

О.Я. Лещенко, А.В. Лабыгина

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЯИЧНИКОВЫМИ ФОРМАМИ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ

ГУ Научный центр медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Изучен терапевтический эффект метформина (Багомет 500) у 43 больных женщин репродуктивного возраста с яичниковыми формами гиперандрогении, инсулинорезистентностью и ожирением (СПКЯ). 12-недельный курс терапии привел к снижению массы тела на $3,89 \pm 0,56$ кг, что коррелировало со значимым уменьшением уровней ХС, ТГ и увеличением уровня ЛПВП. На фоне лечения отмечалось уменьшение соотношения ЛГ/ФСГ и уровня тестостерона в крови, что сопровождалось восстановлением менструального цикла. Уменьшение гиперинсулинемии выражалось снижением инсулиновых ответов в ходе проводимого ГТТ.

Ключевые слова: гиперандрогения, ановуляция, инсулинорезистентность, поликистоз яичников

COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH OVARIAL HYPERANDROGENIA, INSULIN RESISTANCE AND ADIPOSITY

O.Ya. Leshchenko, A.V. Labigina

Scientific Center of Medical Ecology ESSC SB RAMS, Irkutsk

The therapeutic effect of metphormins (Bagomet 500) at 43 women of reproductive age with ovarian hyperandrogenia, insulin resistance and adiposity is investigated. The therapy has resulted in reduction of body weight ($-3,89 \pm 0,56$ kg) that correlated with significant reduction of holesterine, triglyceride levels and LG\FSG ratio with increasing of LPHP levels.

Key words: ovarian hyperandrogenia, insulin resistance and adiposity

В последнее время стало очевидным, что не только гонадотропины гипофиза являются регуляторами репродуктивной функции. Инсулин — глюкорегуляторный гормон, секретируемый бета-клетками поджелудочной железы, дефицит или избыток которого может значительно изменять функцию яичников [4]. Инсулинзависимый сахарный диабет — состояние, характеризующееся недостатком инсулина, часто сопровождается клиническими проявлениями гиподисфункции яичников: первичной аменореей, поздней менархе, гипогонадотропными состояниями, недоразвитием матки, молочных желез, ановуляторными циклами, бесплодием, ранним наступлением менопаузы [1]. Тогда как инсулинорезистентность и гиперинсулинемия связана с избыточным синтезом стероидных гормонов в яичнике, преимущественно с гиперандрогенией [2, 7].

По данным исследователей около 1–5 % женщин с гиперандрогенией имеют HAIRAN (hyperandrogenic insulin-resistant acantosis nigricans) синдром. Эти пациентки имеют, как правило, выраженные признаки андрогенизации. Гистологически нигроидный акантоз характеризуется гиперкератозом и папилломатозом и, по мнению авторов, является маркером инсулинорезистентности [3, 4].

По данным С.Н. Хейфеца (1995), инсулинорезистентность выявляется почти у 90 % женщин со стромальным гипертекозом яичников, который характеризуется повышением уровня тестостерона [4]. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)

— наиболее частое состояние, при котором наблюдается сочетание гиперандрогении и инсулинорезистентности.

Механизмы возникновения гиперандрогении и инсулинорезистентности окончательно не изучены. Теоретически возможны три варианта взаимодействия: гиперандрогения вызывает гиперинсулинемию, гиперинсулинемия приводит к гиперандрогении, или имеется неизвестный фактор, ответственный за эти состояния [5].

Однако имеется ряд состояний инсулинорезистентности, которые не связаны с гиперандрогенией, например, простое ожирение и сахарный диабет II типа [5]. Для объяснения того, почему не у всех пациенток с ожирением и гиперинсулинемией развивается гиперандрогения и СПКЯ, выдвинута гипотеза о существовании генетической предрасположенности к стимулирующему действию инсулина на синтез андрогенов в яичнике [4].

Инсулин может прямо подавлять продукцию секс-связывающего глобулина (ССГ) печенью, при этом полагают, что инсулин, а не половые гормоны, является основным регулятором синтеза ССГ. Понижение уровня ССГ приводит к возрастанию концентрации свободного, а следовательно, биологически активного тестостерона [4].

Согласно сообщениям Dunaif (1992), у 20 % женщин с СПКЯ и ожирением наблюдается нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет II типа [6]. Отмечено, что риск развития инсулиннезависимого СД у пациенток с СПКЯ в 7 раз выше, чем в популяции [7].

