

# Восстановление менструальной и репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ и ожирением путем коррекции нарушений углеводного обмена

О.И. Линева, М.В. Глухова

Кафедра акушерства и гинекологии ИПО СамГМУ,  
«Самарский диагностический центр», отдел гинекологии, г. Самара

СПКЯ является одной из наиболее распространенных причин нарушений менструального цикла, гирсутизма и бесплодия, по поводу которых молодые женщины обращаются к гинекологу. При СПКЯ отмечается более высокая частота инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии [3]. Все больше исследований подтверждает роль гиперинсулинемии в патогенезе СПКЯ и возникновении отдаленных осложнений. У многих женщин с СПКЯ (50–80%) отмечается ожирение. Очевидно, что у некоторых женщин ожирение, само по себе индуцирующее нарушение толерантности к глюкозе и гиперинсулинемию, усугубляет уже имеющуюся при СПКЯ инсулинорезистентность [5].

Ожирение наряду с косметологическими аспектами представляет собой серьезную психологическую и медико-социальную проблему. Результаты ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в Европе число пациентов с ожирением в популяции составляет около 30%, а с избыточной массой тела – около 25% [10]. Аналогичные показатели зарегистрированы и в России. В последние годы во всем мире отмечается постоянное увеличение числа людей с данной патологией, причем в основном за счет лиц репродуктивного и трудоспособного возраста [10, 2].

Ожирение повышает риск преждевременной смерти, а в плане возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инсультов и инфарктов, не уступает таким факторам риска, как гипертоническая болезнь и курение.

Доказана взаимосвязь ожирения и нарушений менструальной и репродуктивной функций. Так, примерно 40% женщин, обращающихся за медицинской помощью в центры по лечению бесплодия, имеют избыточную массу тела, более 15% – страдают ожирением [6,8]. В связи с этим центральное место в комплексном лечении пациентов с нарушением менструальной функции и ожирением должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы тела. Можно полагать, что своевременно проведенное лечение способно предотвратить наступление серьез-

ных последствий ожирения, а также возникновение акушерских осложнений, манифестирующих невынашиванием беременности, гестозами, гестационным диабетом [2].

Наряду с немедикаментозными методами воздействия, важная роль в лечении больных с ожирением отводится фармакотерапии. Лечебный эффект может быть направлен как на центральные звенья, регулирующие пищевое поведение, так и на периферические – всасывание жиров в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [1]. К препаратам первой группы относится сибутрамин (маркетингуется как «Меридиа» в США и «Редуктил» в Европе), являющийся селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах нервных окончаний, что сопровождается повышением их влияния на центральную нервную систему [6]. Сибутрамин обладает двойным механизмом действия: с одной стороны, он способствует сокращению объема потребляемой пищи в результате быстрого насыщения, а с другой – увеличивает термогенез и расход энергии.

Таким образом, снижение массы тела на фоне лечения Меридиа является результатом комбинированного воздействия на  $\alpha_1$ -,  $\beta_{1-3}$ -адренорецепторы и серотониновые рецепторы (5НТ) гипоталамуса [5, 7].

Целью исследования явилось изучение влияния сибутрамина на метаболические и гормональные параметры у женщин с СПКЯ и ожирением.

## Материалы и методы

В исследование включены 53 женщины в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст  $31,3 \pm 1,1$  года) с СПКЯ и ожирением.

Обследованные женщины не получали в течение 3 месяцев, предшествующих включению в исследование, гормональной терапии и препараты, оказывающие влияние на массу тела. У больных, включенных в исследование, был исключен сахарный диабет 2 типа (СД) и гипертоническая болезнь. Нарушения функции щитовидной железы были исключены на основании гормонального обследования.

Диагноз СПКЯ был поставлен на основании следующих критериев: 1) нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (задержка менструаций от 1,5 до 6 мес); 2) ановуляция; 3) гирсутизм и гиперандрогения; 4) ультразвуковые признаки СПКЯ при трансвагинальной эхографии.

