

Нарушения менструальной функции при ожирении и роль Ксеникала в их коррекции

И.В. Кузнецова, Н.М. Подзолкова, В.В. Тиканова

Кафедра акушерства и гинекологии РМАПО (зав. кафедрой – проф. Н.М. Подзолкова)

Согласно современным представлениям, ожирение — полиэтиологическое заболевание, характеризующееся избыточным содержанием жировой ткани в организме. Ожирение является серьезной медико-социальной проблемой: его распространенность достигает 20% среди населения экономически развитых стран [12]. По прогнозам экспертов ВОЗ, при сохранении существующих темпов роста заболеваемости уровень ожирения к 2010 году увеличится в среднем еще на 8%, а к 2025 году в мире будет насчитываться более 300 млн. человек с этим диагнозом. Параллельно распространению ожирения в популяции растет процент «болезней-спутников»: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета II типа, желчно-каменной болезни, подагры, рака матки [11].

Наряду с соматическими заболеваниями у женщин с ожирением повышен риск формирования гинекологической патологии. Так, при алиментарном ожирении нарушения менструальной функции наблюдаются в 6 раз чаще, а первичное бесплодие в 2 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела, причем имеется прямая зависимость между избытком массы тела и тяжестью расстройств овуляторной функции. Высокая частота дисфункциональных маточных кровотечений, олигоменореи, аменореи, бесплодия являются результатом нарушений процессов стероидогенеза и ритмической секреции гонадолиберина. Механизм возникновения нарушений менструального цикла при ожирении недостаточно изучен. По мнению большинства исследователей, дисфункция яичников возникает как следствие метаболических расстройств, сопровождающих ожирение или им обусловленных, например, активизации обмена стероидов в жировой ткани, гиперинсулинемии, снижения секреции половых стероидов связывающего глобулина [9, 13].

Лечение нарушений менструальной функции у больных ожирением часто осложняется недостаточной или неадекватной реакцией на различные виды гормональной терапии. Более того, даже при достижении положительных результатов, например, восстановления фертильности у женщин с избыточной массой те-

ла, формируется новый комплекс проблем, связанных с осложнениями в течение беременности [2]. Угроза прерывания беременности, гестозы, нарушения родовой деятельности, кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах — далеко не полный перечень акушерских ситуаций, риск которых повышается при ожирении.

Таким образом, понятна актуальность снижения массы тела у больных с нарушениями менструальной функции на фоне ожирения с целью, во-первых, лечебного эффекта, и, во-вторых, оптимизации последующего лечения, направленного на коррекцию овуляторных расстройств.

Для восстановления регулярных менструаций бывает достаточно снижения массы тела на 10-15%, но далеко не всегда удается добиться такого эффекта с помощью диеты. Поэтому методы фармакотерапии ожирения активно совершенствуются. Действие препаратов для лечения ожирения направлено на снижение потребления пищи (аноректики) либо на уменьшение всасывания питательных веществ (подобным эффектом обладает Ксеникал, реализующий свои эффекты непосредственно в желудочно-кишечном тракте).

Известно, что жиры всасываются в кровь после расщепления на моноглицериды, свободные жирные кислоты и глицерин; ключевыми ферментами этого процесса являются липазы. Подавление активности липаз под действием Ксеникала приводит к уменьшению поступления жиров пищи в кровь, создает дефицит энергии и способствует снижению массы тела.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния Ксеникала на характер менструальной функции и метаболические показатели у женщин с ожирением.

Материалы и методы

В исследование были включены 26 пациенток от 18 до 38 лет (средний возраст $30,0 \pm 2,5$ лет) с избыточной массой тела или ожирением, а также 15 здоровых женщин с нормальной массой тела в возрасте от 19 до 37 лет (средний возраст $28,1 \pm 3,0$ лет). Избыточная масса тела

при индексе массы тела (ИМТ) от 26,5 до 29,5 кг/м² зафиксирована у 4 (15,4%) больных; у 22 пациенток с ожирением индекс массы тела колебался в пределах от 30 до 48 кг/м², ожирение I степени диагностировано у 2 (7,7%) женщин, II степени – 10 (38,5%), III степени – 10 (38,5%) пациенток. У всех больных (100%) величина индекса, отражающего отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), превышала 0,85, что свидетельствовало о наличии абдоминального типа ожирения. У всех пациенток основной группы имелись нарушения менструального цикла: у 16 (61,5%) – олигоменорея, 6 (23,1%) – метроррагии, 4 (15,4%) – вторичная аменорея. Нарушения функции щитовидной железы были исключены на основании предварительного исследования уровня ТТГ и тироксина. Ни одна из обследованных женщин не принимала препараты, способные повлиять на содержание гормонов в плазме крови и биохимические параметры, в течение по крайней мере 3 месяцев до обследования.

