

Қ. Құнанбай, М.Е. Рамазанов, А.Б. Ералиева
*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті,
Ішкі аурулар кафедрасы №2
Клиникалық фармакология және фармакотерапия курсы*

МЕТАБОЛИКАЛЫҚ СИНДРОМЫ БАР ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕ АЛДЫН АЛУ ҚАҒИДАЛАРЫ

Бұл әдебиеттік шолуда, Метаболикалық синдром-репродуктивті жастағы әйелдер арасында кең таралған. Метаболикалық синдром – жүктіліктің асқынуларына әкелетін қауіп-қатер факторы. Бұл өз кезеңінде жүктіліктің токсикалық асқынуына, плацентарлы жеткіліксіздікке, жатыр ішілік ұрықтың кеш дамуына, жүктілік кезінде ұрықтың үзілу синдромына әкелуі мүмкін. Жүктіліктің барысын жеңілдету үшін, тромбоз қарсы алдын алу шараларды ерте бастау керек.

Түйінді сөздер: *Метаболикалық синдром, тромбофилия, қабынулық статус, тромбоз қарсы алдын алу*

Кіріспе.

Метаболикалық синдромға дәрігерлер назарының аударылуы халықтар арасында МС кең таралуымен байланыстырады. Метаболикалық синдромның дамуының таралуы 14-24% құрайды, Эпидемиологтардың болжамы бойынша 2025ж МС-тен зардап шегушілер саны шамамен 50% құрайды. Перифериялық тіннің инсулинге сезімталдығының төмендеуінен метаболикалық кешен, гормоналды және клиникалық бұзылыстар дамып, жүрек қан тамыр ауруларына, көмір су алмасуының бұзылуына, репродуктивті жүйенің бұзылуына алып келеді. Бұл ауыр ағымдағы ауруларға, еңбекке жарамсыздықты төмендетуге, ерте мүгедектікке және өмір сүру ұзақтығының қысқаруына алып келеді [11,18,20,22]. МС зерттелу тарихы 1968ж В.Н. Серов «босанғаннан кейінгі нейроэндокриндік синдром» ұғымын енгізді және түсініктеме берді. МС теориясы негізін қалаушы G.M. Raven болып танылады, МС дамуы инсулинге тәуелді екенін сипаттаған.

Бірақ 1989жылы N. Karlan семіздікке, глюкозаға тәуелділікке, гипертриглицеридемияға, артериальді гипертензияға (АГ) байланысты «өлім төрттігі» (әсіресе дененің жоғарғы бөлігі- семіздіктің абдоминалды түрі) деген терминін енгізді.

Қазіргі уақытта абдоминалды семіздік МС-нің негізгі және маңызды көрсеткіші болып табылады. Семіздік – бұл май тіндерінің ағзада артық мөлшерде жиналуы, дене салмағының 20% немесе одан жоғары болуына алып келеді. Экономикалық дамыған елдерде халықтың кемінде 30%-ы артық салмақтан зардап шегеді. Ресейде жеке тұлғалардың 30% семіз және 25 % артық салмақ болып табылады. Әйелдер арасында артық салмақтылық 50%, ал ерлер арасында 30% құрайды. Артық салмағы бар адамдар саны, біртіндеп артуда. Әрбір 10 жылда бұл көрсеткіш 10 % артып келеді. Экономикасы дамыған елдерде бұл ауруға жүкті әйелдердің саны 15-27% жетеді. қаз

МС этиопатогенез факторы бойынша екіге бөлінеді; генетикалық және экологиялық. Эпидемиологиялық зерттеулер негізінде бізге «экономикалық (арық) генотип» гипотезаны тұжырымдауға мүмкіндік берді. Адамдар қолайсыз жағдайда өмір сүру үшін, қолайлы уақытта май тіні түрінде энергия жинау қабілеті болуы керек. Қоршаған орта жағдайларын өзгерткен кезде генотип глюкозаға тәуелділікке немесе семіздікке әкеліп соқтырады. Альтернативті гипотезенің балама аты ретінде ұрықты бағдарламалау және жатыр ішілік қоректенуінің үлкен әсері МС дамуына алып келеді. Төмен салмақта босану ИР маркерінің даму қауіпі жоғары болады. 1990 жылы Британдық эпидемиолог Дэвид Баркер гипотеза ұғымын ұсынды, ол жатыр ішілік ұрықтың дамуының кешеуілдеуі, төмен салмақта босану және уақытынан бұрын босану, ЖИА, орта жастағы инсулинге тәуелді қант диабеті, гипертензияның дамуының себебі болып табылады. Баркердің топтық зерттеу тұжырымы негізінде гипотеза, гипертензия және орта жастағы ЖИА, уақытынан бұрын босану немесе төмен салмақта босанумен байланыстырады. Қазіргі уақытта МС-нің мынандай топтарға бөледі ;

- висцеральді (абдоминальді) семіру ;
 - инсулинге тұрақтылық, глюкозаға тәуелділіктің бұзылуы (ГТБ) немесе қант диабетінің 2-ші типі (ҚД 2-типі) ;
 - Артериальді гипертензия;
 - дислипидемия;
 - Тромбозға бейімділік ;
 - Артериальді қан тамыр каналдарының арнайы емес қабынуы ;
- Сонымен қатар МС мынандай топтарға бөледі;
- Әйелдерде андрогеннің жоғарылауы; Аналық безінің поликистоз синдромы (АБПС);
 - гиперлептинемия;
 - лептинге тұрақтылық;
 - миокард гипертрофиясы;
 - қанда бос май қышқылдарының деңгейінің жоғарылауы;
 - ұйқы кезінде қорылдау апноэ синдромы;
 - симпатикалық жүйке жүйсін белсендіру;
 - эндотелиальді қызметінің бұзылуы;
 - қышқылданудан болған күйзеліс;
 - гипергомоцистеинемия;
 - дәрумендік теңгерімсіздік (А,Е,С дәрумендерінің жетіспеушілігі);
 - магнийдің айқын тапшылығы;

