

Ожирение в практике врача-гинеколога: клинический случай

А.Н.Выдрыч✉

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Ожирение приводит к нарушению репродуктивного здоровья женщин, сопровождаясь нарушением менструального цикла, бесплодием, гиперандрогенными состояниями, высоким риском развития рака эндометрия, яичников, молочных желез, осложненным течением беременности и родов. В основе нарушений функций гипофизарно-гонадной системы у женщин с ожирением – изменения центральных регулирующих механизмов функции яичников, коры надпочечников и изменения метаболизма половых стероидов в периферических тканях. Снижение массы тела способствует нормализации цикла, причем у многих больных даже без применения какой-либо дополнительной терапии, и восстановлению фертильности.

Ключевые слова: ожирение, репродуктивные нарушения, сибутрамин.

✉an.vidrih@mail.ru

Для цитирования: Выдрыч А.Н. Ожирение в практике врача-гинеколога: клинический случай. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 49–55.

Obesity in gynecologist's practice: clinical case

A.N.Vydrych✉

I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

Obesity leads to a violation of women's reproductive health, accompanied by menstrual irregularities, infertility, hyperandrogenic conditions, and poses the female at high risk for endometrial cancer, as well as the ovarian and breast, complicated pregnancy and childbirth. At the base of disorders of the pituitary – gonadal axis in women with changes in obesity are the central regulatory mechanisms function if ovary, adrenal cortex and changes in the metabolism of sex steroids peripheral tissues. Weight loss helps to normalize cycle, in many patients, even without any further therapy, and to restore fertility.

Key words: obesity, a violation of the reproduction, sibutramine.

✉an.vidrih@mail.ru

For citation: Vydrych A.N. Obesity in gynecologist's practice: clinical case. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 49–55.

Ожирение – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме. В последнее время отмечается неуклонный рост заболеваемости ожирением практически во всех странах мира [5].

Его распространенность настолько велика, что ученые говорят о новой эпидемии XXI в. [5].

Особую значимость ожирение представляет для здоровья женщин детородного возраста. Дисфункциональные маточные кровотечения, олигоменорея, аменорея, первичное или вторичное бесплодие, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), невынашивание беременности, развитие гипотрофии плода, гестозов, осложнения в родах и послеродовом периоде, высокая частота репродуктивных потерь, рак молочной железы, эндометрия и яичников – вот неполный перечень проявлений нарушения репродуктивного здоровья у женщин, страдающих ожирением [5, 6, 12, 13]. Так, например, нарушение функции яичников наблюдается у 46–96% женщин с ожирением [8, 18].

В настоящее время частота ожирения у женщин старше 20 лет в популяции достигает 35% [8, 12], а согласно прогнозам эпидемиологов, к 2025 г. ожирением будут страдать 50% женщин.

В научной литературе широко обсуждается влияние ожирения на фертильность, поскольку проблема затрагивает женщин с момента становления менархе и на протяжении всего активного репродуктивного возраста [12]. Показано, что имеется прямая зависимость между величиной массы тела и тяжестью нарушений овариальной функции (B.Zumoff, 1998). Доказано, что чем больше выражена степень ожирения, тем значительнее риск развития репродуктивных нарушений [5, 8].

Патогенетические механизмы

В основе нарушений функций гипофизарно-гонадной системы у женщин с ожирением лежат изменения центральных регулирующих механизмов функции яичников, коры надпочечников и изменения метаболизма половых

стероидов в периферических тканях [8, 22]. Ключевую роль в регуляции репродуктивной функции играют гонадотропин-рилизинг-гормоны, вероятно, гипоталамус реагирует на изменения уровня эстрогенов при ожирении [2, 3]. Избыток жировой ткани приводит к накоплению в ней стероидов и активных, циркулирующих в крови эстрогенов, что в свою очередь способствует изменению секреции гонадотропин-рилизинг-гормонов, гормонов аденогипофиза и яичников [14, 15, 20]. Вследствие нарушения выработки гонадотропин-рилизинг-гормонов изменяются ритм и амплитуда выброса лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), увеличивается соотношение ЛГ/ФСГ, что является одним из определяющих факторов развития, например, такого заболевания, как поликистоз яичников [6, 8].

Кроме того, гиперсекреция ЛГ способствует стимуляции продукции андрогенов и накоплению их в жировой ткани.

Долгое время адипоциты рассматривались как относительно инертное, статическое энергетическое депо [15]. Однако в последние годы жировая ткань признана активным эндокринным и паракринным органом. Оказалось, что адипоциты секретируют множество гормонов и цитокинов, которые оказывают как центральное действие на регуляцию энергетического обмена (например, лептин), так и периферические эффекты на чувствительность к инсулину или инсулинорезистентность [14, 15, 20]. Связь между количеством жировой массы и содержанием эстрогенов была выявлена в ряде исследований: показано, что при достижении определенной критической массы тела увеличивается периферическая конверсия из андростендиона в эстрон, а затем, при участии фермента 17-гидроксистероиддегидрогеназы, в эстрадиол, прежде всего в жировой ткани и печени [15, 20].