Препарат Ксеникал («Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) назначался в суточной дозе 360 мг (в 3 приема) на фоне низкожировой гипокалорийной диеты в течение 4 месяцев. Ежемесячно проводилась оценка антропометрических параметров: массы тела, ИМТ, окружности талии и бедер и их соотношения, а также характера менструального цикла.

Исходно и после окончания лечения исследовали липидный спектр крови: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с помощью тест-систем фирмы BioSystems (Испания) на автоматическом биохимическом анализаторе SPECTRUM фирмы АВВОТТ (США). Кровь для исследования брали натощак спустя 12 и более часов после приема пищи. Полученные результаты оценивали согласно классификации дислипидемий, принятой ВОЗ.

С целью диагностики нарушений углеводного обмена исходно и после окончания лечения пациенткам проводили пероральный 2-х часовой глюкозотолерантный тест (ГТТ) с определением гликемии в венозной крови. Натощак и на фоне ГТТ определяли уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) методом IRMA с использованием тест-системы ИБОХ (Беларусь) в соответствии с прилагаемыми к ним инструкциями. Гормональные исследования до и после лечения выполнялись в фолликулярную фазу цикла или на фоне задержки менструации у женщин с аменореей. Концентрацию ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, 17-гидроксипрогестерона (17-ОП) исследовали радиоиммунологическим методом с помощью наборов IMMUNOTECH (Чехия) на аппарате фирмы LKB (Швеция); уровни тестостерона, кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГАС), андростендиона, половые стероиды связывающего глобулина (ПССГ) определяли иммунохемилюминесцентным методом на автоматической системе IMMULITE ONE, фирмы DPC (США); концентрацию дегидроэпиандростерона (ДГА) исследовали радиоиммунологическим методом с помощью наборов IMMUNOTECH (Чехия) на аппарате фирмы STRATEC (Чехия). Результаты сравнива-

лись с данными, полученными при обследовании контрольной группы.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel, «STATISTICA 7.0». Используя модуль Basic Statistic/Tables по каждому признаку в сравниваемых группах проводили определение среднего значения показателя (М), ошибки средней величины (m) и среднего квадратичного отклонения (σ). Полученные результаты сравнивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, непараметрических методов Вилкоксона и Манна-Уитни. Нулевую гипотезу отвергали при $p > 0,05$.

Результаты исследования

До назначения препарата средняя масса тела обследованных больных составила в среднем 101,1±9,02 кг, средний показатель ИМТ – 37,73±2,62 кг/м², средний показатель окружности талии – 108,0±5,21 см, окружности бедер – 116,54±5,02 см, средний индекс ОТ/ОБ – 0,93±0,04. После 4 месяцев терапии масса тела снизилась до 86,15±7,83 кг ($p < 0,001$), а ИМТ – до 32,02±2,33 кг/м² ($p < 0,001$). Средняя потеря массы тела составила 14,93±1,91 кг, что соответствовало 14,7% от исходных значений, уменьшение индекса массы тела – 15%. Снижение массы тела на 15% и более было достигнуто у 8 (30,8%), от 10 до 15% – у 18 (69,2%) больных. На фоне снижения массы тела происходило закономерное уменьшение степени выраженности ожирения. Так, после 4-месячного курса лечения у 2 (7,7%) больных масса тела не превышала нормативных значений, число больных с избыточной массой тела и ожирением I степени увеличилось до 6 (23,1%) и 8 (30,8%) соответственно, в то время как количество больных ожирением II и III степени уменьшилось до 8 (30,8%) и 2 (7,7%). Снижение массы тела сопровождалось уменьшением окружности талии в среднем на 12,85±1,0 см (11,9% от исходного показателя) и бедер на 10,46±0,7 см (8,97% от исходного показателя) ($p < 0,001$), в результате чего индекс ОТ/ОБ снизился до 0,89±0,03 ($p < 0,001$). Вместе с улучшением антропометрических показателей отмечались положительные изменения в характере менструального цикла. Длительность менструального цикла нормализовалась у 20 (76,9%) пациенток, овуляция восстановилась у 14 (53,8%), у 6 (23,1%) сохранилась олигоменорея.