Зерттеулер нәтижесіне байланысты Д витаминінің жетіспеушілігі МС пайда болу қауіпін тудырады. Такава J. және соавт. (2004) зерттеу көрсеткішіне байланысты, жүктілік кезінде магнийдің жетіспеушілік әсерінен ана мен ұрықта

метаболикалық бұзылыстан басқа, ұрықтың жатыр ішілік дамуының кешеуілдеуіне, нәресте туылғаннан кейін балаларда және одан үлкен жаста МС дамуына алып келуі мүмкін. Айта кету керек, МС бірте-бірте және ұзақ уақыт клиникалық белгілерінсіз дамиды.

Кесте 1 - Халықаралық Диабет Федерациясы, 2005 жылдың сәуір айында метаболикалық синдромын анықтау үшін бірыңғай критерийлері айқындады.

| | |
|--|--|
| Adult Treatment Panel (АТР III), басшылығы 2011ж | <p>≥Мынадай 3 тобын бөледі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бел өлшемі >102 см ерлерде, >88 см әйелдерде; • ТГ ≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л); • ЛПЖТ <40 мг/дл (<1,0 ммоль/л) ерлерде, <50 мг/дл (<1,2 ммоль/л) әйелдерде; • АҚҚ 130/85 мм рт. ст.; <p>Гликемия ≥110 мг/дл (≥6,1 ммоль/л)</p> |
| Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) 2009 | <ul style="list-style-type: none"> • ҚД 2-ші түрі, НГН, НТГ, немесе НОМА(аш қарынға глюкоза,инсулин ашқарынға)-инсулинге тәуелді + ≥2 келесі критерийі бар; • БӨ/ЖӨ >0,9 ерлерде немесе >0,85 әйелдерде; • ТГ ≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л) немесе ЛПЖТ <35 мг/дл (<0,9 ммоль/л) ерлерде, <39 мг/дл (<1,0 ммоль/л) әйелдерде; • Албуминнің зәрде шығарылуы >20 мкг/мин; <p>АҚҚ ≥140/90 мм рт. сб.</p> |
| Американың клиникалық эндокринологтар қауымдастығы(АКЭҚ), 2013 | <p>≥1 келесі критерийі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЖИА, АГ, аналық бездің поликистоз синдромы, синдром поликистозных яичников,бауырдың алкогольсіз майлануиауруы,акантокератодермия; • Отбасылық анамнез ҚД 2 түрі, АГ немесе ЖИА; • Анамнезінде гестациялық қант диабеті немесе глюкозаға вчыяфтәуелділіктің; • Еуропалық емес нәсіл; • Отырықшы өмір салты; • ИМТ >25 кг/м² немесе ОТ >40 дюйм (>100 см) ерлерде, және >35 дюйм (87,5 см) әйелдерде; • Жасы >40 жыл; <p>және ≥2 келесі критерийі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ТГ >150 мг/дл (>1,7 ммоль/л); • ЛПЖТ <40 мг/дл (<1,0 ммоль/л) ерлерде, <50 мг/дл (<1,2 ммоль/л) әйелдерде; • АҚҚ >130/85 мм.сб; <p>Глюкоза аш қарынға 110-125 мг/дл немесе жүктемеден сон 2сағ сон 140-200 мг/дл (Қд қосылғанда)</p> |

Ескертпе: ДСК-Дене салмағының корсеткіші; ТГ-триглицерид; ЛПЖТ-липопротеидтің жоғарғы тығыздығы; ЖИА-жүректің ишемиялық ауруы; БӨ-Бел өлшемі; ЖӨ-жамбас өлшемі; ҚД-қант диабеті; АҚҚ-артериалық қан қысымы; АГ-артериалді гипертензия.

МС негізгі критерилерінің бірі семіздіктің орталық түрі(бел айналымы >94 см ерлерде, >80 см әйелдерде (европалық нәсіл)).

Төменгі 2-ден 4 көрсетілімі:

1. триглицеридтер 150 мг/дл (?1,7 ммоль/л) немесе дислипидемияның арнайы емі;
2. ЛПЖТ <40 мг/дл (<1,03 ммоль/л) ерлерде, <50 мг/дл (<1,29 ммоль/л) әйердерде немесе арнайы ем;
3. АҚҚ >130/85 мм рт.сб. немесе антигипертензиялық ем;
4. Ашқарынға глюкоза 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) немесе ерте анықталған қант диабетінің 2- түрі [18].

Метаболикалық синдром үшін семіздіктің орталық түрі сипатталады.

Висцеральды май тіні инсулинге тәуелділікті жоғарлатады және МС пайда болуына әкелетін бірден бір фактор.

Соңғы жылдардағы зерттеулер көрсеткіші бойынша, май тіні- бұл диффузды эндокринді без, ауто-, пара-, эндокринді функцияға және гормондардың секрециясы толық көрінеді және биологиялық белсенді заттарды (лептин, ангиотензин II, цитокиндер, альфа ісіктерінің некроздану факторы (ФНО-α плазминогеннің белсенділік ингибиторы 1 (РАI-1)),соның себебінен қосымша семіздіктің асқынуларына әкелуі мүмкін, сондай -ақ инсулинтәуелділікке ұшыратады. [34,43].

