

ПРОФИЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, Е.А. Обухова, С.В. Пауков
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Адрес для переписки:

Леваков Сергей Александрович, levakoff@yandex.ru

Ключевые слова:

ожирение, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, бесплодие, пролиферативные заболевания матки, Редуксин Форте, репродуктивное здоровье

Аннотация

Ожирение является одной из важнейших проблем здравоохранения во всех развитых странах. На сегодняшний день доказано, что метаболический синдром и ожирение приводят к развитию пролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы женщин, резко ухудшают качество жизни пациенток, влияют на развитие синдрома поликистозных яичников и повышают риск бесплодия. В статье показано влияние снижения массы тела после лечения метаболического синдрома и ожирения препаратом Редуксин® Форте на репродуктивное здоровье женщин.

Для цитирования:

Для цитирования: Леваков С.А., Шешукова Н.А., Обухова Е.А., Пауков С.В. Профилактика репродуктивных потерь у женщин с ожирением. Зарождение жизни. 2022; (1): 28–31.
DOI 10.46393/27826384_2022_1_28

PREVENTION OF REPRODUCTIVE LOSSES IN OBESE WOMEN

S.A. Levakov, N.A. Sheshukova, E.A. Obukhova, S.V. Paukov
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

For correspondence:

Sergey A. Levakov, levakoff@yandex.ru

Key words:

obesity, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome, infertility, proliferative diseases of the uterus, Reduxin Forte, reproductive health

Summary

Obesity is one of the most important health problems in all developed countries. To date, it has been proved that metabolic syndrome and obesity lead to a huge number of diseases, drastically impair quality of life and impact on the development of polycystic ovary syndrome and infertility. The study demonstrate the impact of weight loss due to the treatment of metabolic syndrome and obesity by the Reduxin® Forte on women's reproductive health.

For citation:

For citation: Levakov S.A., Sheshukova N.A., Obukhova E.A., Paukov S.V. Prevention of reproductive losses in obese women. The origin of life. 2022; (1): 28–31.
DOI 10.46393/27826384_2022_1_28

В настоящее время ожирение остается одной из важнейших медико-социальных проблем в Российской Федерации. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ожирение по своей распространенности достигает масштабов эпидемии. Так, 25% населения экономически развитых стран мира имеет массу тела на 15% превышающую норму [1]. Эксперты ВОЗ прогнозируют к 2025 г. увеличение количества пациентов с ожирением до 300 млн человек [2]. В России ожирение и избыточная масса тела наблюдается у 25,0–37,0% женского населения. С учетом того, что в мире количество лиц с ожирением увеличивается приблизительно на 1% в год, ближайшие перспективы не выглядят оптимистичными. Доказано, что ожирение оказывает отрицательное влияние и на репродуктивное здоровье, увеличивая частоту развития пролиферативных заболеваний матки (миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, доброкачественная дисплазия молочной железы) [3].

Наиболее неблагоприятным является абдоминальный тип ожирения, сочетающийся, как правило, с комплексом гормональных и метаболических факторов риска. Мнения большинства исследователей сходятся в том, что нарушения менструального цикла вторичны и являются следствием ожирения. При алиментарном ожирении в 6 раз чаще отмечаются нарушения менструальной функции и почти в 2 раза чаще – первичное бесплодие. Основными клиническими проявлениями репродуктивных нарушений у женщин при ожирении являются: нерегулярный менструальный цикл, гипоменструальный синдром, вторичная аменорея, ациклические кровотечения на фоне гиперпластических процессов в эндометрии (63% женщин), высокая частота бесплодия (в 2 раза чаще, чем в популяции). Согласно имеющимся данным, каждая третья пациентка, обращающаяся к врачу-гинекологу по поводу нарушений менструального цикла, бесплодия, проблем органов малого таза и т.д., имеет избыточную массу тела, а каждая пятая – ожирение [4].