При анализе исходного гормонального профиля у больных ожирением было выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) повышение уровня андростендиона (9,6±2,1 нмоль/л) по сравнению с контрольной группой (4,6±0,8 нмоль/л), а также более низкое (35,6±7,1 нмоль/л), чем в контрольной группе (66,0±3,7 нмоль/л) содержание ПССГ ($p < 0,001$). Несмотря на то, что концентрация тестостерона и эстрадиола в группах не отличалась, индексы свободного тестостерона и свободного эстрадиола у больных ожирением (5,3±0,5 и 8,4±0,9 соответственно) достоверно превышали аналогичные показатели (3,2±0,4 и 6,1±0,7) женщин с нормальной массой тела ($p < 0,001$). Концентрация пролактина в плазме крови у больных ожирением (212,38±34,3 мМЕ/л) оказалась существенно ниже ($p < 0,001$), чем у

здоровых женщин ($323,47 \pm 11,7$ мМЕ/л). Остальные гормональные показатели не имели достоверных отличий в основной и контрольной группах. После проведения лечения уровень андростендиона снизился до $6,1 \pm 1,4$ нмоль/л ($p < 0,05$), хотя и продолжал превышать показатель группы контроля. Одновременно несколько снизился уровень эстрадиола от $346,7 \pm 83,2$ пмоль/л до $238,2 \pm 38,6$ пмоль/л ($p < 0,05$), и индекс свободного эстрадиола нормализовался, составив $5,9 \pm 0,7$ ($p < 0,05$). Содержание ПССГ существенно не изменилось ($33,9 \pm 5,7$ нмоль/л). Концентрация пролактина после окончания лечения составила $287,1 \pm 62,9$ мМЕ/л, что оказалось достоверно выше исходного показателя ($p < 0,05$).

Снижение массы тела положительно влияло на липидный спектр крови. До начала терапии дислипидемия (ДЛП) наблюдалась у подавляющего большинства больных. Анализ индивидуальных значений параметров жирового обмена показал, что у 20 (76,9%) пациенток имела место исходная гиперхолестеринемия ($ХС > 5,2$ ммоль/л), у 10 (38,5%) – гипертриглицеридемия ($ТГ > 2,2$ ммоль/л) и у 21 (80,8%) – гипоальфалипидемия ($ХС ЛПВП < 1,3$ ммоль/л). После проведения 4-х месячного курса лечения наблюдалось достоверное снижение содержания ХС, ТГ и ХС ЛПНП (табл. 1). В результате указанных изменений снижался атерогенный потенциал крови. После окончания лечения гиперхолестеринемия выявлялась у 4 (15,4%) больных, содержание триглицеридов в сыворотке крови у всех пациенток было в пределах нормы, уровень ЛПВП остался ниже нормативных значений у 7 (26,9%) пациенток. В целом терапия Ксеникалом способствовала уменьшению уровня ХС в сыворотке крови на 21,1%, ТГ – на 38,6%, ХС ЛПНП – на 23,9%, атерогенного потенциала – на 35%.

При анализе показателей углеводного обмена ни у одной больной не было зафиксировано увеличение гликемии натощак выше лабораторных нормативов, при этом отклонения от нормальных значений в ходе проведения ГТТ в виде нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) наблюдались у 12 (46,2%) больных. После лечения средний уровень гликемии натощак снизился

(табл. 2), а НТГ отметили у 2 (7,7%) больных. Содержание инсулина натощак после проведенного курса лечения также снизилось, но особенно значительно уменьшился инсулиновый ответ на нагрузку глюкозой. В результате соотношение глюкоза/инсулин, характеризующее инсулинорезистентность при значении $< 6,0$ мг/дл/мкЕД/мл у 22 (84,6%) больных, нормализовалось у 16 (61,5%) женщин и осталось измененным у 6 (23,1%) больных.