Кәзіргі таңда МС кезіндегі тромбофилиялық асқынуларға көп көңіл бөлінеді. [27,29].

Патологиялық негізінде тұлғаларда РАI-1 белсенділігінің және деңгейінің жоғарылауы МС-дің көпқырлылығында жатыр. Плазмагеннің негізгі белсенді ингибиторы РАI-1 болып табылады. Ол қан плазмасында түзіледі,сонымен қатар тромбоциттердің α-грануласында кездеседі. РАI-1 эндотелиальді клеткалармен, моноциттермен, макрофактармен, тегіс бұлшық етті тіндермен, вицералді май тінінің адипоциттерімен синтезделеді. РАI-1

фибринолиз үрдісінде эндотелиальді клетка және тромбоциттердің шығарылуын реттейді. Қан плазмасында PAI-1 шоғырлануы 5-20 нг/мл. құрайды. PAI-1-дің ерекше әсерлі ингибиторлары бір байламдық және екі байламдық тіндік формасы, урогениздің ингибиторлық белсенділігінің плазмагенезі. PAI-1 комплексі және С протейінің фибринмен өзара әрекеттесуі PAI-1-дің эндотелиден шығарылуын тежейді.

PAI-1 синтезі транскрипция деңгейінде реттеледі. ЛПС синтезінің индукторы болып, ИЛ-1, ФНО- α β тромбоцитінің өсу факторы, фибробласт және ангиотензин-II негізгі өсу факторы болып табылады. Тромбоциттер PAI-1-дің эндотелиде синтезделуі мен шығарылуына мүмкіндік жасайды, β -тромбоциттің өсу факторын жоғарылатады [20].

Біздің зерттеулердің көрсеткіші бойынша, MC тромбофилиялық қалпы жүктілерде орын алады, тромбофилияның молекулалық маркерінің және тромбоциттің агрегационды белсенділігінің жоғарылау деңгейімен көрінеді. MC бар әйелдерде тромбофилияның келесі белгілері көрінеді- бұл мультигенді тромбофилияның 100% жағдайында көрінеді. Жүктілерде MC гипофибринолизінің генетикалық түрі орын алады, нәтижесінде PAI-1 PAI-1 «675 4G/5G» генінің полиморфизмі, АПФ, плазминоген және фибриногеннің тіндік белсенділігі көрінеді.

М.Н. Мамедова зерттеуі бойынша, тромбоген потенциалы жоғары науқастарда MC гиперкоагуляциясы (фибриноген мөлшері және қанның ұюының VII факторының белсенділігі жоғарылайды), қанның фибринолитикалық белсенділігінің төмендеуіне алып келеді [19]. TI (төзімділік индексі) және гипергликемияның протромботикалық потенциалының қанда жоғарылауы әсерінен, тромбоциттердің агрегациясы, ұю факторының белсенділігінің жоғарылауы, антикоагулянтты қорғанысты және фибринолизді тежейді. [13,35]. Зерттеушілердің айтуы бойынша, PAI-1 жеделдеуіне тотығу күйзелісі маңызды рөл атқарады [40]. Метаболикалық синдромның қабынуға қарсы дәрежесі көрінеді, С-реактивті ақуыз, цитокин (ФНО- α , интерлейкин 6)-нің қабынуға қарсы деңгейі, молекуланың (ICAM-1, VCAM-1), клеткалық адгезиясы жоғарылаған жағдайда, эндотелиальді дисфункция фондында гемостаз жүйесінің қосымша белсенуіне алып келеді [36,45].

З.К. Гадаева зерттеуі бойынша, метаболикалық синдромы бар науқастарда, қабынуға қарсы цитокин (IL-1 β -31T/C, CD46 5032 C/G, IL-6 -174 G/C, ФНО- α -308G/A), гендерінің полиморфизмі байқалды, ол қабынуға қарсы цитокиндердің

(IL-1 β , IL-6, VCAM-1, C4 и sE-селектина) деңгейінің жоғарылауымен байланыстырады [6].

Бұл жағдайда, MC дамуы жүйелі қабынуға жауапты синдром ретінде көрінеді деп айтуымызға болады. MC және семіздік акушер-гинекологтар тарапынан жүктілік, босану және босанғаннан кейінгі кезеңде өзекті мәселе болып табылады.

Р.Р. Берихановтың зерттеуі бойынша, MC фондында жүктілік, босану, босанудан кейінгі кезеңде айтарлықтай асқинулармен өтеді. Сондықтан, MC бар жүкті әйелдерде 79,6% гестоз дамиды. Орта дәрежелі ауырлықта гестоз 15,1% әйелдерде, ауыр ағымды гестоз 3,2% жүктілерде дамиды.

Көрсеткіштер бойынша, MC фондында гестоз 22-24 аптға ерте дамиды, гестация ағымы ауыр және ұзақ өтеді. Жүктіліктің ұзу қауіпі 16,7% жағдайда, MC бар жүктілерде 22,6% қағанақ суының патологиясы (қағанақ суының көп мөлшері) анықталды, аналық ұрық жолдасына қан құйылу бұзылысы 31,1% және MC жоқ жүктілерде анықталмады.

MC бар науқастар тобының 35,5%-да қағанақ суының уақытынан кеш жарылуы орын алды. 7,5% жағдайда босану гипотоникалық қан кетулермен асқынды, 7,5% ұрықта жедел оттегі жетіспеушілігі болады. MC жоқ емделушілерде жүктілік кезінде осындай асқинулар болған жоқ.