Таким образом, жировая ткань может самостоятельно продуцировать эстрогены и трансформировать в эстрогены андрогенные гормоны. Вследствие этого при ожирении развивается эндогенная гиперэстрогения, которая во многом обусловлена эстрогенами экстрагонадного происхождения [7, 16].

Функциональная гиперэстрогения при ожирении ассоциирована с повышенным риском развития рака молочной железы и эндометрия. Длительное влияние эстрогенов приводит к формированию гиперпластических и неопластических процессов эндометрия у больных с ожирением [6, 7, 16]. У 60–70% женщин с ожирением наблюдается атипичная гиперплазия эндометрия с последующей трансформацией в аденокарциному, что позволило патогенетически обосновать выделение гормонозависимых вариантов развития этой патологии и их склонность к рецидивированию [16, 22]. Степень риска возрастает линейно параллельно степени ожирения и достигает десятикратной величины у пациенток с массой тела, на 25 кг превышающей идеальную. Смертность от рака молочной железы и риск рецидива также повышаются при ожирении.

Нарушения углеводного обмена

В развитии овариальной недостаточности при ожирении существенную роль играют инсулинорезистентность и ответная гиперинсулинемия. Повышенный уровень инсулина в крови увеличивает чувствительность яичников к гонадотропной стимуляции, что нарушает процессы фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках.

Гиперинсулинемия, инсулинорезистентность вызывают избыточную продукцию андрогенов через рецепторы инсулиноподобного фактора роста (ИФР)-1, которые, действуя в синергизме с ЛГ, вызывают повышение активности цитохрома P450c17a, основного контролирующего фермента в синтезе андрогенов, что в свою очередь усиливает синтез андрогенов яичниками. Из избытка андрогенов экстрагландулярно происходит увеличенная ациклическая неадекватная продукция эстрогенов (переход андрогенов в эстрогены в жировой ткани). Таким образом формируется порочный круг гиперстимуляции в системе гипоталамус–гипофиз–яичники: снижается секреция эстрогенов яичниками, а экстрагландулярная продукция андрогенов увеличивается. Неадекватная стимуляция яичников гонадотропинами и андрогенами с повышенным уровнем их в яичниках ингибирует созревание фолликулов и ускоряет процесс их атрезии. Нарушения фолликулогенеза приводят к развитию ановуляторного первичного или вторичного бесплодия, а гиперандрогенемия – к гирсутизму и угревой сыпи (андрогенозависимым дермопатиям) [3, 7, 9]. Гиперэстрогения сенсibiliзирует гонадотрофы гипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону гипоталамуса и снижает пороговый уровень овариального эстрадиола, необходимый для начала овуляторного подъема ЛГ. Гиперстимуляция незрелых фолликулов, вероятно, лежит в основе их кистозного перерождения. Установлено, что гиперинсулинемия вызывает избыточную продукцию андрогенов через влияние на рецепторы ИФР-1, которые, действуя в синергизме с ЛГ, вызывают повышение активности цитохрома P450c17a яичников и надпочечников – основного контролирующего фермента в синтезе андрогенов [7, 20, 22]. Вторым важным механизмом действия гиперинсулинемии является снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что в условиях гиперандрогении способствует усилению тканевого действия тестостерона, так как большие количества тестостерона находятся в несвязанном и биологически активном состоянии [4, 7]. Высокий уровень андрогенов является причиной усиления атрезии фолликулов, утолщения белочной оболочки, гиперплазии тека-клеток стромы, дистрофии клеток гранулезы, т.е. формирования поликистоза яичников [9, 17].

Проблемы

При СПКЯ причинами для обращения к гинекологу чаще всего являются бесплодие или нарушения менструального цикла (НМЦ): олигоменорея, опсоменорея, аменорея. Ино-

гда НМЦ перемежаются эпизодами дисфункциональных кровотечений на фоне гиперплазии эндометрия [7, 18].

Одной из частых ошибок в ведении данного контингента пациенток является то, что до назначения лечения ожирения проводится стимуляция функции яичников. При длительной стимуляции овуляции без снижения массы тела может развиваться синдром преждевременного истощения яичников (M. Norman и соавт., 1991). В связи с этим необходимым патогенетическим методом лечения нарушения репродуктивной функции у таких пациенток является снижение массы тела.

Снижение массы тела

Результатами многочисленных исследований доказано, что коррекция массы тела приводит к нормализации цикла, у многих больных даже без применения какой-либо дополнительной терапии, и к восстановлению фертильности [4, 19, 21]. Так, M.Hollmann и C.Galletly (1998 г.) приводят данные о том, что на фоне снижения массы тела произошло восстановление менструальной функции у 80% женщин без назначения какой-либо другой терапии и у 29% из них наступила беременность без стимуляции овуляции. Показано, что для восстановления цикличности менструального цикла у женщин с ожирением нередко бывает достаточно снижения массы тела на 10–15% [19, 21]. Так, по данным Mitchek и соавт. (1999 г.), при снижении массы тела на 15% и более у 70% женщин с ожирением и ановуляцией наступила беременность без применения каких-либо других методов терапии.

