантного теста по сравнению с пероральным глюкозотолерантным тестом заключается в том, что абсорбция глюкозы происходит быстрее и не зависит от физиологических особенностей пищеварения. Кроме того, внутривенный глюкозотолерантный тест — динамический тест, позволяющий воспроизвести нормальную физиологическую модель действия инсулина. Внутривенный глюкозотолерантный тест позволяет оценить обе фазы секреции инсулина: на пике гликемии, обусловленной введением глюкозы, и при нормо- или гипогликемии, развивающейся к 3-му часу исследования. К недостаткам этого метода относится сложность его выполнения: требуется два внутривенных доступа, пробы крови забираются часто (15 раз) в течение длительного времени (3 ч).

Соотношение концентраций базального инсулина и глюкозы крови используется для оценки чувствительности к инсулину. Расчет базируется на полученных характеристиках ответа β -клеток на глюкозу, а также на уровнях базальных концентраций глюкозы и инсулина. Этот тест подразумевает два основных предположения: первое — степень, при которой базальный уровень концентрации глюкозы возрастает в ответ на недостаток инсулина и отражает форму нормального секреторного ответа инсулина на вводимую глюкозу, второе — базальные уровни инсулина прямо пропорциональны резистентности к инсулину.

В 1999 г. ВОЗ были приняты следующие критерии диагностики МС:

- нарушенная толерантность к глюкозе или СД 2-го типа и (или) ИР;
- АГ (систолическое АД более 160 мм рт.ст.; или диастолическое АД более 90 мм рт.ст.);
- дислипидемия (ТГ в плазме крови более 1,7 ммоль/л и/или сниженная концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности менее 0,9 ммоль/л для мужчин и менее 1,0 для женщин);
- абдоминальное ожирение (отношение ОТ к объему бедер более 0,9 для мужчин и более 0,85 для женщин) и (или) ИМТ более 30 кг/м²;

- микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой более 20 мг/мин или соотношение альбумин/креатинин более 20 мг/г).

Таблица 3.2. Критерии диагностики сахарного диабета и других видов гипергликемии (Всемирная организация здравоохранения, 1999)

Концентрация глюкозы (ммоль/л)			
	Цельная кровь		Плазма
	венозная	капиллярная	венозная
<i>Норма</i>			
Натощак	3,3–5,5	3,3–5,5	4,0–6,1
Через 2 ч после нагрузки	Менее 6,7	Менее 7,3	Менее 7,3
<i>Сахарный диабет</i>			
Натощак	>6,1	>6,1	>7,0
Через 2 ч после нагрузки или приема пищи	>10,0	>11,1	>11,1
Случайное определение гликемии в любое время	>10,0	>11,1	>11,1
<i>Нарушенная толерантность к глюкозе</i>			
Натощак	<6,1	<6,1	<7,0
Через 2 ч после нагрузки	6,7–10,0	7,3–11,1	7,3–11,1
<i>Нарушенная гликемия натощак</i>			
Натощак	>5,6<6,1	>5,6<6,1	>6,1<7,0
Через 2 ч после нагрузки	<6,7	<7,3	<7,3

Таблица 3.3. Оптимальные значения липидных параметров плазмы крови (Европейские рекомендации III пересмотра, 2003)

Липидные параметры	Значения в ммоль/л
Общий холестерин	Менее 5,0. Для больных ишемической болезнью сердца, атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа — менее 4,5
Липопротеиды низкой плотности	Менее 3,0. Для больных ишемической болезнью сердца, атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа — менее 2,5
Липопротеиды высокой плотности	Более 1,0
Триглицериды	Менее 1,77
Отношение: (общий холестерин — липопротеиды высокой плотности) к липопротеидам высокой плотности (атерогенный индекс)	4 (атерогенный индекс)

МС диагностируется при наличии первого критерия и двух любых последующих.