Целью настоящего исследования явилась изучение лечебного эффекта метформина (Багомет, компании «Лабораториос Баго») в сочетании с традиционной терапией СПКЯ у больных с СПКЯ на базе эндокринологического отделения Клиники ГУ НЦ ВСНЦ СО РАМН с января 2005 по март 2006 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Курс терапии препаратом Багомет проведен 43-м больным с яичниковой гиперандрогенией в возрасте от 16 до 30 лет в течение от 12 недель и более. ИМТ $31,1 \pm 2,6$ кг/м². Группу сравнения составили 15 женщин с СПКЯ аналогичного возраста, проходящих лечение на базе отделения, но не получавших метформин.

Диагноз СПКЯ ставился на основании следующих данных:

- нарушение менструального цикла с периода менархе в подавляющем большинстве по типу олигоменореи;
- гирсутизм и более чем половины женщин — ожирение или избыточная масса тела с периода менархе;
 - первичное бесплодие (56 %);
 - хроническая ановуляция (93 %);
 - увеличение объема яичников за счет стромы и кистозных фолликулов по данным трансвагинальной эхографии;
 - повышение уровня тестостерона, при нормальных показателях 17 ОН прогестерона и ДГЭА;
 - увеличение ЛГ и отношения ЛГ/ФСГ.

18 из пролеченных больных имели ожирение (ИМТ > 30), 15 — избыточную массу тела ($30 > \text{ИМТ} > 25$) и 10 — нормальную массу тела. У подавляющего большинства больных наблюдался женский тип ожирения, о чем свидетельствует отношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) менее 0,85. Соотношение ОТ/ОБ более 0,85 характеризует кушингоидный (мужской) тип ожирения, встречался реже. Клинические признаки андрогенизации (гирсутизм различной степени выраженности) имелись у 31 пациентки. Все женщины отмечали нарушение менструального цикла в виде задержек менструации на 2 и более месяцев, 23 пациентки при регулярной половой жизни не менее 1 года не имели беременности.

В последние годы было установлено, что при СПКЯ часто имеет место инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) — нарушения углеводного и жирового обмена по диабетическому типу. У обследуемого контингента также была диагностирована дислипидемия с преобладанием липопротеинов атерогенного комплекса (холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП). Лечение препаратом Багомет 500 проводилось параллельно с комбинированными оральными контрацептивами по стандартным схемам (Диане-35, Ярина) или в сочетании с дидрогестероном и верошпироном во второй фазе менструального цикла.

До начала терапии метформином и после 4 и 12 недельного и 6-месячного курса оценивались тощаковый уровень глюкозы в цельной капиллярной кро-

ви, но поскольку исследование тощаковых уровней глюкозы не может в полной мере отражать функциональное состояние бета-клеток поджелудочной железы, всем больным проводился стандартный пероральный глюкозо-толерантный тест с 75 г глюкозной нагрузки на фоне которого с 30-ти минутным интервалом оценивались изменения уровня глюкозы.

В качестве материала для гормонального исследования использовалась сыворотка крови, гемолизат эритроцитов. Кровь брали из локтевой вены, натощак, до 9 час утра. Забор крови для гормональных исследований осуществлялся с учетом фаз менструального цикла (на 5 — 9 день цикла) или на фоне аменореи.

Определение концентрации пролактина, ТТГ, ЛГ, ФСГ, Т₄ и тестостерона проводилось радиоиммунологическим набором «Диас» (Россия) с использованием анализатора «Иммунотест», уровень содержания Т₃ оценивали иммуноферментным методом с использованием тест-систем «АЛКОР-БИО» (Россия) и анализатора EL 808 (США). Концентрацию гормонов пролактина, ТТГ, ЛГ, ФСГ выражали в мЕД/мл, Т₃, Т₄ тестостерона — в нмоль/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как правило, пациентки с СПКЯ обращались к врачу с жалобами на бесплодие. Поэтому целью нашего лечения явилось восстановление овуляторных циклов. При СПКЯ с ожирением и с нормальной массой тела последовательность терапевтических мер различалась. При наличии ожирения первым этапом терапии была *нормализация массы тела* на фоне редуциционной диеты, который приводил к нормализации углеводного и жирового обмена. Диета предусматривает снижение общей калорийности пищи до 1200 — 1400 ккал в день, из них 52 % приходится на углеводы, 16 % — на белки и 32 % — на жиры, причем насыщенные жиры должны составлять не более 1/3 общего количества жира. Важным компонентом диеты является ограничение острой и соленой пищи, жидкости. Очень хороший эффект отмечался при использовании разгрузочных дней, голодание нами не рекомендовалось в связи с расходом белка в процессе глюконеогенеза. Все пациентки посещали в рамках стационарного лечения практическую школу коррекции веса, психологическое консультирование. Повышение физической активности являлось важным компонентом не только для нормализации массы тела, но и повышения чувствительности мышечной ткани к инсулину. Самым главным было убедить пациентку в необходимости нормализации массы тела как первого этапа в лечении СПКЯ.