Наши данные также свидетельствуют о том, что во многих случаях при гипофункции яичников разного генеза своевременная коррекция массы тела приводит к восстановлению ритма менструаций, а применение в последующем стимуляторов овуляции на фоне снижения массы тела более эффективно. При этом необходимо учитывать, что для индукции овуляции у пациенток с ожирением требуются более высокие дозы кломифенцитрата, чем при отсутствии такового.

В связи с этим центральное место в комплексном лечении пациенток с разными репродуктивными нарушениями и ожирением должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы тела. Можно полагать, что своевременное проведенное лечение способно предотвратить наступление серьезных последствий ожирения, а также возникновение акушерских осложнений, невынашивания, гестозов, гестационного диабета [6, 8, 12].

Особенно важно решение данной проблемы, если наблюдается центральный (висцеральный) тип ожирения, который часто сопровождается тяжелыми метаболическими сдвигами, угрожающими риском развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, гипертонической болезни и неопластических процессов [13, 21].

Процесс снижения массы тела требует комплексного подхода. Женщина должна осознать необходимость изменения образа жизни и нормализации массы тела как одного из основных этапов лечения гинекологических проблем. Обязательный компонент терапии – соблюдение принципов рационального питания и режима физических нагрузок. Рекомендуется тактика умеренного, постепенного снижения массы тела, оптимальным является снижение массы тела на 0,5–1,0 кг в неделю. При этом, учитывая ограниченный репродуктивный период и значительные метаболические сдвиги, в индивидуальные схемы лечения необходимо включать медикаментозную терапию [10]. Лекарственные средства способствуют более значимому снижению массы тела, профилактике рецидивов, улучшению метаболических показателей, что в конечном итоге предопределяет увеличение приверженности больных лечению.

Патогенетическими средствами для лечения ожирения являются препараты центрального действия, которые воздействуют на основные пути регуляции пищевого поведения и не только обеспечивают эффективное снижение массы тела, но и способствуют выработке правильного пищевого поведения.

Сибутрамин

В последние годы одним из наиболее эффективных препаратов в лечении ожирения является сибутрамин – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы (ЦНС). В первую очередь сибутрамин позволяет быстрее почувствовать насыщение, что приводит к уменьшению количества пищи в среднем на 20%, а также продлевает чувство сытости. Это крайне важно, поскольку уменьшается потребность в еде, облегчается адаптация к здоровому питанию без ущерба для качества жизни, достигается приверженность лечению. С другой стороны, сибутрамин увеличивает расход энергии на термогенез, что также имеет большое значение. При уменьшении количества съедаемой пищи организм сокращает и «расходы», что может уменьшить темпы снижения массы тела. Дополнительная трата энергии поддерживает скорость основного обмена (ключевой статьи расхода энергии), интенсифицируя процесс похудения. В результате пациенты, принимающие сибутрамин, легче и быстрее теряют лишние килограммы [10]. Сибутрамин положительно влияет на резистентность к инсулину и не изменяет всасывание нутриентов. Патогенетическая терапия предусматривает нормализацию нейромедиаторного обмена ЦНС, поэтому препарат сибутрамин отвечает этим требованиям и может быть рекомендован в комплексном лечении ожирения у женщин с нарушением репродуктивной функции.

В нашей стране зарегистрировано и рекомендовано к применению лекарственное средство отечественного производства Редуксин® – комбинированный препарат, содержащий сибутрамин и микrokристаллическую целлюлозу (МКЦ). МКЦ является энтеросорбентом, обладает сорбционными свойствами и неспецифическим дезинтоксикационным действием, что повышает профиль безопасности препарата. Редуксин® выпускается в виде капсул в дозировке сибутрамина 10 и 15 мг, которые рекомендовано принимать однократно, утром, независимо от приема пищи. Как правило, лечение необходимо начинать с минимальной дозы 10 мг/сут, под контролем артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Если за 4 нед потеря массы тела составляет менее 2 кг, то при хорошей переносимости препарата доза может быть увеличена до 15 мг. Особенно важно, что выраженное снижение массы тела на фоне приема Редуксина происходит преимущественно за счет жировой ткани, в частности, висцеральной локализации. Предиктором эффективности долгосрочного лечения является потеря массы тела более 5% от исходной за 3 мес лечения [10].

Стоит отметить, что лечение ожирения зачастую осложняется низкой мотивацией пациента и необходимостью постоянного врачебного контроля хода терапии, выполнения предписанных диетических рекомендаций и оказания психологической помощи пациенту.

Целям улучшения лечения ожирения и обеспечения постоянного взаимодействия врач–пациент отвечает Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа мониторинга безопасности применения препарата Редуксин® (сибутрамин + МКЦ) для снижения веса при терапии больных с алиментарным ожирением в клинической практике – ПримаВера. Программа проводится по всей России с октября 2012 г. по настоящее время под руководством Эндокринологического научного центра. Программа является междисциплинарной и объединяет около 3 тыс. врачей разных специальностей, включая и врачей-гинекологов.