Имеется прямая зависимость между увеличением массы тела и тяжестью овариальной дисфункции, что проявляется ановуляцией, недостаточностью второй фазы менструального цикла и меньшим количеством беременностей [3]. Известно, что снижение массы тела улучшает репродуктивную функцию у женщин с избыточной массой тела и ожирением [5]. Следует отметить, что при любой форме ожирения имеет место патология гипоталамо-гипофизарной системы, которая приводит к овариальной недостаточности [6]. У женщин с ожирением и ановуляцией обнаруживаются более высокие концентрации эстрогена, эстрадиола и свободного эстрадиола, чем в раннюю фолликулярную фазу у женщин с ожирением и сохраненной овуляцией, а также у женщин с нормальной массой тела. Тоническое повышение уровня эстрогенов, образующихся в результате периферической конверсии андрогенов, по механизму положительной обратной связи действует на гипофиз.

Повышенное высвобождение биологически активного лютеинизирующего гормона (ЛГ) ведет к стимуляции продукции андрогенов стромой яичников. Образующиеся в повышенных концентрациях андрогены служат дополнительным предшественником для последующей ароматизации и превращения в эстрогены в адипоцитах – так замыкается «порочный круг» [3]. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) диагностируется у 35–60% женщин с ожирением. Его патогенетическим механизмом развития которого является также дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, сопровождающаяся гиперпродукцией андрогенов в надпочечниках и яичниках [7, 8].

Цель исследования – оценить влияние снижения массы тела на репродуктивное здоровье женщин с ожирением вследствие лечения Редуксином® Форте.

Материал и методы

В проведенном нами исследовании принимали участие 48 женщин в возрасте от 26 до 38 лет (средний возраст $31,2 \pm 2,0$ года), с длительностью бесплодия от 2 до 16 лет (в среднем $4,2 \pm 1,4$ года). Во всех случаях мужской, трубный и иммунологический факторы бесплодия были исключены. Все женщины имели ожирение разной степени: у 19 (40,0%) пациенток наблюдалось ожирение I степени [индекс массы тела (ИМТ) – 30,0–34,9 кг/м²], у 18 (37%) – ожирение II степени (ИМТ – 35,0–39,9 кг/м²), ожирение III степени (ИМТ ≥ 40) – у 11 (22%). У всех пациенток имело место абдоминальное ожирение (отношение окружности талии к окружности бедер более 0,85). У всех, согласно Роттердамским критериям, имелись 2 из 3 признаков СПКЯ: хроническая ановуляция, гиперандрогенемия, ультразвуковая картина поликистозных яичников [9]. Были исключены нарушения функций щитовидной железы, прием гормональных препаратов за 6 месяцев до исследования. До начала и в процессе исследования ежемесячно на каждом визите проводилось измерение массы тела, окружности талии и бедер, оценивались ИМТ, характер менструального цикла, проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза с целью выявления наличия или отсутствия овуляции в каждом менструальном цикле, анализировался липидный спектр крови. Всем включенным в исследование пациенткам был назначен препарат Редуксин® Форте, который представляет собой фиксированную комбинацию метформина и сибутрамина в одной таблетке. Начальная доза препарата составила 10 мг/сут сибутрамина и 850 мг/сут метформина. Дозы корректировались в соответствии с инструкцией по применению.

Метформин – пероральный гипогликемический препарат из группы бигуанидов, который снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и не вызывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину

и утилизацию глюкозы клетками. Тормозит глюконеогенез в печени. Задерживает всасывание углеводов в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы. Кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов.

Сибутрамин за счет увеличения содержания в синапсах нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина и в меньшей степени дофамина) повышает активность центральных серотониновых 5НТ-рецепторов и адренорецепторов, что способствует увеличению чувства насыщения и снижению потребности в пище, а также увеличению термопродукции. Снижение массы тела при применении сибутрамина сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и понижением количества триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП и мочевой кислоты. В связи с отсутствием активности в отношении большинства нейромедиаторных рецепторов, включая дофаминовые, сибутрамин не вызывает привыкания и синдрома отмены [10, 11].