Обсуждение

У обследованных больных выявлено повышенное по сравнению с нормой содержание андростендиона, а также свободных фракций эстрогенов и тестостерона. Жировая ткань является одним из органов, осуществляющих трансформацию андрогенов в эстрогены, поэтому избыток жировой ткани напрямую связан с относительным повышением концентрации циркулирующих эстрогенов. Биосинтез андрогенов увеличивается при инсулинорезистентности, которая усугубляется при нарастании массы тела. Наши данные подтверждают наличие инсулинорезистентности у большинства (84,6%) обследованных больных. Таким образом, основой нарушений менструальной функции у больных с ожирением становятся изменения обмена половых стероидов, вызванные ожирением и инсулинорезистентностью.

Ожирение и расстройство углеводного обмена снижают синтез ПССГ, что в ряду других факторов негативно влияет на эндокринные функции. Между индексом массы тела и ПССГ наблюдается обратная корреляция, что создает предпосылки для увеличения концентрации свободных фракций эстрогенов и андрогенов при ожирении [3]. Наши данные подтвердили сниженное по сравнению с контролем содержание ПССГ.

Аномалии стероидного обмена влекут за собой изменение секреции гипоталамо-гипофизарных гормонов и создают предпосылки для нарушений функции яичников. У женщин с ожирением выявляются нарушения тонической и циклической секреции гонадотропинов [6]. Избыточная масса тела негативно влияет на

Таблица 1

Динамика показателей жирового обмена на фоне лечения Ксеникалом

Показатели	До лечения	После лечения	Достоверность различий
Общий холестерин, ммоль/л	$6,07 \pm 0,40$	$4,79 \pm 0,25$	$p < 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	$1,63 \pm 0,31$	$1,0 \pm 0,14$	$p < 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,07 \pm 0,11$	$1,23 \pm 0,16$	$p < 0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,15 \pm 0,38$	$3,16 \pm 0,21$	$p < 0,001$
Коэффициент атерогенности	$4,97 \pm 0,68$	$3,23 \pm 0,51$	$p < 0,001$

Таблица 2

Динамика показателей углеводного обмена на фоне лечения Ксеникалом

Показатели	До лечения	После лечения	Достоверность различий
Глюкоза натощак, ммоль/л	$5,74 \pm 0,13$	$5,28 \pm 0,16$	$p < 0,001$
Глюкоза через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	$5,96 \pm 0,40$	$5,60 \pm 0,32$	нет
Инсулин натощак, мкЕД/мл	$17,61 \pm 4,31$	$11,0 \pm 2,29$	$p < 0,05$
Инсулин через 2 часа после нагрузки, мкЕД/мл	$47,20 \pm 20,12$	$22,69 \pm 5,97$	$p < 0,05$

амплитуду выбросов ЛГ, при этом частота пульсации не зависит от величины индекса массы тела. Данная закономерность обнаружена у женщин с нарушениями менструальной функции, в то время как при регулярном менструальном цикле зависимости секреции ЛГ от ИМТ нет [7]. Снижение амплитуды выбросов ЛГ при ожирении затрудняет диагностику СПКЯ по индексу ЛГ/ФСГ. Вероятно, именно этот фактор не позволяет выявить характерное для СПКЯ изменение соотношения гонадотропинов у обследованных женщин с ожирением. Аномалии секреции гонадотропинов при ожирении связывают с действием половых стероидов, но нарушения ритмического выброса гормонов гипофиза не могут существовать изолированно, не вовлекая в дисрегуляторный процесс всю гипоталамо-гипофизарную систему. Так, доказано сочетание с ожирением активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, снижение ответа гормона роста на стимуляцию рилизинг-гормоном [10]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о снижении содержания пролактина у женщин с ожирением и нарушениями менструальной функции, что также может быть следствием изменения соотношения стимулирующих и ингибирующих влияний в центральной нервной системе.

Нарушения менструальной функции при ожирении проявляются как ациклическими кровотечениями, так и гипоменструальным синдромом [6]. Чаще в структуре нарушений встречается олигоменорея, что подтвердило и наше исследование.