Таблица 1. Исходные показатели наблюдаемых пациентов		
Показатель	1-я группа (n=412)	2-я группа (n=491)
Масса тела, кг (M±Sd, min-max)	95,3±10,11 (56,0–134,0)	97,4±12,54 (68,0–149,0)
ИМТ (M±Sd, min-max)	34,8±3,54 (25,2–47,5)	36,1±4,47 (25,88–54,73)
Окружность талии, см (M±Sd, min-max)	106,9±12,88 (79,0–144,0)	106,2±13,62 (75,0–150,0)
ЧСС, уд/мин (M±Sd, min-max)	76,6±8,71 (56,0–108,0)	73,3±7,25 (52,0–98,0)
САД, мм. рт. ст. (M±Sd, min-max)	122,4±8,77 (90,0–150,0)	126,3±9,37 (90,0–160,0)
ДАД, мм. рт. ст. (M±Sd, min-max)	79,2±8,67 (60,0–109,0)	79,5±7,79 (50,0–109,0)

Одной из целей программы являлась оценка эффективности применения препарата Редуксин® у пациентов с ожирением и разными сопутствующими заболеваниями. В связи с этим при анализе промежуточных результатов была особо выделена группа женщин, имеющих ту или иную гинекологическую патологию. При этом, поскольку на эффективность терапии может влиять не только коморбидный фон, но и возрастные особенности, связанные с изменением гормонального статуса, пациентки были разделены на группы не только в зависимости от сопутствующей патологии, но и с учетом их возраста.

Первую группу составили женщины (n=412) в возрасте от 18 до 40 лет с ожирением и разными нарушениями репродуктивной функции: относительное бесплодие (n=145), СПКЯ (n=184), разные виды НМЦ (n=83). Вторую группу составили женщины в возрасте старше 40 лет (n=491), страдающие метаболическим синдромом (n=394) или ожирением в сочетании со следующими состояниями: климакс (n=26), эндометриоз/эндометрит (n=15), миома матки (n=56).

Исходные показатели пациенток представлены в табл. 1.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программного пакета Statistica SPSS 8,0 для Windows. Статистическая значимость отличий от нуля средних изменений показателей эффективности и показателей жизненных функций по визитам исследования по сравнению с исходными значениями тестировалась с помощью одновыборочного критерия Стьюдента. Средние изменения представлены вместе с соответствующими 95% интервалами.

В обеих группах было показано, что результаты терапии Редуксином пропорциональны длительности лечения. При этом зависимости эффективности лечения от возраста пациенток не наблюдалось. В среднем в обеих группах динамика снижения индекса массы тела (ИМТ) за 3 мес терапии составила $3,31 \pm 0,23$ кг/м² ($8,9 \pm 0,82$ кг, $p < 0,001$), за 6 мес терапии удалось добиться снижения ИМТ на $5,44 \pm 2,42$ кг/м² ($14,85 \pm 6,5$ кг). В группе двенадцатимесячного лечебного курса снижение ИМТ было в 1,3 раза более выраженным и составило $6,85 \pm 3,18$ кг/м² ($18,7 \pm 8,4$ кг). Уменьшение окружности талии после 3, 6 и 12 мес терапии в среднем в группах составило $5,94 \pm 3,31$, $10,96 \pm 6,64$ и $17,85 \pm 9,67$ см ($p < 0,001$) соответственно, что может также говорить о пользе более длительной терапии Редуксином для снижения количества висцерального жира и уменьшения факторов риска развития разных метаболических нарушений.

Динамика антропометрических данных в группах показана на рис. 1–3.

Полученные результаты демонстрируют высокий ответ на терапию Редуксином. Так, за 6 мес лечения клинически значимого снижения массы тела на 10% и более добились

55,1% (n=227) и 60,9% пациенток (n=299) в 1 и 2-й группах соответственно. А 24,0% (n=99) пациенток из 1-й группы и 16,9% (n=83) пациенток из 2-й снизили массу тела за этот период более чем на 20%.

При этом у 60,4% пациенток из 1-й группы и 47,8% пациенток из 2-й за 12 мес терапии удалось снять диагноз «ожирение», а у 6,7% пациенток 1-й группы и 16% пациенток 2-й – изменить диагноз «морбидное ожирение» на «ожирение 2-й степени».

Таким образом, можно с уверенностью говорить о целесообразности как минимум шестимесячного курса терапии Редуксином для достижения целевого снижения массы тела на 10–14% от исходной и закрепления полученного результата, а также о возможности и целесообразности в зависимости от результатов продления терапии до 12 мес.

В рассматриваемых группах в течение как 6, так и 12 мес терапии наблюдалась положительная динамика показателей ЧСС, систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, причем более выраженное снижение массы тела оказывает более значимое положительное влияние на изменение этих параметров (в среднем $-2,89/-3,13$ уд/мин, $-3,58/-3,94$ мм. рт. ст. и $-3,44/-3,79$ мм. рт. ст. соответственно, $p < 0,001$).