Таблица 1. Динамика антропометрических показателей на фоне лечения Редуксином® Форте

Показатель	До лечения	1 мес. терапии	3 мес. терапии	6 мес. терапии
Масса тела, кг	114,26 ± 4,27	109,21 ± 2,17	102,17 ± 3,21	89,10 ± 3,56
ИМТ, кг/м ²	38,21 ± 2,87	36,16 ± 1,92	33,24 ± 2,14	31,20 ± 1,73
Обхват талии, см	112,20 ± 4,96	109,20 ± 3,92	104,30 ± 3,21	96,32 ± 3,25
Обхват бедер, см	118,00 ± 4,71	116,20 ± 3,86	113,40 ± 3,62	109,30 ± 2,83

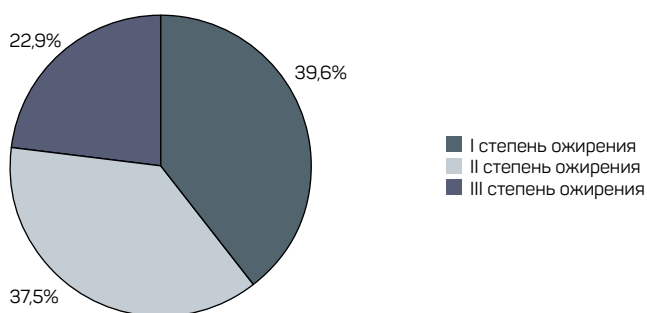


Рис. 1. Распределение пациентов по степеням ожирения до лечения

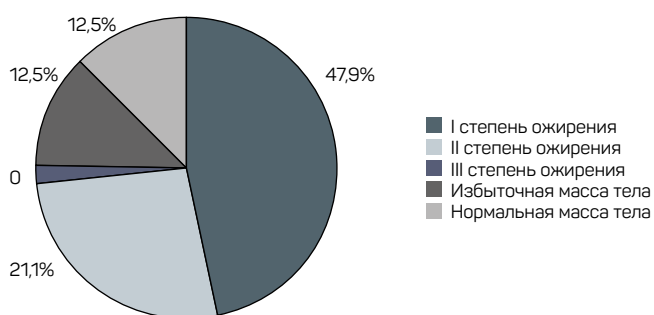


Рис. 2. Распределение пациентов по степеням ожирения после лечения

Одновременное применение сибутрамина и метформина повышает эффективность терапии у пациентов с ожирением и избыточным весом, поскольку характеризуется комплексным действием в отношении формирования рационального пищевого поведения, восстановления углеводного и липидного обменов, снижая риски развития коморбидных состояний, ассоциированных с наличием избыточного веса и ожирения, и способствуя восстановлению и сохранению метаболического здоровья.

Известно, что снижение веса на 5–10% оказывает положительное влияние на репродуктивную функцию и способствует восстановлению овуляции. Так, было показано, что у женщин с ожирением и СПКЯ снижение массы тела на фоне приема сибутрамина в течение 3 месяцев сопровождалось достоверным уменьшением среднего уровня ЛГ (при неизменных показателях фолликулостимулирующего гормона), нормализацией содержания соматотропного гормона, уровня тестостерона у большинства пациентов, значимым возрастанием исходно низкого уровня тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина и уменьшением размеров яичников за счет уменьшения стромы по данным УЗИ [12]. Поскольку важнейшим компонентом патогенеза функциональной яичниковой гиперандрогении является резистентность к инсулину, которая напрямую связана с избыточным отложением висцерального жира, способность метформина повышать чувствительность рецепторов периферических тканей к инсулину делает целесообразным его применение у пациенток с ожирением и СПКЯ.

Одновременное применение метформина и сибутрамина увеличивает терапевтическую эффективность используемой фиксированной комбинации у пациентов с избыточной массой тела.