Средняя масса тела обследованных больных составила  $89,2 \pm 2,2$  кг, средний показатель ИМТ –  $34,1 \pm 0,76$ . Избыточная масса тела была зафиксирована у 7 (13,2%) больных, ожирение I степени (ИМТ  $30-35$  кг/м<sup>2</sup>) – у 16 (30,2%), ожирение II степени (ИМТ –  $35-40$  кг/м<sup>2</sup>) – у 22 (41,5%) и ожирение III степени (ИМТ  $>40$  кг/м<sup>2</sup>) – у 8 (15,1%) больных. Средний показатель окружности талии (ОТ) составил  $100,3 \pm 1,67$  см, окружности бедер (ОБ) –  $115,7 \pm 1,78$  см, ОТ/ОБ –  $0,87 \pm 0,02$ .

Подавляющее число больных (78,1%) имели абдоминальный и только 21,9% – глютеофеморальный тип ожирения.

У всех женщин с СПКЯ, включенных в исследование, имелись следующие нарушения менструального цикла: у 45 (84,9%) – олигоменорея, у 5 (9,4%) – аменорея II, у 3 (5,6%) больных менструальный цикл был регулярным, но ановуляторным. Средняя длительность нарушений менструального цикла составила  $8,5 \pm 1,92$  года. У 41 (77,3%) больной отмечено первичное или вторичное бесплодие. Клинические признаки гиперандрогении имелись у 39 (73,5%) пациенток, среднее значение гирсутного числа по шкале Ферримана–Голлвея было равно  $15,1 \pm 2,37$ . У 14 пациенток (26,5%) – выявлялись только лабораторные признаки гиперандрогении.

У всех больных при ультразвуковом исследовании (УЗИ) были выявлены эхографические признаки синдрома поликистозных яичников – наличие 12 или более фолликулов диаметром 2–9 мм в каждой проекции и/или увеличение объема яичника  $> 10$  мл.

С целью снижения массы тела всем пациенткам проводили терапию сибутрамином (Мерида, «Abbot Laboratories», США). Начальная суточная доза для всех больных составляла 10 мг, при потере массы тела за первый месяц менее 2 кг дозу увеличивали до 15 мг в сутки. Общая продолжительность лечения составила 6 мес.

На время проведения терапии больным была рекомендована негормональная контрацепция. На фоне лечения ежемесячно оценивали характер менструального цикла, антропометрические параметры (масса тела, ИМТ, ОБ, ОТ, ОБ/ОТ). Исходно и с интервалом в 3 мес во время лечения радиоиммунными методами с

использованием тест-систем «Immunotech» (Чехия) или ИБОХ (Беларусь) определяли содержание в сыворотке крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), соматотропного гормона (СТГ), тестостерона, эстрадиола (Е2), тестостерон-эстрадиольсвязывающего глобулина (ТЭСГ) согласно приложенным к ним инструкциям. Исследования проводили на 3–7-й день самостоятельного или индуцированного менструального цикла.

Гиперинсулинемию и нарушения углеводного обмена диагностировали на основе результатов перорального 2-часового глюкозотолерантного теста (ГТТ) с 75 г глюкозной нагрузки, который проводился исходно, через 3 и 6 мес от начала терапии. Уровни глюкозы и иммунореактивный инсулин (ИРИ) оценивали натощак, а также каждые 30 мин в течение последующих 2 ч исследования. Концентрацию глюкозы определяли на глюкометре фирмы «Джонсон-Джонсон» (США). Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) диагностировали согласно классификации ВОЗ (1997). Исследование содержания ИРИ проводили методом IRMA, с использованием тест-систем ИБОХ (Беларусь) в соответствии с прилагаемыми к ним инструкциями. Об инсулинорезистентности (ИР) судили по индексам НОМА [глюкоза натощак (ммоль/л)  $\times$  ИРИ натощак (мкЕд/мл) / 22,5] и Сао [глюкоза натощак (мг/дл) / ИРИ натощак (мкЕд/мл)].