В обеих группах отмечена хорошая переносимость терапии. В 1-й группе частота возникновения нежелательных явлений составила 1,3%, тогда как во 2-й группе – 6,1%, что может быть связано с возрастом пациенток. Эти явления были выражены в слабой степени и уменьшались по мере дальнейшего приема препарата.

Таким образом, результаты программы ПримаВера показали, что Редуксин® может эффективно помочь в коррекции массы тела у женщин с ожирением как репродуктивного возраста, так и климактерического периода, в том числе и наиболее резистентных к лечению за счет метаболических и гормональных нарушений.

Клинический разбор

В качестве примера положительного влияния снижения массы тела на фоне приема препарата Редуксин® рассмотрим историю болезни одной из участниц программы ПримаВера, пациентки К., которая в возрасте 24 лет обратилась в нашу клинику в 2014 г. с жалобами на избыточный рост волос на лице, теле (грудь, животе, спине), НМЦ (задержки до 60–90 дней) и избыточную массу тела.

Из анамнеза известно, что избыточная масса тела наблюдается с детского возраста, менархе наступило в 13 лет, менструальный цикл изначально нерегулярный (задержки до 50–90 дней), с этого же времени отмечается повышенный рост жестких волос на лице, спине, груди, животе, руках, ногах.

При амбулаторном обследовании в 2008 г. наблюдалось: ЛГ – 10,4 мМЕд/мл (5,6–7,6), ФСГ – 4,8 мМЕд/мл (3,1–4,0), пролактин – 12,9 нг/мл (1,2–16,3), тестостерон – 1,57 нг/мл (0,46–0,55). Пациентке была рекомендована терапия эстроген-гестагенными препаратами, от которой она отказалась.

Повторное обследование было проведено в 2012 г. дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭА-С) – 308 мкг/дл (65–380), 17-гидроксипрогестерон – 2,23 нг/мл (0,66–1,6), тестостерон – 1,09 нг/мл (0,46–0,55), андростендион – 25,1 нмоль/л (1–11,5). Проведена проба с 2 мг дексаметазона, получено снижение уровня ДЭА-С и тестостерона в 2 раза. Согласно данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза от мая 2012 г. выявлены увеличение яичников, множественные фолликулы от 3 до 10 мм по периферии, гипоплазия матки.

При объективном осмотре выявлены избыточное питание с преимущественным отложением подкожно-жировой клетчатки в верхней половине туловища, на животе, acanthosis nigricans, рост жестких волос по средней линии живота,

Таблица 2. Гормональные и биохимические исследования

Название теста	Результат	Нормы	Ед. изм.
ЛГ	9,9	ФФ 1,1–11,6	МЕ/л
ФСГ	4,8	ФФ 3,0–14,4	МЕ/л
Эстрадиол	72,6	ФФ <84	пг/мл
Прогестерон	1,8	ФФ 1,0 – 3,8; ЛФ 2,3–56,6	нмоль/л
ГСПГ	15,2	18–114	нмоль/л
Свободный тестостерон	11,2	0–4,1	пг/мл
ДЭА-С	2,0	0,35–4,3	мкг/мл
17-гидроксипрогестерон	0,6	ФФ 0,1–0,8	нг/мл
Дигидротестостерон	541	24–368	пг/мл
Инсулин	43,5	4–29,1	мкМЕ/мл
Адренкортикотропный гормон – 9.00	16,0	<46	пг/мл
Кортизол – 9.00	491,0	138–690	нмоль/л
Кортизол – 21.00	60,4	70–345	нмоль/л
Пролактин	354,0	40–530	мМЕ/л
Тиреотропный гормон	1,41	0,27–4,2	мкМЕ/мл
Глюкоза (натощак)	6,28	4,1–6,1	ммоль/л
Глюкоза (через 2 ч после нагрузки глюкозой)	6,86	<7,8	ммоль/л

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4 ФФ – фолликулярная фаза; ЛФ – лютеиновая фаза.

Рис. 1. Динамика массы тела.

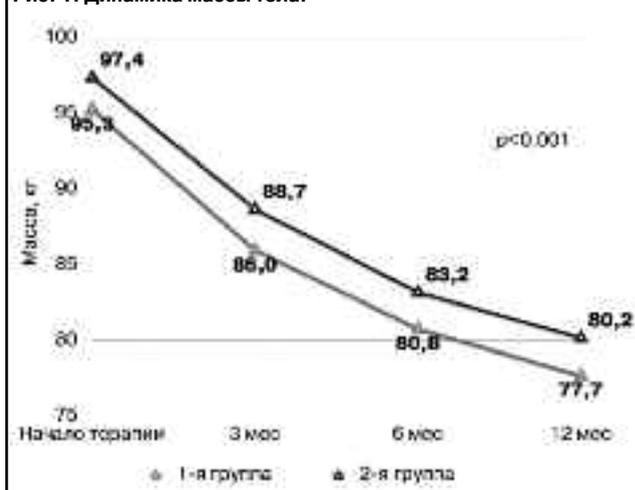


Рис. 3. Динамика объема талии.