В дополнении к мероприятиям по снижению массы тела применялся Багомет (метформин — из класса бигуанидов), повышающий чувствительность периферических тканей к инсулину. Препарат назначался по 500 мг 3 раза в день (суточная доза составляла 1500 мг).

Исходное содержание глюкозы у всех больных было в пределах нормы, однако, отмечались значительно более высокие ответы на глюкозную нагрузку, которая положительно коррелировала с

индексом массы тела и уровнем тестостерона. Высокие гликемические ответы на проведение ГТТ у 13,9 % больных были расценены как нарушения толерантности к глюкозе.

На фоне 3-недельного курса терапии Багометом у 9,3 % пациенток наблюдалась тошнота, которая по истечении 12-недельного курса переставала беспокоить. Отмечалось уменьшение массы тела на $3,89 \pm 0,56$ кг (за 12 недель лечения), между тем субъективная оценка женщин сводилась к следующему: 16 женщин (37,2%) снизили вес за 12-недельный курс на $6,6 \pm 2,1$ кг, 10 женщин (23,3 %) — в среднем на $1,89 \pm 0,33$ кг, которые также отмечали уменьшение аппетита, особенно утром и вечером и нормальный аппетит в обеденное время. Препарат оказывал положительное влияние на характер менструального цикла, способствуя уменьшению длительности задержек менструаций. 15 пациенток находились только на монотерапии Багометом в течение 3 месяцев без прогестероновой поддержки, у которых отмечались регулярные менструальные циклы, у них нормализовалось соотношение ЛГ/ФСГ, значительно снижался уровень тестостерона в крови. Побочных эффектов в виде эпизодов диареи и метеоризма больные не отмечали. Имелась тенденция снижения уровня ЛГ у женщин, принимающих Багомет, что является положительным фактором лечения СПКЯ. Трехмесячный курс терапии Багометом не оказывал существенного влияния на тощаковый уровень глюкозы в крови, однако, отмечалась тенденция к снижению уровня гликемического ответа до и после назначения препарата, что не различается с данными после применения других метформинов. Багомет приводил к снижению периферической ИР, улучшая утилизацию глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани, нормализовал липидный профиль крови, снижая уровень триглицеридов и ЛПНП.

РЕЗЮМЕ

В целом анализ предварительных результатов лечения больных с яичниковыми формами гиперандрогении препаратом группы метформина (Багометом) свидетельствует о значительном уменьшении степени выраженности клинических проявлений этого синдрома. Полученные данные указывают на целесообразность использования препарата для коррекции метаболических и гормональных нарушений ЯГА, а также на низкую частоту побочных эффектов при его применении. Можно предположить, что проведение более длительных курсов терапии будет приводить к дальнейшей нормализации функционального состояния репродуктивной системы, снижению частоты нарушений менструального цикла и увеличению вероятности наступления беременности. Это открывает дальнейший задел для исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесникова Л.И. Основные факторы риска формирования нарушений репродуктивного здоровья у больных СД / Л.И. Колесникова, О.Я. Лещенко, Л.В. Сутурина // «Мать и дитя»: Материалы V Российского форума. — М., 2003. — С. 361 — 362.
2. Лещенко О.Я. Структура репродуктивных нарушений у девочек и женщин, больных сахарным диабетом I типа, пути коррекции этих нарушений / О.Я. Лещенко // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2002. — № 1. — С. 144 — 147.
3. Хейфец С.Н. Диагностика гиперандрогенных состояний у женщин / С.Н. Хейфец, Е.Г. Иванов // Акуш. и гинек. — 1995. — № 1. — С. 12 — 14.
4. Dunaif A. Diabetes mellitus and PCOS / A. Dunaif // Blackwell Scientific Publication. — 1992. — P. 238 — 347.
5. Lergo R. Hyperandrogenism and hyperinsulinemia / R. Lergo // Gynecological and Obstetrics. — 1997. — Vol. 5, № 29. — P. 1 — 12.
6. Poretsky L. The gonadotropic function of insulin / L. Poretsky // Endocr. Rev. — 1987. — Vol. 8. — № 2. — P. 132 — 141.
7. Speroff L. Clinical gynecologic Endocrinology and Infertility 5th ed. / L. Speroff // Willias & Wilkins. — 1994.