Кесар тілігі MC бар емделушілерде 33,3%, MC ($p < 0,01$) жоқ емделушілерде 7,3% жасалды [2].

А.В. Саркисов зерттеуі бойынша, MC және семіздіктің III дәрежесі бар жүктілерде кеш гестоз, қалыпты әйелдерге қарағанда кеш гестоз 10 есе жиілікте кездеседі. Сондай-ақ, жоғарғы жиілікте үлкен ұрықты босану, ұрықтың жатыр ішілік өсуінің тежелу синдромы (ҰЖІӨТС), және ұрықтың жатыр ішілік созылмалы оттегі жеткіліксіздігі өзіне айтарлықтай көңіл аудартады. Көрсеткіштер бойынша, ауыр дәрежелі гестозы бар әйелдер олар MC және семіздіктің III дәрежесі бар екенін көрсетті.

Метаболикалық синдромы бар босануға қабілетті әйелдер саны 30%ды құрайды – ол MC кезіндегі акушерлік қан кету қаупінің тағы бір дә

Е.И. Боровкованың зерттеуі бойынша, семіздіктің 2-3 дәрежесі және метаболикалық синдром фондында жүктілік кезінде әр бір 3-ші емделушіде орташа ауырлықта ерте уыттану, баланың түсу қауіпі әрбір 2-ші әйелде, гестоздың дамуы 50% әйелдерде гипертензивті ісік түрінде, ұрық жолдасының жеткіліксіздігі 86%, мезгілінен бұрын босану қауіпі 20% кездеседі. Метаболикалық синдромы бар науқастарда 14,13% жағдайда гестациондық қант диабеті дамиды. 3-ші дәрежелі семіздікпен ауыратын әрбір 3-ші әйелде және метаболикалық синдромы бар науқаста әрбір 2-әйелге кесар тілігін жасайды. 2-3ші дәрежелі семіздік және метаболикалық синдромы бар әйелдерде ірі және аса ірі ұрықтың туылуы әйелдің дене салмағының арақатынасына ($rs = 0,47$) тең.

И.Б. Манухина және соавт. зерттеуі бойынша, MC бар әйелдерде жүктілік кезінде жиі гестоз, ұрықтың жатыр ішілік өсуінің кешеуілдеу синдромы, созылмалы ұрық жолдасының жетіспеушілігі дамиды. MC бар әйелдерде босануының негізгі ерекшелік сипаты қағанақ суының уақытынан ерте жарылуы, босану қызметінің бұзылысы, ірі ұрық және босанудың 3-ші кезеңінде қан кету. Құрсақтық жеткізілім жиілігі 33,6% құрайды. Кесар тілігіне ота жасау көрсеткіштері: клиникалық тар жамбас, гестоздың ауыр түрі, босану қызметінің өте қатты әлсіздігі. [21]

И.О. Макарова и соавт. зерттеуі бойынша, босану асқинулары, босануға дейін қағанақ суының жарылуы, туу қызметінің біріншілік және екіншілік әлсіздігі, MC және III дәрежелі семіздігі бар науқастарда иық дистоциясы дамиды. MC және III дәрежелі семіздігі бар науқастарда созылмалы жатыр ішілік оттегі жеткіліксіздігі жиі дамиды, қағанақ суымен тұншығу, ұрықта және жаңа туылған нәрестеде ОЖЖ ишемиялық-гипоксиялық бұзылыстары дамиды. [14].

Семіздіктен пайда болған туа біткен ақауларға, жүйке жүйесінің ақауы, іш астардың ақауы, ірі қантамырлардың даму ақауы жатады. Ұрықтың туа біткен ақауларының шығу механизмі семіз әйелдерде белгісіз. Мүмкін, глюкозаның метаболизм бұзылыстары туа біткен даму кемістіктерінің қалыптастыруға ықпал етеді [48].

Анасының семіздік дәрежесі неғұрлым жоғары болған сайын, нәрестеде көмірсу алмасу бұзылыстары айқын байқалады. Одан басқа, нәрестелерде барлық липидтік фракциялардың және липопротеидтерде холестериннің көбеюі байқалады, ол анасының семіздік дәрежесіне байланысты болып келеді. Олардың негізгі ерекшеліктері

болып триглицеролдың деңгейінің жоғарылауы, жалпы холестериннің және жоғарғы тығыздықта липопротеидтің ішіндегі холестериннің төмендеуі [5,7,10,13].

Осылайша, метаболикалық синдром жүктілікте және босану барысында кері әсерін тигізеді. Біздің ғылыми-зерттеулер МС бар әйелдерде акушерлік патологиясының негізгі формаларының потогенезін анықтауға рұқсат берді. Зерттелетін әйелдердегі тромбофилияның кездесу жиілігінің жоғары болуы, анықталған ерекшеліктер (мультигенді сипат, генетикалық гипофибринолиздің болуы) бізге тромбофилияны гестациялық үрдістің асқынуларының дамуына әкелетін маңызды этиопатогенетикалық фактор ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Ол асқынулар, гестоз, **ҰЖІӨТС** (ұрықтың жатыр ішілік өсуінің тежелу синдромы), Фетоплацентарлы жеткіліксіздік және тромботикалық, тромбозмобилиялық асқынулар.