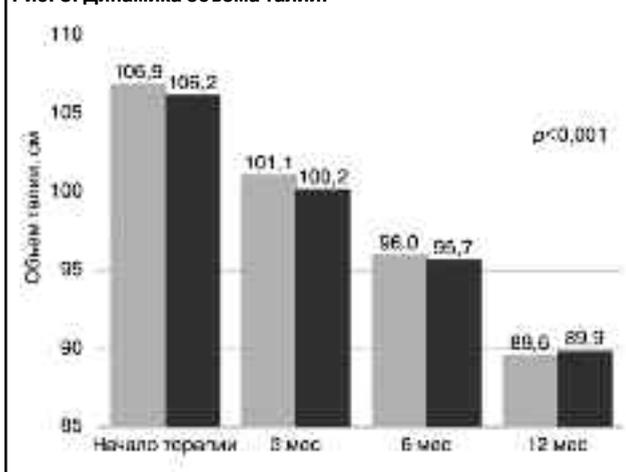
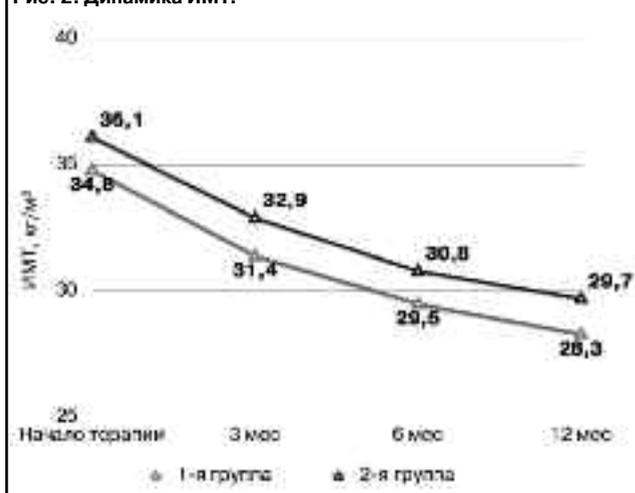


Рис. 2. Динамика ИМТ.



на груди, в поясничной области. Получены следующие антропометрические данные: рост – 1,78 м, вес – 106 кг, ИМТ – 34 кг/м², объем талии – 98 см, АД – 130/80 мм. рт. ст., ЧСС – 74 уд/мин.

Данные лабораторных исследований представлены в табл. 2.

Инструментальные исследования: УЗИ органов малого таза

Матка уменьшена. Контур ровный. Структура однородная. Эндометрий 9,5 мм, секреторного типа, неоднороден с анэхогенными включениями до 3 мм. Шейка однородная. Эндцервикс не изменен. Правый яичник визуализируется нечетко, обычно расположен, увеличен (объем 11,3 см³). Лоцируется большое (более 10) количество фолликулов от 2 до 6 мм по периферии. Левый яичник обычно расположен, увеличен (объем 11,5 см³). Лоцируется большое количество (10–12) фолликулов от 2 до 7 мм по периферии. Свободная жидкость в малом тазу не определяется.

Заключение: НМЦ. По данным УЗИ нельзя исключить СПКЯ.

Диагноз

На основании клинических и лабораторно-инструментальных данных установлен диагноз: СПКЯ. НМЦ по типу опсоменореи. Гиперандрогенемия. Гирсутизм. Ожирение 1-й степени (ИМТ – 34 кг/м²) по андроидному типу. Нарушение гликемии натощак. Гиперинсулинемия.

Рекомендации

Рекомендовано соблюдение гипокалорийной диеты + диеты №9, назначен Редуксин® 10 мг + метформин 1700 мг/сут. Анализ крови на ЛГ, ФСГ, ГСПГ, инсулин, тестостерон общий и свободный тестостерон, андростендион

Таблица 3. Гормональные и биохимические исследования (через 3 мес)

Название теста	Результат	Нормы	Ед. изм.
ЛГ	8,0	ФФ 1,1–11,6; ЛФ <14,7	МЕ/л
ФСГ	5,0	ФФ 3,0–14,4; ЛФ 1,2–9,0	МЕ/л
ГСПГ	18,2	18–114	нмоль/л
Свободный тестостерон	8,3	0–4,1	пг/мл
Инсулин	32,3	4–29,1	мкМЕ/мл
Глюкоза	5,93	4,1–6,1	ммоль/л

Таблица 4. Гормональные и биохимические исследования (через 6 мес)

Название теста	Результат	Нормы	Ед. изм.
ЛГ	6,0	ФФ 1,1– 11,6	МЕ/л
ФСГ	3,5	ФФ 3,0– 14,4	МЕ/л
ГСПГ	18,0	18–114	нмоль/л
Свободный тестостерон	4,0	0–4,1	пг/мл
Инсулин	27,0	4–29,1	мкМЕ/мл
Глюкоза	5,2	4,1–6,1	ммоль/л

через 3–4 мес, контроль глюкозы крови натощак и после еды.