Для выявления ИР и МС по косвенным признакам Национальным институтом здоровья США в 2001 г. были сформулированы упрощен-

ные критерии, позволяющие диагностировать МС в рутинной клинической практике [9]:

- абдоминальное ожирение (ОТ более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин);
- гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л);
- снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин);
- АГ (АД более 130/85 мм рт.ст.);
- гипергликемия натощак (более 6,0 ммоль/л).

Наличие любых трех факторов позволяет констатировать МС.

Между тем в целой серии работ последнего десятилетия показана причастность инсулина к метаболическим процессам, протекающим в тканях репродуктивной системы. Так, добавление в клеточную культуру инсулина усиливало лютеинизацию клеток гранулы фолликула под влиянием ФСГ и ЛГ. Инсулин обладает аналогичным эффектом на клетки стромы яичников, что проявлялось их лютеинизацией. Инсулин стимулирует поглощение липопротеинов клетками гранулы фолликула. Гистохимическое исследование стромы яичников у здоровых и больных с синдромом СКЯ выявило наличие в ткани рецепторов к инсулину и инсулиноподобному ростовому фактору.

Надо отметить определенное увеличение числа исследований к настоящему моменту, в которых подтверждается важная роль инсулинемии в овариальном стероидогенезе в постменопаузе, сочетающимся с ГП в строме яичников.

3.3. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

3.3.1. Общие принципы

Лечение пациентов с МС планируется с учетом возможностей достижения компенсации основных нарушений, составляющих патогенетическую основу этого синдрома. Поэтому основные лечебные воздействия проводятся с целью снижения массы тела, достижения хорошего метаболического контроля, стабилизации нормального уровня АД и предупреждения острых или отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Базисным принципом лечения МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания (отказ от вредных привычек, таких как курение табака и злоупотребление алкоголем), повышение физической активности.

Такой подход более физиологичен, доступен и не требует больших материальных затрат. В то же время необходимо признать, что такой подход требует от пациентки достаточной внутренней мотивации, больших временных затрат и понимания того, что данный стиль жизни должен сохраняться пожизненно.

Немедикаментозное лечение МС включает диетические мероприятия и физические упражнения, результатом которых должно быть уменьшение выраженности ожирения. Снижение массы тела и особенно массы висцерального жира способствует нормализации метаболических нарушений, на фоне которых отмечается повышение чувствительности тканей к инсулину и снижение АД.

При недостаточной эффективности физической нагрузки и диеты или при определенных показаниях к лечению необходима медикаментозная коррекция веса тела, которая проводится на фоне продолжающейся диетической терапии. Определяя лекарственную тактику лечения ожирения, необходимо помнить о высокой степени сердечно-сосудистого риска у пациенток с МС и учитывать влияние на него лекарственных препаратов.

У пациенток с нарушенной толерантностью к углеводам или начальными клиническими проявлениями СД 2-го типа показано назначение препаратов, способных увеличивать чувствительность тканей к инсулину (бигуаниды).

При выявлении дислипидемии назначается гиполипидемическая терапия для нормализации уровней глюкозы и липидов, что снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и повышает продолжительность жизни больных МС.

Лечение, направленное на нормализацию АД, следует рассматривать как патогенетическую терапию МС. При этом важно назначать лекарственные средства, обладающие, помимо гипотензивного эффекта, способностью снижать ИР, улучшать показатели углеводного и липидного обмена. При этом важно ориентироваться на достижение целевых показателей АД — менее 140/90 мм рт.ст., а для больных СД — менее 130/80 мм рт.ст.

3.3.2. Лечение ожирения и инсулинорезистентности

Важным условием успешного лечения АГ и ожирения является понимание того факта, что не следует стремиться сразу снижать массу тела до идеальных показателей. В начале лечения достаточно добиться снижения показателя ИМТ на 5–10% от исходного. Быстрая потеря

веса может стать значительным стрессом для метаболизма и грозит определенными осложнениями.

Немедикаментозное лечение ожирения включает несколько важных мероприятий:

- умеренную гипокалорийную диету;
- физические упражнения;
- ведение дневника питания.