Бұл бізге жүктілікті жоспарлау және жүктілік кезінде МС бар науқастарға тромбқа қарсы ем тағайындауға қажет. МС бар әйелдерде гестационды процестің асқынуы негізінде тромбофилияның патогенезі басты рөл атқарады, осы асқынудың алдын алу мақсатында қан ұю жүйесінің қызметін жақсартатын препараттарды қолдануға кеңес береді. Қазіргі таңда әлемде қолданыста төменгі молекулярлық гепарин (ТМГ) тобына жататын препараттарды қолданылады. Олардың антикоагулянтты әсерін бағалау анти-Х-белсенділігімен (Ха-факторының әсерін болдырмау) жүзеге асырылады.

ГТМ төменгі дозасы (0,1-0,2 МЕ/мл эквиваленті Ха-белсенділігіне қарсы фактор), жалпы хирургияда, акушерияда, травматологияда, операциядан және босанғаннан кейінгі қан кетуді болдырмауда, венозды тромбоз және тромбозмобилияны болдырмау үшін антикоагулянттың жеткілікті әсері бар. Сонымен қатар, гепаринді акушерлікте қолдану тератогеннің және эмбриотоксикалық әсерінің жоқтығын анықтайтын бірден-бір фактор, өйткені ол ұрық жолдасына енбейді [15,24]. Гемостаз жүйесінде ТМГ механизм әсері фракционды емес гепаринге ұқсас. Х және ІХ факторлар бойынша, тромбиннің тиімді тежелу нәтижесінде гепарин антитромбин ІІІ-тің белсенділігін 1000 есе арттырады. Гепариннің жоғарғы мөлшері тромбиннің гепарин-кофактор ІІ арқылы тежелуіне қосымша жағдай жасайды. ФҚС (фосфолипидтерге қарсы синдром) бар науқастарда гепаринді қолдану гемостаз жүйесіне әсер ету ғана емес, сонымен қатар антифосфолипидті антидененің сорылу қабілетін жақсартады. Соңынан анықталғандай, бұл антитромбин ІІІ арқылы ТМГ-нің тромбқа қарсы белсенділігінің 30% және 70 % әсері эндотелиге байланысты. Тіндік фактордың белсенділігі коагуляция және қабынудың дамуына әкелетін негізгі қадам болып табылады, іріңді-септикалық аурудың потогенезі, апаттық АФС, ВҚД-синдромы, гестоз жағдайында ТМГ қабылдау тиімділігі бар екенін түсіндіреді. Соңғы кездері НМГ-нің қабыну және басқада ауруларды емдеу үшін қолдану аса көңіл аудартады, сонын ішінде ішек қабыну аурулары, бронхиалді демікпеде, аутоиммунды және жүрек қан тамыр ауруларында.

Төмен молекулярлы гепариндер қабыну үрдісінің негізгі түйіні болып табылатын лейкоциттарлы-эндотелиальды әсерлесуді ингибирлеу қасиетіне ие. ТМГ бұдан басқа антицитокинді қасиетке ие, яғни ФНО-а маңызды қабынуға қарсы цитокиннің өнім шығаруын басады. ТМГ фракцирленбеген гепариннің алдында бірнеше басымдылығы бар;

- Тері астына енгізгенде тез сіңеді және жақсы биожетімділік;
- Антикоагулянтты әсері айтарлықтай жоғары;
- Тері астына енгізген кезде әсер ету ұзақтығы 1-2 тәу.

Төмен молекулярлы гепариннің биологиялық, фармакокинетикалық, емдік ерекшеліктері – бұл дәрілік заттар өзара алмастырылмайды.

Далтеперин натридің молекулярлық салмағы 4-6 мың. Дальтон.

Нартий далтеперині 2500 МЕ, 5000 МЕ шамасында бір рет қолданылатын шприцтерде және 10000 МЕ шамасындағы ампулаларда шығарылады. Оны 100-200 анти-Ха/кг есебінен тері астына, тәулігіне 1-2 рет шамасында енгізуге нұсқау береді. Алдын алу шаралары негізінде натрий далтеперинің тәулігіне 2000-5000 МЕ шамасында енгізуге нұсқаулық беріледі. Тромбоздар мен тромбозмобилияның алдын алу мақсатында нефракциондалған гепаринді қолданғанға қарағанда геморрагиялық асқынулардың қаупі далтеперин натрийін қолданғанда біршама төмен болады. Асқынған тромбоздар мен тромбозмобилияны емдеуде натрий далтеперинің дозасы, тұрақты тамырға салынатын гепарин сияқты, дене салмағына байланысты қабылданады, сонымен қатар геморрагияның даму қаупі жоққа таяу.

Натрий эноксапарині ұйығыштықтың Ха-факторына (тромбокиназы) байланысты жоғары белсенді және ІІа факторына (тромбинге) байланысты төмен белсенді төменгі молекулалы гепарин болып табылады. Натрий эноксапаринің 1 мг құрамында 100 Ха-бірлік болады төменгі молекулалы гепариндердің халықаралық стандарттарына сай). Эноксапарин натрийінің алдын алуға арналған қабылдау дозасы тәулігіне 40 мг п/к, ал максималды шамасы - 80-100 мг/тәу болып есептеледі.

Кальций надропарині 0,3 мл-ден (2850 МЕ анти-Ха), 0,4 мл-ден (3800 МЕ анти-Ха), 0,6 мл-ден (5700 МЕ анти-Ха), 0,8 мл-ден (7600 МЕ анти-Ха), 1,0 мл-ден (9500 МЕ анти-Ха), 0,6 мл фортеден (11400 МЕ анти-Ха) бір рет қолданылатын шприцтерде шығарылады. Кальций надропарині антитромботикалық немесе анти-ІІа-факторлық белсенділікпен салыстырғанда біршама жоғары анти-Ха-факторлық белсенділігімен сипатталатын ТМГ болып табылады. Аталған белсенділік түрлерінің кальций надропарині үшін қатынасы 2,5-4 аралығында.