Статистический анализ проводился с использованием программ «Statistica-6»; для определения значимости различий сопоставляемых величин использовали непараметрические критерии Вилкоксона для связанных совокупностей, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В результате проведенных исследований установлено, что после 3-месячного лечения потеря массы тела составила  $8,1 \pm 0,31$  кг, после 6-месячного –  $13,1 \pm 0,78$  кг ( $p < 0,05$ ), что в процентном отношении составило  $8,7 \pm 0,65\%$  и  $13,3 \pm 0,71\%$  соответственно (табл. 1). Клинически значимого снижения массы тела ( $\geq 5\%$  от исходных значений) после 3 мес достигли 45 (84,9%) больных, после 6 мес – 50 (94,3%). Более детальный анализ динамики массы тела, свидетельствует о том, что длительность терапии во многом определяет ее успех (см. табл. 1). Указанные изменения приводили к закономерному уменьшению степени выраженности ожирения. К концу курса терапии ни у одной больной уже не было диагностировано ожирения III степени, примерно в 2 раза уменьшилось число больных с ожирением II степени: 41,5% до лечения и 19,7% по окончании 6-месячного курса лечения; соответственно увеличилось число больных с избыточной массой тела: 13,2% до лечения и 24,3% по окончании 6-месячного курса лечения. А у 12 (22,6%) больных масса тела уже не превышала нормативных значений.

На фоне снижения массы тела отмечена динамика показателей ОТ и ОБ. К концу 6-месячного курса терапии ОТ уменьшилась в среднем на  $12,9 \pm 0,79$  см, ОБ – на  $11,2 \pm 0,46$  см (см. табл. 2). Изменение этих показателей сказалось на величине индекса ОТ/ОБ,

Таблица 1

Степень снижения массы тела на фоне терапии сибутрамином		
Процентный показатель динамики снижения массы тела	3 мес терапии	6 мес терапии
<5	8 (15,1%)	3 (5,6%)
5–10	28 (52,8%)	13 (24,5%)
10–15	13 (24,5%)	20 (37,7%)
15–20	4 (7,5%)	12 (22,6%)
>20	–	5 (9,4%)

Таблица 2

Динамика антропометрических показателей больных на фоне терапии сибутрамином через 3 и 6 месяцев лечения

Показатель	До лечения (n=53)	Через 3 мес лечения (n=53)	Через 6 мес лечения (n=53)
Масса тела, кг	89,2 ±2,2	80,9±1,9*	76,1±1,75*
ИМТ	34,1±0,76	31,7±4,9*	30,2±4,6*
ОТ, см	100,3±1,67	93,1±1,54*	87,4±1,63*
ОБ, см	115,7±1,78	107,6±1,56*	102,6±1,72*

\*Достоверные различия с показателями до лечения (p&lt; 0,05).

Таблица 3

Содержание гормонов и тестостерон-эстрадиольсвязывающего глобулина в сыворотке крови больных с СПКЯ и ожирением до и на фоне терапии сибутрамином, M±m

Показатель	До лечения (n=53)	Через 3 мес лечения (n=53)	Через 6 мес лечения (n=53)
ЛГ (МЕ/л)	11,5±1,3	8,5±0,67*	6,1±0,69*
ФСГ (МЕ/л)	5,1±0,45	5,3±0,48	4,8±0,31
ЛГ/ФСГ	2,1±0,13	1,6±0,13*	1,27±0,31*
Т (пг/мл)	3,7±0,31	3,3±0,17*	2,8±0,26*
СТГ (нмоль/л)	1,7±0,19	4,4±0,71*	5,1±1,12*
ТЭСГ нМоль/л	25,4±1,68	33,4±2,57*	39,5±3,37*
Е <sub>2</sub> пг/мл	175,2±19,6	201,7±27,9	231,2±15,7*

\*Достоверные различия с показателями до лечения (p&lt; 0,05).

который исходно составлял 0,87±0,02 см, через 3 мес – 0,84±0,01 см и через 6 мес – 0,81±0,01 см (p<0,05).

Терапия сибутрамином оказывала положительное влияние не только на антропометрические параметры, но и на показатели углеводного обмена. Средний показатель уровня глюкозы натощак достоверно снизился лишь через 6 мес терапии (4,8±0,17 и 4,2±0,15; p<0,05).

До начала лечения НТГ было диагностировано у 8 (15,09%) больных, к концу терапии случаев НТГ не выявлено.