Если первые два мероприятия ясны и не вызывают вопросов, то ведение дневника питания может показаться поначалу излишней нагрузкой, как бы не относящейся к делу. На самом деле дневник питания может существенно помочь в одной проблеме. Дело в том, что по прошествии относительно короткого времени (1–1,5 мес) пациентка начинает замечать, что, несмотря на соблюдение всех условий лечения, масса тела перестает снижаться и держится на одном уровне. В этом случае для возобновления снижения массы тела необходимо вновь проанализировать виды употребленных продуктов и оценить их калорийность, чтобы заменить их менее калорийными. Для этой задачи очень пригодится дневник питания, где указаны продукты и их калорийность, употребленные в прошлом месяце. Адекватная замена продуктов по вкусовым пристрастиям, но с меньшей калорийностью поможет восстановить динамику снижения веса.

При лечении ожирения нельзя допускать голодания. При голодании клетки тканей не получают глюкозу — основной источник энергии — и переходят на альтернативный источник питания — жиры. В результате интенсивного липолиза нарастает содержание в крови жирных кислот и продуктов их окисления — кетоновых тел. Необходимо рекомендовать такое ограничение суточной калорийности, которое пациентка сможет соблюдать пожизненно без постоянного чувства голода, снижения настроения и ухудшения самочувствия.

Согласно Рекомендациям экспертов Всероссийского общества кардиологов (2009), для вычисления суточной потребности в калориях следует рассчитать скорость основного обмена в зависимости от пола, возраста и массы тела.

- Расчет скорости основного обмена.

– Женщины:

✧ 18–30 лет: $0,0621 \times \text{масса тела в кг} + 2,0357$;

✧ 31–60 лет: $0,0342 \times \text{масса тела в кг} + 3,5377$;

✧ >60 лет: $0,0377 \times \text{масса тела в кг} + 2,7545$.

– Мужчины:

✧ 18–30 лет: $0,0630 \times \text{масса тела в кг} + 2,8957$;

✧ 31–60 лет: $0,0484 \times \text{масса тела в кг} + 3,6534$;

✧ >60 лет: $0,0491 \times \text{масса тела в кг} + 2,4587$.

- Полученный результат умножают на 240.
- На втором этапе рассчитывается суммарный расход энергии с поправкой на физическую активность. Скорость основного обмена, определенную в предыдущей формуле (№ 1), следует умножить на коэффициент, отражающий физическую активность:
 - 1,1 — низкая активность;
 - 1,3 — умеренная активность;
 - 1,5 — высокая активность.

Полученный результат будет отражать суточную потребность килокалорий с учетом физической активности, рассчитанную индивидуально. Для того чтобы постепенно, без вреда для здоровья, снизить вес, необходимо уменьшить калорийность пищи на 500–600 ккал в сутки. Для этого из числа, полученного по формуле № 2, следует вычесть 500–600 ккал.

Пример: женщина, 35 лет, вес 100 кг, работа связана с высокой физической нагрузкой.

- $0,0342 \times 100 \text{ кг} + 3,5377$;
- $6,9577 \times 240 = 1669,8 \sim 1670$;
- $1670 \times 1,5 = 2505$ ккал;
- $2505 - 500 = 2005$ ккал.

Для того чтобы женщине в приведенном примере постепенно снизить вес, суточная калорийность ее рациона не должна превышать 2005 ккал. Следует иметь в виду, что основным поставщик калорий — жиры, причем растительные жиры не менее калорийны, чем животные, хотя они менее вредные. На долю жиров должно приходиться не более 30% общего числа калорий в суточном рационе. Из этого количества животных жиров — до 10% и растительных — до 20%. Доля углеводов в суточном рационе должна составлять 50%, а белка — 20%.

Очень важно повысить физическую активность, которую следует рассматривать как важную часть программы по снижению массы тела. Дело в том, что повышение физической нагрузки не только способствует большей потере веса, но и позволяет сохранить достигнутый результат. Самый простой и эффективный способ повысить физическую активность — это ходьба. При этом важен не темп ходьбы, а пройденное

расстояние. Например, 1 ч ходьбы потребляет 400 ккал, а бег трусцой 20–30 мин — лишь 250–375 ккал.