Жоғарғы белсенділік кезінде курстық емделу барысында АРТТ (белсендірілген ішінара тромбопластинді) уақытының әдеттегі шамасынан 1,4 есе дейін көтерілуі мүмкін.

Бұдан басқа тұрақты лабораториялық бақылау жүргізудің қажеттілігі болмағандықтан, ТМГ амбулаториялық түрде қолданылуы мүмкін, ұзақ уақытты ем қажет болған жағдайда емделушілер егуді жасауды өздері үйренеді. Осылайша, ТМГ дәрі-дәрмектерінің қолдануға ыңғайлылығының арқасында (біріншіден, инъекция тері астына жасалады; екіншіден, тәулігіне бір рет; үшіншіден, дәрі жеке шприцтерге бөлініп құйылған) тромбофилиясы бар жүкті әйелдер жүктілік мерзімі барысында өз бетімен инъекция жасай алады [15].

Біздің жүргізген зерттеулеріміз бүгінгі күнде тромбофилиясы және МС бар жүкті әйелдердің арасында кең таралып, тек тромбозмобилический асқынуларды ғана емес, уақытынан бұрын туу, гестоз, ҰЖМБС (ұрық жолдасының мерзімінен бұрын сылынуы), жатыр ішінде ұрықтың дамуының кешеуілдеуі, ұрықтың антенатальді өлуі, фетоплацентарлық жетіспеушілік сияқты негізгі акушерлік асқынулардың дамуын ескертеді [24].

НМГ дозасы тромбофилияның көрінуіне қарай және тромбофилияның маркерлерінің (Д-димер) деңгейіне байланысты болады.

НМГ-ны ұзақуақытты қолданудың тиімділігін бағалау клиникалық және лабораториялық критерийлерді ескере отырып жүргізілуі қажет. Алдын алу шараларының нәтижелілігінің куәсі ретінде жүктіліктің соңына дейін ұзартылуы мүмкін, УДЗ көрсеткен деректер бойынша жатыр ішіндегі ұрық дамуының кешеуілдемеуі, доплерометрия мен кардиотокография көрсеткіштері бойынша жатырышінде ұрықтың өзгерісінің болмауы. Жүктіліктің барысында Д-димер сияқты тромбофилияның молекулалық маркерлерін зерттеуді маңызды деп есептейміз. Себебі олар:

- тромбофилияның бар-жоқтығын анықтауға;
- тромботикаға қарсы алдын алу шараларын негіздеуге;
- тромботикаға қарсы алдын алу шараларының тиімділік дәрежесін қадағалауға;
- дәрінің дозасын реттеп отыруға мүмкіндік береді.

Жүргізіліп жатқан алдын алу шараларының ең маңызды лабораториялық нәтижелерінің бірі болып тромбофилияның молекулалық маркерлерінің (Д-димер) толықтай өз қалпына келуі және тромбоциттердің агрегациялық белсенділігінің қалпына келуі есептеледі.

Тромботикаға қарсы терапия кез келген одаға дайындық кезінде және одадан кейін МС бар әйелдерде тромботикалық және тромбоэмболикалық асқынулардың алдын алу үшін жүргізіледі.

Ұрықты кезеңнен бастап ацетилсалицил қышқылын 75-81 мг мөлшерінде (ФҚС немесе тромбоцитарный рецепторлардың полиморфизмі болған жағдайда) қабылдау ұсынылады.

МС кезінде қабынуға қарсы статус, оксидативті күйзеліс, эндотелиальді бұзылысы болғандықтан болғандықтан, ол бұрын болған тромбофилияның фонында гемостаздың іске қосылуының қосымша факторы болып есептеледі. Сондықтан біздің ойымызша, алдын алу терапиясының қажетті компоненттерінің құрамына антиоксиданттар (Е, С витаминдері), поли қаныққан майлы қышқылдар (Омега-3), поливитаминдер кіреді [24,15].

МТНFR С677Т генінің мутациясы және гипергомоцистеинемиясы бар емделуші әйелдерге В тобының витаминдері мен фолий қышқылын тәулігіне 4 мг қабылдауға нұсқаулық етіледі.

МС бар әйелдерде прогестерон және функционалды диагностиканың тестілеуі нәтижесінде лютеиндік фазаның кемістігі анықталған жағдайда біз табиғи прогестеронға толықтай сәйкес келетін дәріні қабылдауды ұсынамыз.

Микронизирленген түрі ішке, не интравагинальді қабылдауда максималды биоқолжетімділікті қамтамасыз етеді. Жүктілік кезінде қолдануға ыңғайлылығы, біршама жоғары сорылады, алдымен эндометриядан өтетін болғандықтан және жоғары тиімділігінің арқасында вагинальді формасы (1 капсуладан күніне 2-3 рет) қолданылады.

Дәрілік заттар ұрықтың жыныстық дифференциациясы кезінде маңызды орын алатын андрогендердің деңгейін бақылай алатын алатын қасиеті, андрогендердің деңгейін бақылай алатын алатын физиологиялық эффекті бар. Сонымен қатар, ұрықтық бас миының жыныстық дифференциациясына әсер етпей, антигонадотроптық белсенділігі жоқ, липидті профильге, артериалды қысымға, көмірсулардың зат алмасуына әсер етпейді, гемостаздың жүйесіне кері әсерін тигізбейді. Анық көрінетін антиальдестерондық эффектке байланысты ағзада сұйықтықтың тұрып қалуын және дене салмағының өсуін болдырмайды. Оның негізгі метаболиттері эндогенді прогестеронның метаболиттерінен айырықсыз. Дәрінің осы аталған сипаттамаларының барлығы табиғи прогестеронға барабар және семіздігі және метаболитикалық синдромы бар әйелдерге қолдану маңызды.