Возможность нормализации менструальной функции на фоне снижения массы тела без дополнительной гормональной терапии определяет основные принципы лечения больных с ожирением и нарушением функции яичников. Повышение эффективности гормонотерапии является дополнительным аргументом в пользу коррекции массы тела. В настоящее время снижение массы тела считается первым и необходимым этапом лечения больных с нарушениями менструального цикла на фоне ожирения [8].

Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность Ксеникала в лечении ожирения и сопутствующих нарушений менструальной функции.

Снижение массы тела на фоне терапии Орлистатом привело к восстановлению менструального цикла у 53,8% женщин, что согласуется с данными других авторов [1, 4]. Ведущим фактором нормализации функции

репродуктивной системы, по-видимому, является именно потеря лишней жировой ткани, поскольку при снижении массы тела только с помощью диеты без применения дополнительных медикаментозных воздействий результат сопоставим с полученной нами и другими авторами эффективностью Орлистата. Этот факт ни в коей мере не означает, что коррекция массы тела только с помощью диеты является предпочтительным способом лечения, поскольку ограничение приема пищи позволяет добиться сопоставимого с медикаментозным снижением веса результата только при жестком врачебном контроле, обычно в условиях стационара. Применение медикаментозной терапии облегчает соблюдение врачебных рекомендаций, способствует более быстрому и интенсивному снижению массы тела и помогает удержать стабильный вес [1]. Уменьшение массы тела при приеме Ксеникала на 70% превышает потерю веса при использовании только диеты в течение года наблюдения, причем происходит это уменьшение преимущественно за счет жировой ткани [5].

Потеря веса на фоне Орлистата сопровождается положительной динамикой показателей жирового обмена: снижением уровня общего холестерина, триглицеридов, увеличением соотношения ЛПВП/ЛПНП [5, 14]. Наше исследование подтвердило корректирующее влияние лечения на содержание общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, что в итоге привело к снижению атерогенного потенциала. Одновременно улучшались показатели углеводного обмена, также отмеченные другими авторами [1]. Нормализация показателей метаболизма имеет двойное значение: во-первых, снижается риск соматических заболеваний, имеющих в своем патогенезе метаболические нарушения, во-вторых, восстанавливается стероидный биосинтез, что реализуется в клинических признаках коррекции менструального цикла.

Таким образом, терапия Ксеникалом приводит к существенному снижению массы тела, а это, в свою очередь, определяет улучшение показателей жирового и углеводного обмена. Коррекция метаболических нарушений является основой нормализации гормональных показателей, что приводит к восстановлению менструальной функции. Высокая эффективность, хорошая переносимость и возможность длительного применения Ксеникала позволяют рекомендовать его для использования в клинической практике у больных с нарушениями менструальной функции на фоне ожирения.

Л и т е р а т у р а

1. Гогаева Е.В. Гинекология, 2001; 3(5): 174-176.
2. Голикова Т.П. и соавт. Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии. М.: Academia, 1997; 141-142.
3. Кузнецова И.В. Дисс. ...докт. мед. наук, 1999; 210 с.
4. Мещерякова В.В. и соавт. Сб.тез. «Новые горизонты гинекологической эндокринологии», 2002; 49.
5. Петунина Н.А. Гинекология, 2002; 1(4): 32-35.
6. Серов В.Н. и соавт., М.: Русмедфарм, 1995; 426 с.
7. Arroyo A. et al. J Clin Endocrinol Metab, 1997; 82(11): 3728-3733.
8. Galtier-Dereure F., Pujol P., Dewailly D., Bringer J. Hum Reprod, 1997; 12(suppl. 1): 88-96.
9. Holte J. Baillieres Clin Endocrinol Metab, 1996; 10: 221-47.
10. Morales A.J. et al. J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81(8): 2854-2864.
11. Saleh J., Sniderman A.D., Cianflone K. Clin Chim Acta 1999; 286 (1-2): 163-180.
12. Scheen A.Y., Desaive C., Lefevre P.J. Baillieres Clin Endocrinol Metab, 1997; 82 (11): 705-727.
13. Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, WW: Baltimore, 1995; 651-667.
14. Szczesna A., Slopian R., Warenik-Szymankiewicz. Gynecol Endocrinol, 2004; 18(suppl.1): 370.