Показанием к применению лекарственных препаратов, снижающих вес, которые назначаются в дополнение к физической нагрузке, является ИМТ более 30 кг/м² или ИМТ более 27 кг/м² в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2-го типа и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД 2-го типа).

Применение бигуанидов (фенформин[®], метформин) для лечения ИР можно рассматривать как патогенетическое воздействие с целью компенсации ИР. Основными свойствами бигуанидов являются способность снижать глюконеогенез, глюкогенез в печени, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике и усиливать секрецию инсулина. Эти свойства бигуанидов сделали их препаратами выбора для лечения пациентов с СД 2-го типа и ожирением.

В настоящее время применяется единственный препарат из бигуанидов — метформин. Дело в том, что бигуанидам при неадекватной терапии свойственно вызывать лактатацидоз (блокаду утилизации лактата печенью и мышцами, что обуславливает накопление молочной кислоты в крови и развитие метаболического лактатацидоза). Вместе с тем, как было показано в клинических исследованиях, метформин обладает минимальным риском развития лактатацидоза. Метформин существенно не влияет на секрецию инсулина, что позволяет избежать гипогликемии при лечении этим препаратом. Повышение чувствительности тканей к инсулину в ходе лечения метформином снижает гиперинсулинемию, ИМТ и АД.

Помимо бигуанидов, при нарушении толерантности к углеводам и высоком постпрандиальном уровне глюкозы можно назначать акарбозу. Этот препарат относится к классу ингибиторов альфа-глюкозидаз. Отечественные исследования показали, что акарбоза положительно влияет на основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, снижая избыточную массу тела, постпрандиальную гипергликемию и гипертензию. Механизм действия акарбозы — обратимая блокада альфа-глюкозидаз в тонком кишечнике, что приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов. Прием препарата приводит к значительному снижению постпрандиальной гипергликемии и секреции инсулина.

Препараты, отличающиеся от бигуанидов и акарбозы по механизму своего действия, применяемые для лечения ожирения, — это **орлистат** и **сибутрамин**.

Орлистат (Ксеникал[®]) тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз — ключевых ферментов, осуществляющих гидролиз триглицеридов пищи, высвобождение жирных кислот и моноглицеридов. В результате этого эффекта около 30% триглицеридов пищи не усваиваются, что создает дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты. Орлистат применяется у пациенток, предпочитающих жирную пищу, при переедании углеводов препарат малоэффективен.

Сибутрамин (Меридиа[®], Линдакса[®]) является мощным ингибитором обратного захвата норадреналина и серотонина в нейросинапсах гипоталамических ядер. Изменяя чувствительность центра насыщения и аппетита к периферическим афферентным сигналам, препарат влияет на обе стороны энергетического баланса — на поступление и на расход энергии. Препарат создает ощущение сытости, таким образом снижая аппетит. Другим важным эффектом сибутрамина является его способность увеличивать расход энергии на термогенез, что способствует снижению веса. Имеются весьма убедительные данные о способности сибутрамина влиять не только на снижение веса тела, но и на нормализацию АД. Причем чем выше исходный уровень АД, тем более выражен гипотензивный эффект препарата. Сибутрамин рекомендуется пациенткам с повышенным аппетитом, которым трудно постоянно ограничивать себя. Это те пациентки, которые неоднократно предпринимали попытки похудеть, но терпели фиаско из-за постоянного чувства голода и невозможности ограничивать себя в еде. Важным преимуществом сибутрамина является отсутствие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта даже при его длительном приеме.

В настоящее время сибутрамин рассматривается как препарат, способный замедлять прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений МС. Вместе с тем, учитывая не очень хорошую переносимость пациентками орлистата и сибутрамина (в отличие от метформина), эти препараты не могут применяться для долговременного решения проблемы лечения избыточного веса.