При повторном обследовании через 3 мес отмечалось снижение массы тела на 8 кг (масса тела – 98 кг, ИМТ – 32 кг/м²), уменьшение объема талии на 5 см (объем талии – 93 см). Переносимость лечения хорошая, нежелательных явлений не было, значимых изменений уровня АД и частоты пульса не наблюдалось.

Данные лабораторных исследований представлены в табл. 3.

Пациентке рекомендовано увеличить суточную дозу Редуксина до 15 мг, продолжить прием метформина 1700 мг/сут, повторная консультация через 3 мес.

При очередном обследовании через 6 мес от начала терапии отмечалось снижение массы тела до 88 кг (-10 кг), уменьшение объема талии на 6 см (87 см), больная отмечает восстановление менструального цикла через 3–4 мес от начала терапии, уменьшение роста волос на теле, при контроле УЗИ органов малого таза – положительная динамика в виде уменьшения объема яичников.

Данные лабораторных исследований представлены в табл. 4.

В настоящее время пациентка не планирует беременность, рекомендовано продолжить лечение в прежнем объеме, повторная консультация через 3–4 мес.

Выводы

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

Снижение массы тела сопровождается коррекцией не только метаболических, но и гормональных параметров. Так, через 3 и особенно через 6 мес терапии отмечается достоверное уменьшение содержания ЛГ, повышение тестостерон-эстроген-связывающего глобулина, что приводит 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.

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 на фоне приема препарата Редуксин® способствует восстановлению ритма менструаций у женщин с ожирением и ановуляцией. Поскольку ожирению часто сопутствуют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, к терапии, направленной на снижение массы тела, рекомендуется добавлять метформин по 850–2000 мг/сут. После нормализации метаболических нарушений у части женщин восстанавливается овуляторный менструальный цикл и наступает беременность. В связи с этим на фоне проведения комплексной метаболической терапии рекомендуется пользоваться контрацептивами во избежание наступления несвоевременной беременности.

Заключение

Ожирение приводит к нарушению репродуктивной функции женщины, сопровождаясь высокой частотой ановуляции, гиперандрогенными состояниями, НМЦ, бесплодием, высоким риском развития рака эндометрия, яичников, молочных желез, самопроизвольным прерыванием беременности, осложненным течением беременности и родов. В основе нарушений функций гипофизарно-гонадной системы у женщин с ожирением лежат изменения центральных регулирующих механизмов функции яичников, коры надпочечников и изменения метаболизма половых стероидов в периферических тканях. Необходимым методом комплексного лечения нарушений репродуктивной функции у женщин с ожирением является снижение массы тела. Своевременная коррекция массы тела у многих больных приводит к нормализации цикла и восстановлению овуляции, даже без применения какой-либо дополнительной терапии. Редуксин® (сIBUTРАМИН + МКЦ) позволяет добиться значимого снижения массы тела, тем самым способствуя нормализации гормонального фона и восстановлению овуляторного менструального цикла, и может быть рекомендован в комплексном лечении ожирения у женщин с нарушением репродуктивной функции.

Литература/References

1. Бабичев В.Н., Марова Е.И., Кузнецова Т.А. и др. Рецепторные механизмы гормонального сигнала в нейроэндокринологии. Пробл. эндокр. 2000; 5: 33–5. / Babichev V.N., Marova E.I., Kuznetsova T.A. i dr. Retseptornye mexanizmy gormonal'nogo signala v neuroendokrinologii. Probl. endokr. 2000; 5: 33–5. [in Russian]
2. Богданова М.Н. Роль половых стероидных гормонов в кровоснабжении матки при гипергонадотропной недостаточности яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. / Bogdanova M.N. Rol' polovykh steroidnykh gormonov v krvosnabzhenii matki pri gipergonadotropnoi nedostatochnosti iaichnikov. Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2003. [in Russian]