Прогестерон дәрілік препаратын жүктілік жаңа басталғанда – 12-20 аптасына дейін, жүктіліктің 17 мен 26-күндерінің арасында 2-3 капсула мөлшерінде, клиникалық сурет және гормондардың көрсеткіштеріне байланысты қабылдайды. Диагностика нәтижесінде емделушіден гиперандроген бар болған жағдайында – 24 аптаға дейін, оларға гиперэстрогемияны, андрогендердің эстрогендерге шартты шеткі конвексиясын салыстырмалы тоқтату мақсатында жүкті болған немес жүктілік жаңа басталған кезде прогестерон дәрілік заттарын қабылдау қажет [16].

Жоғарыда көрсетілгендей метаболитикалық синдромы бар адамдарда магний жетіспеушілігі белең алады. Магний жетіспеушілігінің клиникалық көрінісінің бірі болып жүрек ырғағының бұзылуы және тромбылар пайда болуы, атеросклероздың дамуының жылдамдауы, қанда холестерин мөлшерінің жоғарылауы, жалпы және шеткі тамыр қарсыласуының фатальды жоғарылауы есептеледі. Жүктілік кезінде магний жетіспеушілігі жатыр ішінде ұрықтың кеш дамуына. Осыған орай метаболитикалық синдромы бар әйелдерге магний дәрілік заттар қабылдауға нұсқаулық беру керек [32, 35].

Жүктіліктің сәтті жүруі имплантация процестеріне, трофобласттың ішке енуі және ұрық жолдасына байланысты болғандықтан тромболитикаға қарсы алдын алу шаралары фертильді кезеңнен басталуы қажет. МС бар әйелдерде жүктілікті қадағалау эндокринолог, кардиолог, емдеуші дәрігермен бірге жүзеге асады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В. и др. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение. - М.: 2010. - 73 с.
- 2 Бериханова Р.Р. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у пациенток с метаболическим синдромом: Дис. ... канд. мед.наук – Волгоград, 2009. - 166 с.
- 3 Боровкова Е.И. Тактика ведения беременных с ожирением и метаболическим синдромом: Дис. ... д-р.мед.наук - М., 2013. - 48 с.
- 4 Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Коваленко Т.С., Титова Т.В., Головченко М.А. Гестационный сахарный диабет – междисциплинарная проблема // Материалы X юбилейного Всеросс. научного форума «Мать и дитя». - М., 2009. - С. 30-31.
- 5 Горохова Л.Г. Динамика обмена углеводов и липидов в системе мать – плод – новорожденный при ожирении у женщин: Автореф. дис. ... канд. биол. наук – Иркутск, 1995. - 19 с.
- 6 Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. - М.: 2004. – 232 с.