3.3.3. Лечение артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) при МС является не только симптомом заболевания, но и одним из звеньев его патогенеза. Согласно Рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению АГ, раз-

работанным экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (2009), целевыми уровнями АД для всех категорий пациентов с АГ являются значения, не превышающие 140/90 мм рт.ст. Однако у больных высокого и очень высокого риска, к которым относятся больные МС и СД, — не выше 130/80 мм рт.ст.

Основной причиной АГ при МС является гиперволемия, возникающая из-за повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии. Поэтому мочегонные препараты служат основным воздействием у пациентов с МС для снижения величины АД. Вместе с тем следует учитывать, что все тиазидные диуретики в той или иной мере ухудшают углеводный обмен, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью к СД. Диабетогенное действие тиазидных диуретиков выражается в повышении уровня глюкозы крови, взятой натощак, гликированного гемоглобина, снижении толерантности к глюкозе, появлении клинических симптомов СД и даже развитии гиперосмолярной комы. Начальные изменения показателей углеводного обмена проявляются при назначении гидрохлортиазида в дозе 25 мг/сут. У лиц молодого возраста нарушение толерантности к глюкозе выявляется в среднем после 5 лет непрерывного приема тиазидных мочегонных, а у пациентов старше 65 лет — в течение 1–2 лет приема препарата. У больных СД показатели гликемии ухудшаются в течение нескольких дней от начала приема тиазидных диуретиков, тогда как у пациентов с АГ без сопутствующего СД — через 2–6 лет непрерывного приема препарата. Тиазидные диуретики помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен могут ухудшать показатели липидного обмена, повышая содержание общего холестерина и триглицеридов в крови.

Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота) также способны вызывать нарушение толерантности к глюкозе, глюкозурию и развитие гиперосмолярной комы.

Влияние калийсберегающих диуретиков на углеводный и липидный обмен пока не совсем ясно. Однако применение этих препаратов у пациентов с СД ограничено из-за высокого риска развития гиперкалиемии.

Другой диуретик и вазодилататор, близкий по строению и фармакологическим свойствам к тиазидным препаратам, — **индапамид**. В российской многоцентровой программе Минотавр (рекомендации экспертов, 2009) с участием 619 больных МС и АГ индапамид проявил себя как препарат, способный не только эффективно снижать уровень АД, но и положительно влиять на показатели углеводного, липидного

и пуринового обмена. Выявленные в ходе программы Минотавр дополнительные положительные метаболические эффекты индапамида при лечении им больных МС (кардио- и нефропротективное действие наряду с гипотензивным эффектом) делают его препаратом выбора из группы мочегонных для лечения пациентов с ожирением и нарушениями углеводного и липидного обмена.

Лечение гипертензии у пациенток с МС более эффективно при использовании комбинации препаратов с различным механизмом действия. Так, помимо мочегонных средств назначаются β -блокаторы симпатической нервной системы.

Неселективные β -блокаторы неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмен. В противоположность им в последние годы были созданы высокоселективные β -блокаторы, которые практически лишены неблагоприятных побочных эффектов на метаболизм углеводов и жиров. Такими препаратами в настоящее время являются **небиволол**, **бисопролол**, **метопролола сукцинат**[®] в форме замедленного действия и ряд других β -блокаторов этого класса.

Как указывают эксперты Всероссийского научного общества кардиологов (2009), высокоселективный бисопролол не влияет негативно на углеводный обмен: не отмечено пролонгирования гипогликемических состояний или повышения уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в плазме крови и появления глюкозурии. Содержание холестерина и триглицеридов существенно не менялось на фоне лечения этим препаратом. Гипотензивный эффект метопролола одинаково выражен у молодых и пожилых пациентов.