Снижение массы тела сопровождалось снижением показателей индексов ИР, которая была выявлена у 70% больных. Так, средний показатель индекса НОМА после 6 месяцев терапии снизился на 42,0%, повышение индекса Саго составило 45,4%. Улучшение чувствительности к инсулину сочеталось с нормализацией уровня ИРИ. На фоне терапии сибутрамина значительно уменьшилось содержание базального уровня ИРИ: 16,9±1,19 мкЕД/мл (исходно), 11,8±1,31 мкЕД/мл (через 3 мес) и 9,1±1,21 (через 6 мес) мкЕД/мл; p<0,01.

Наряду с коррекцией метаболических показателей терапия сибутрамином оказывала положительный эффект на содержание гормонов в сыворотке крови. Как видно из данных, представленных в табл. 3, это проявлялось достоверным уменьшением среднего уровня ЛГ, при неизменных показателях ФСГ, нормализацией содержания СТГ, средний показатель которого к концу курса терапии увеличился почти в 3 раза.

На фоне потери массы тела среднее содержание тестостерона в сыворотке крови пролеченных больных снизилось на 36,9% и достигло нормативных значений у подавляющего большинства больных. Проводимая терапия сопровождалась значимым воз-

растанием исходно низкого уровня тестостерон-эстрадиольсвязывающего глобулина (ТЭСГ), содержание которого через 6 мес приема сибутрамина увеличилось на 64,3%.

К концу курса терапии диагностировано по данным ультразвукографии незначительное уменьшение размеров яичников за счет уменьшения стромы: объем правого яичника (ПЯ) уменьшился с 13,3±1,61 до 10,7±1,58 см<sup>3</sup> (p<0,05), левого (ЛЯ) с 12,2±1,3 до 9,9±1,3 см<sup>3</sup> (p<0,05).

Коррекция гормональных параметров клинически проявлялась положительными изменениями в характере менструального цикла. Так, если исходно регулярный, преимущественно ановуляторный, менструальный цикл отмечен лишь у 5,6% больных, то через 3 мес терапии число больных с регулярным циклом увеличилось примерно в 4 раза (22,4%), через 6 мес – в 6 раз (34%).

При этом овуляция восстановилась у 9 (16,9%) больных через 3 мес лечения и у 12 (26,6%) через 6 мес.

К концу курса терапии ни у одной больной не было отмечено аменореи, частота олигоменореи уменьшилась почти в 2,5 раза. Задержки менструаций сохранялись у 17 (32,1%) больных, однако значительно уменьшилась их длительность. Исходно, задержки менструаций до 1 мес, отмечали 10 (22,2 %) женщин, от 1 до 3 мес – 23 (51,1%) и от 3 до 6 мес – 12 (26,6%) больных. К 6-му месяцу терапии частота коротких задержек менструаций существенно не изменилась – 11 (24,4%), тогда как длительных – значительно уменьшилась и составила 8,2 и 4,1% соответственно. Выявлена зависимость между величиной снижения массы тела и частотой нарушений менструального цикла.

На фоне терапии сибутрамином не отмечено побочных эффектов, которые бы явились причиной отмены лечения. В первые недели лечения 18 (33,9%) больных отмечали сухость во рту, 5 (9,4%) предъявляли жалобы на бессонницу, значимых подъемов систолического и диастолического артериального давления отмечено не было.

### Обсуждение полученных результатов

Результаты обследования женщин, включенных в данное исследование, убедительно подтверждают негативное влияние ожирения на функциональное состояние репродуктивной системы, об этом свидетельствует высокая частота ановуляций, нарушений ритма менструаций (вплоть до аменореи), бесплодия. С целью снижения массы тела пациенткам проводилась терапия сибутрамином (Меридиа), после 3 мес приема препарата потеря массы тела составила в среднем 8,7±0,65%, после 6 мес – 13,3±0,71%. Следует отметить, что если после 3 мес лечения примерно

1/3 больных снизила массу тела более чем на 10% от исходных значений, то после полугодового курса терапии снижение наблюдали уже у 3/4 больных, причем у каждой 10-й пациентки масса тела снизилась более чем на 20%. Проведенную терапию можно считать весьма успешной, поскольку снижение массы тела даже на 5–10% уже достаточно для уменьшения частоты развития ССЗ, СД [5].

Общая масса тела, хотя и важна, но не является единственным неблагоприятным фактором при ожирении, важное значение имеет также распределение жировой ткани. У 78,1% больных, включенных в исследование, был диагностирован абдоминальный тип ожирения, который является одной из основных составляющих метаболического синдрома [9].