- 7 Дмитриев А.Н. Ожирение и метаболический синдром. - Екатеринбург: 2001. - 153 с.
- 8 Ерченко Е.Н. Патологические особенности углеводного и липидного обменов и состояние новорожденных у беременных с избыточной массой тела и ожирением: Автореф. дис. ... канд. мед.наук - М., 2009. - 28 с.
- 9 Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. - М.: 2011. - 220 с.
- 10 Кузин А.И., Ленгин Ю.А. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. - Челябинск: 2001. - 249 с.
- 11 Кузьмина-Крутецкая С.Р., Репина М.А. Метаболический синдром у женщин. - СПб.: 2011. - 76 с.
- 12 Макаров И.О., Шилов Е.М., Петунина Н.А и др. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. - №3. - С. 36-41.
- 13 Макацария А.Д., Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б. Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины. // Consilium-medicum. - 2006. - №8(6). - С. 35-41.
- 14 Макацария А.Д., Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б. Натуральный прогестерон в профилактике осложненного течения беременности у женщин с метаболическим синдромом // Врач. - 2007. - №12. - С. 41-45.
- 15 Макацария А.Д., Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б. Профилактика осложненного течения беременности у женщин с метаболическим синдромом // Журнал российского общества акушеров-гинекологов. - 2007. - №3. - С. 11-16.
- 16 Маколкин В.И. Метаболический синдром. - М.: 2010. - 144 с.
- 17 Мамедов М.Н. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертонией: Дисс. ... канд. мед.наук - М., 1997. - 100 с.
- 18 А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии: Дисс. ... канд. мед.наук - М., 2006. - 480 с.
- 19 Мочалов А.А., Соколов Е.И., Манухин И.Б. Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом // Лечащий врач. - 2011. - №3. - С. 43-47.
- 20 Мычка В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром: диагностика и дифференцированный подход к лечению // Медицина. Качество жизни. - 2005. - №3(10). - С. 28-33.
- 21 Ожирение. Руководство для врачей. Под редакцией Н.А.Белякова, В.И. Мазурова. СПб. 2003; 96-119, 219-234.
- 22 Передеряева Е.Б. Основные принципы ведения беременности и безопасного родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом: Дис. ... канд. мед.наук - М., 2006. - 149 с.
- 23 Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б. Роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом // Практическая медицина. - 2013. - №7(76). - С. 34-45.
- 24 Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Донина Е.В., Макацария А.Д., Капанадзе Д.Л. Течение беременности у женщин с метаболическим синдромом с учетом патогенетической роли тромбофилии // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2014. - №1. - С. 60-67.
- 25 Пшеничникова Т.Б., Пшеничникова Е.Б. Генетическая и приобретенная формы тромбофилии у больных с метаболическим синдромом в сочетании с синдромом поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. - 2006. - №5. - С. 29-32.
- 26 Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии у женщин с метаболическим синдромом // Акушерство и гинекология. - 2006. - №4. - С. 15-19.
- 27 Пшеничникова Т.Б., Передеряева Е.Б., Донина Е.В., Гадаева З.К. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2013. - №4. - С. 35-43.
- 28 Саркисова А.В. Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом: Дис. ... канд. мед. наук - М., 2004. - 85 с.
- 29 Семихненко И.Н. Клиническое значение витаминного дисбаланса у больных с метаболическим синдромом // Автореф. Дисс. ... канд. мед.наук - Тюмень, 2003. - 30 с.
- 30 Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Лебедев В.А., Игнатко И.В., Макацария А.Д., Межевитинова Е.А., Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Тетруашвили Н.К., Шахламова М.Н. Биологическая роль магния в акушерстве и гинекологии: научные данные и клиническое исследование // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2009. - №8(3). - С. 5-18.
- 31 AACE Position Statement on Insulin Resistance Syndrome. ACE Guidelines for Glycemic Control // Endocrine Practice. - 2003. - №9(1). - P. 7-19.
- 32 Aldhahi W., Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes // CurrDiab Rep. - 2003. - №3(4). - P. 293-298.
- 33 Andersen P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome // J Cardiovasc Pharmacol. - 1992. - №20(8). - P. 29-31.
- 34 Aso Y., Wakabayashi S., Yamamoto R. et al. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor // Diabetes Care. - 2005. - №28(9). - P. 2211-2216.
- 35 Barker D.J. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life // Nutrition. - 1997. - №13(9). - P. 807-813.
- 36 Boucher B.J. . Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? // Br J Nutr. - 1998. - №79(4). - P. 315-327.
- 37 Chiu K.C., Chu A., Go V.L. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction // Am J ClinNutr. - 2004. - №79(5). - P. 820-825.
- 38 Dimova E.Y., Samoylenko A., Kietzmann T. Oxidative stress and hypoxia: implications for plasminogen activator inhibitor-1 expression // Antioxid Redox Signal. - 2004. - №6(4). - P. 777-791.
- 39 Eckel Robert H. . Obesity: mechanisms and clinical management. Philadelphia // Lippincott Williams And Wilkins. - 2003. - №2. - P. 378-398.

- 40 Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. // Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NOEP). Expert Panel on detection, evaluation and Treatment of high blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). SAMA. - 2001. - №285. – P. 248-249.
- 41 Festa A., D'Agostino R. Jr., Tracy R.P., Haffner S.M. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // Diabetes. - 2002. - №51. – P. 1131-1137.
- 42 Guerrero-Romero F., Rodrigues-Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome // ActaDiabetol. – 2002. - №39(4). – P. 209-213.
- 43 Hoekstra T., Geleijnse J.M., Schouten E.G. et al. Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in normal-weight and overweight elderly // NutrMetabCardiovasc Dis. - 2005. - №15(4). – P. 270-278.
- 44 Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // Arch Intern Med. - 1989. - №149. – P. 1514-1520.
- 45 Reaven G., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympatoadrenal system // N Engl J Med. - 1996. - №334. – P. 374-381.
- 46 Shaw G.M., Velie E.M., Schaffer D. . Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women // JAMA. – 1996. - №275(14). – P. 1127-1131.
- 47 Takaya J., Higashino H., Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance // Magnes Res. - 2004. - №17(2). – P. 126-136.

Қ. Құнанбай, М.Е. Рамазанов, А.Б. Ералиева

*Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
Кафедра внутренних болезней №2
С курсом клинической фармакологии и фармакотерапии*

ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Резюме: Обзор литературы, Метаболический синдром широко распространен среди женщин репродуктивного возраста. Метаболический синдром – это фактор риска развития разнообразных осложнений беременности. Наличие генетического гипофибринолиза у женщин с метаболическим синдромом в сочетании с другими формами тромбофилии, провоспалительного статуса обуславливает нарушение процессов имплантации, инвазии трофобласта, плацентации. Это в дальнейшем может привести к развитию гестоза, фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки внутриутробного развития плода, синдрома потери плода в течение беременности. Чем раньше начата противотромботическая профилактика, тем лучше исход беременности.

Ключевые слова: Метаболический синдром, тромбофилия, провоспалительный статус, противотромботическая профилактика

K. Kunanbai, M.E. Ramazanov, A.B. Yeralieva

*Asfendiyarov Kazakh National medical university,
Department of Internal Medicine №2
With the course of clinical pharmacology and pharmacotherapy*

PRINCIPLES OF PREVENTIVE THERAPY IN PREGNANT WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

Resume: Literature review, Metabolic syndrome is widespread among women of reproductive age. Metabolic syndrome is associated with at higher risk of developing various obstetric complications. The hereditary or acquired forms of thrombophilia may play an important role in impaired invasion cytotrophoblast and impaired placental development. It may lead to fetal loss syndrome, pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and other obstetric complications in women with metabolic syndrome The earlier antithrombotic prophylaxis is initiated, the better the outcome of pregnancy will be.

Keywords: Metabolic syndrome, thrombophilia, pro-inflammatory status, antithrombotic prophylaxis.