Особое место среди препаратов с β -блокирующим эффектом занимают соединения с вазодилатирующим эффектом. Так, например, небиволол (принимаемый в дозе 5 мг/сут) обладает высокой селективной β -активностью и одновременно влияет на продукцию оксида азота — основного эндогенного вазодилатора, образование которого снижено у пациентов с МС. Выраженный вазодилатирующий эффект небиволола, создаваемый повышением NO-зависимой вазодилатации, приводит к снижению общего сопротивления кровотоку и, как следствие, к улучшению чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину. В результате было показано улучшение показателей углеводного и липидного обмена в виде снижения уровней глюкозы, общего холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Следует подчеркнуть большую эффективность при лечении гипертензии у пациенток с МС комбинацией препаратов, а не моно-

терапией. Так, можно считать твердо доказанной эффективность назначения комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и диуретиков в комплексной терапии пациенток с АГ на фоне МС (например, эналаприл в дозе 20 мг и гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг).

Вместе с тем по возможности следует избегать назначения этим больным комбинации β -блокатора и диуретика, так как оба препарата неблагоприятно действуют на обмен глюкозы и липидов.

Таблица 3.4. Методы лекарственной терапии нарушений обмена жиров и углеводов при метаболическом синдроме

Виды нарушений и классы применяемых препаратов	Механизм лечебного эффекта
<i>Ожирение</i>	
Бигуаниды (метформин)	Торможение всасывания глюкозы в тонкой кишке, снижение глюконеогенеза в печени
Сибутрамин	Мощный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина в ядрах гипоталамуса. Это приводит к быстрому наступлению чувства сытости и снижению аппетита
Орлистат	Торможение липолиза и всасывания жиров в кишечнике
<i>Нарушение толерантности к глюкозе</i>	
Метформин	Снижает концентрацию жирных кислот и липидов, что обеспечивает повышение чувствительности тканей к инсулину
Акарбоза	Ферментативная блокада расщепления поли- и олигосахаридов и всасывания моносахаридов в тонкой кишке
<i>Дислипидемия</i>	
Статины [розувастатин, аторвастатин (Торвакард*)]	Блокирование биосинтеза липопротеидов низкой плотности (более 4,14 ммоль/л)
Фибраты [ципрофибрат (Липанор*), фенофибрат (Липантил 200 М*, Фенофибрат*)]	Усиливают липолиз и снижают уровень триглицеридов. Повышают уровень липидов высокой плотности
<i>Гипертензия</i>	
Селективные β -блокаторы (бисопролол, небиволол)	Блокада симпатического влияния на сосуды
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [эналаприл (Энап*, Эналаприл*)]	Блокада ангиотензин-превращающего фермента
Блокаторы рецепторов ангиотензина 2 [лозартан (Лозартан*, Лориста*), валсартан (Диован*)]	Селективная блокада рецепторов ангиотензина II 1-го типа

Ограниченный объем данной главы не позволяет подробно остановиться на всех методах и препаратах, применяемых для лечения МС у пациентов разного возраста. Да в этом и нет особой необходимости, так как гинеколог, занимающийся лечением ГС, сочетающегося с метаболическими нарушениями, будет вынужден консультироваться с коллегой-кардиологом, который назначит адекватное лечение, указав схемы приема и дозы соответствующих препаратов.

Исходя из собственного опыта клинических наблюдений, непростую проблему лечения МС кратко можно определить следующей формулой: *легко диагностировать, трудно лечить, еще труднее сохранять достигнутые результаты длительное время в компенсированном состоянии.*

Вместе с тем терпеливые разъяснения врача и понимание пациенткой основных целей медикаментозной терапии создают у нее внутреннюю мотивацию к практически пожизненному лечению МС.

Важно помнить, что даже снижение массы тела на 10% от исходной величины у пациентки с МС в результате лечения диетой и адекватной лекарственной терапией закономерно вызывает заметную и достоверную тенденцию к нормализации показателей липидного спектра, усилению толерантности к глюкозе и снижению величин реактивной гиперинсулинемии.

С учетом всего изложенного не будет большим преувеличением полагать, что достигнутая компенсация показателей МС благоприятно скажется на качестве составляющей при комбинированном лечении ГС. Следствием этих сдвигов должно быть снижение стимулирующего влияния эстрогенового фона и ростовых факторов на клеточную пролиферацию в тканях-мишенях женской репродуктивной системы.