3. Богданова Е.А., Телунц А.В. Гирсутизм у девочек и молодых женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2002. / Bogdanova E.A., Telunts A.V. Girsutizm u devochek i molodykh zhenshchin. M.: MEDpress-inform, 2002. [in Russian]
4. Бурлев В.А., Аванесян Н.С., Гаспаров А.С. и др. Инсулинорезистентность у пациенток с синдромом поликистозных яичников (обзор литературы). Пробл. репродукции. 2000; 2: 5–10. / Burlev V.A., Avanesian N.S., Gasparov A.S. i dr. Insulinorezistentnost' u patsientok s sindromom polikistoznykh iaichnikov (obzor literatury). Probl. reproduktivnoi sistemy. 2000; 2: 5–10. [in Russian]
5. Бутрова С.А. Ожирение (этиология, патогенез, классификация). В кн.: Ожирение. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа. Под ред. академика РАМН И.И.Дедова. М., 2000. / Butrova S.A. Ozhirenie (etiologiya, patogenez, klassifikatsiia). V kn.: Ozhirenie. Metabolicheskii sindrom, sakharnyi diabet 2 tipa. Pod red. akademika RAMN I.I.Dedova. M., 2000. [in Russian]
6. Геворкян М.А. Эндокринно-метаболические и молекулярно биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с синдромом поликистозных яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. / Gevorkian M.A. Endokrinno-metabolicheskie i molekuliarno biologicheskie faktory v vosstanovlenii reproduktivnogo zdorov'ia u zhenshchin s sindromom polikistoznykh iaichnikov. Avto-ref. d-ra med. nauk. M., 2001. [in Russian]
7. Глухов Н.В. Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. / Glukhov N.V. Metabolicheskie narusheniia pri sindrome polikistoznykh iaichnikov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2004. [in Russian]
8. Гогаева Е.В. Ожирение и нарушения менструальной функции. Гинекология. 2001; 3 (5): 174–6. / Gogaeva E.V. Ozhirenie i narusheniia menstrual'noi funktsii. Ginekologiya. 2001; 3 (5): 174–6. [in Russian]
9. Григорян О.Р., Анциферов М.Б. Современные аспекты патогенеза инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и возможности ее коррекции у женщин с избыточной массой тела. Пробл. репродукции. 2000; 6 (3): 21–7. / Grigorian O.R., Antsiferov M.B. Sovremennye aspekty patogenezа insulinorezistentnosti pri sindrome polikistoznykh iaichnikov i vozmozhnosti ee korrektsii u zhenshchin s izbytochnoi massoi tela. Probl. reproduktivnoi sistemy. 2000; 6 (3): 21–7. [in Russian]
10. Демидова Т.Ю. Редуксин – новое средство решения старых проблем! Диабет. Образ жизни. 2007; 4: 4–7. / Demidova T.Yu. Reduksin – novoe sredstvo resheniia starykh problem! Diabet. Obraz zhizni. 2007; 4: 4–7. [in Russian]
11. Ершова Е.В., Колесникова Г.С., Бутрова С.А. Ожирение и метаболизм. 2004; 1: 34–7. / Ershova E.V., Kolesnikova G.S., Butrova S.A. Ozhirenie i metabolizm. 2004; 1: 34–7. [in Russian]
12. Кузнецова И.В., Ермакова Е.Е. Ожирение в период полового созревания как фактор риска нарушений репродуктивной системы. Матер. V Рос. форума «Мать и дитя». М., 2003; с. 372–3. / Kuznetsova I.V., Ermakova E.E. Ozhirenie v period polovogo sozrevaniia kak faktor riska narusheniі reproduktivnoi sistemy. Mater. V Ros. foruma «Mat' i ditia». M., 2003; s. 372–3. [in Russian]
13. Петунина Н.А. Современные подходы к лечению ожирения. Гинекология. 2002; 4 (1): 32–5. / Petunina N.A. Sovremennye podkhody k lecheniiu ozhireniia. Ginekologiya. 2002; 4 (1): 32–5. [in Russian]
14. Светлаков А.В., Яманова М.В., Филиппов О.С. и др. Лептин и липидный спектр крови у женщин с разными типами ожирения. Пробл. репродукции. 2001; 7 (6): 33–5. / Svetlakov A.V., Iamanova M.V., Filippov O.S. i dr. Leptin i lipidnyi spektr krovi u zhenshchin s raznymi tipami ozhireniia. Probl. reproduktivnoi sistemy. 2001; 7 (6): 33–5. [in Russian]
15. Терещенко И.В. Эндокринная функция жировой ткани. Проблемы лечения ожирения. Клинич. мед. 2002; 80 (7): 9–14. / Tereshchenko I.V. Endokrinnaia funktsiia zhirovoi tkani. Problemy lecheniia ozhireniia. Klinich. med. 2002; 80 (7): 9–14. [in Russian]
16. Топольская И.В. Дифференцированная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. / Topol'skaia I.V. Differentsirovannaia gormonal'naia terapiia giperplasticheskikh protsessov endometriia u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2002. [in Russian]
17. Azziz R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003; 80 (2): 252–4.
18. Balen AH. Polycystic ovary syndrome – a systemic disorder. Clin Obstet Gynaecol 2003; 17 (2): 263–74.
19. Bates GW, Whitworth NS. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. Fertil Steril 2009; 38: 406.
20. Chapman IM, Wittert GA, Norman RJ. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome – relation to anthropometric and metabolic parameters. Cim Endomno 2009; 6: 175–81.
21. Clark AM, Ledger W, GaUetly C, Tomlinson L et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. Hum Reprod 2007; 10: 2705–12.
22. Dunaif A. Hyperandrogenemia is necessary, but not sufficient for polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003; 80 (2): 262–3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Выдрыч Анна Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. НИИ эндокринологии, врач-эндокринолог клиники им. Э.Э.Эйхвальда ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: an.vidrih@mail.ru