Применение сибутрамина приводило к более выраженному уменьшению ОТ, по сравнению с ОБ. Результатом этого явилось значимое снижение коэффициента ОТ/ОБ и соответственно уменьшение частоты абдоминального ожирения. Потеря массы жировой ткани оказывала положительное влияние на показатели углеводного обмена, о чем свидетельствуют показатели уровня глюкозы и отсутствие НТГ к концу 6-месячной терапии.

Снижение массы тела на фоне терапии сибутрамина привело к изменению индексов ИР и ИРИ, что оказывало положительное влияние на снижение уровня андрогенов.

Таким образом, уменьшение массы жировой ткани, которая играет важную роль в механизмах развития ИР и формирования метаболического синдрома, можно рассматривать как основу лечебного эффекта проведенной терапии.

Снижение массы тела сопровождалось коррекцией не только метаболических, но и гормональных параметров. Так, через 3 и особенно через 6 мес терапии отмечено значимое уменьшение содержания ЛГ, повышение ТЭСГ, что приводило к закономерному снижению свободных фракций андрогенов, избыток которых оказывает негативное влияние на процессы созревания фолликулов. Снижение циркулирующих

уровней андрогенов можно рассматривать как результат потери массы тела.

Особенности гормонального фона больных, включенных в исследование, заключались также в снижении уровней СТГ, что может быть следствием ГИ, диагностированной у 70% больных, и повышенным уровнем свободных жирных кислот, оказывающих тормозящее влияние на продукцию СТГ [3]. Коррекция массы тела сибутрамином сопровождалась повышением показателей СТГ.

Интересно отметить, что к концу курса терапии на фоне снижения массы тела уменьшился объем яичников. Полученные данные дают основание полагать, что изменения в яичниках носят обратимый характер, их можно корректировать, не применяя гормональной терапии, а тем более хирургического лечения.

Снижение массы тела способствует восстановлению ритма менструаций у женщин с ожирением и ановуляцией. Регулярные менструации после 6 мес терапии сибутрамином наблюдались у 34% больных.

У части больных, как правило, с недостаточным уменьшением массы тела, полного клинического эффекта в виде нормализации ритма менструаций не отмечено, хотя положительное влияние терапии все же имелось и выражалось в уменьшении длительности задержек менструаций. Частота олигоменореи длительностью от 1 до 3 мес снизилась примерно в 4 раза, от 3 до 6 мес – в 6 раз, к концу курса терапии уже не было отмечено ни одного случая аменореи. Поскольку всем пациенткам на время проведения лечения была рекомендована негормональная контрацепция, случаев наступления беременности не было.

Таким образом, полученные результаты еще раз подтверждают высокую эффективность и безопасность применения сибутрамина для уменьшения массы тела, свидетельствуют о коррекции метаболических, гормональных нарушений и положительном влиянии на репродуктивное здоровье женщин. Это позволяет рассматривать применение сибутрамина у женщин с СПКЯ и ожирением как способ восстановления эндокринной функции репродуктивной системы.

## Литература

- Кузнецова К.В., Подзолкова Н.М., Тиканова В.В. Ожирение и метаболизм. 2004; 2: 35–38.
- Сметник В.П., Чернуха Т.Е., Валуева Л.Г. Пробл репрод 2002; 1:18–23.
- Чернуха Т.Е., Сметник В.П., Мовсесян Л.И. Гинекология 2004;5: 5.Лупанов В.П. РМЖ. 2003; 11 (6): 331–7.
- Драган Милич, Горан Цвийович, Светлана Зорич. Ожирение и метаболизм. 2006г 3; с.2–9.
- Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Ожирение и метаболизм. 2006г 3; с.35–40.
- Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Русский медицинский журнал. 2005г;3;с. 3–7.
- Вознесенская Т.Г. Ожирение и метаболизм. 2004г; 2; с 2–5.
- Ross R et al. Ann N Y Acad Sci 2000; 904: 12–7.
- Willis DS, Mason D et al. J Clin Endocrinol Metabol 1998; 83: 39–84.
- Saleh I, Sniderman AD, Cianflane K. Clin Chim Acta 1999; 281 (1/2): 163–82.