Пациенткам также были даны рекомендации по изменению образа жизни и питания. Длительность приема препарата составила 6 месяцев. Контрольное обследование осуществлялось 1 раз в месяц.

Результаты

Курс лечения Редуксином® Форте составил 6 месяцев. Все пациентки, включенные в исследование, завершили его. На фоне терапии Редуксином® Форте уже через 1 месяц отмечалась положительная динамика со стороны всех антропометрических показателей (табл. 1).

Масса тела в среднем снизилась на $25,16 \pm 0,71$ кг, уменьшилась и степень ожирения в среднем на 13%. После курса лечения наблюдалось существенное снижение ИМТ, среди исследуемых женщин не было лиц с ожирением III степени, увеличилось количество пациенток с ожирением I степени – 23 (47%), 6 (12%) женщин перешли в категорию с избыточной массой тела, у 6 (12%) пациенток масса тела не превышала нормативные показатели (рис. 1, 2). На фоне сниже-

ния массы тела индекс обхвата талии / обхвата бедер снизился до $0,88 \pm 0,14$, что говорит о перераспределении жировой ткани и уменьшении количества абдоминального жира.

Через 6 месяцев лечения Редуксином® Форте отмечалось также статистически значимое изменение биохимических показателей: снижение концентрации холестерина до $4,21 \pm 0,23$ ммоль/л, также статистически значимо уменьшилось среднее значение уровня триглицеридов: до $1,2 \pm 0,20$ ммоль/л ($p < 0,05$). Концентрация холестерина ЛПВП после терапии Редуксином® Форте увеличилась в среднем на 14,5%, а концентрация холестерина ЛПНП, наоборот, уменьшилась в среднем на 7,2% (табл. 2). Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак до лечения составил $5,80 \pm 0,37$ ммоль/л. После 6 месяцев терапии Редуксином® Форте наблюдалось статистически значимое снижение концентрации глюкозы в крови до $4,9 \pm 0,26$ ммоль/л, то есть на 15,5% ($p < 0,05$) (табл. 2).

Следует отметить, что в результате терапии, направленной на снижение массы тела, помимо улучшения антропометрических и биохимических показателей, также отмечались изменения и в характеристиках менструального цикла. До начала лечения нарушения менструальной функции и ановуляторный цикл были диагностированы у 39 (81%) женщин, после лечения восстановилась длительность менструального цикла у 36 (75%) пациенток, овуляторные циклы отмечались у 29 (60%) пациенток, у 6 (12%) женщин после прохождения курса лечения наступила беременность.

Терапия характеризовалась хорошей переносимостью. В ходе терапии не было отмечено нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата.

Заключение

Проведенное исследование показало, что терапия Редуксином® Форте у пациенток с СПКЯ, ожирением в сочетании с бесплодием приводит к существенному снижению ИМТ, индекса обхвата талии / обхвата бедер, улучшению показателей липидного обмена, способствует восстановлению менструальной функции, овуляторных циклов и наступлению беременности. Эффективность, хорошая переносимость позволяют рекомендовать Редуксин® Форте для использования у пациенток с бесплодием на фоне ожирения. Корреляция между ожирением и увеличением риска развития пролиферативных заболеваний матки опосредована гормональными факторами, связанными с ожирением. В связи с этим можно предположить, что своевременная коррекция нарушений жирового обмена с использованием препарата Редуксин® Форте будет способствовать снижению частоты формирования гиперпластических процессов матки, а значит, сохранению и укреплению репродуктивного здоровья женщин в целом.

Таблица 2. Биохимические показатели до и после лечения Редуксином® Форте (все изменения были статистически достоверны, $p < 0,05$)

Показатель	До лечения	Через 6 мес. терапии
Общий холестерин, ммоль/л	$6,82 \pm 0,38$	$4,21 \pm 0,23$
Триглицериды, ммоль/л	$1,89 \pm 0,17$	$1,20 \pm 0,20$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$1,10 \pm 0,12$	$1,26 \pm 0,14$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$4,29 \pm 0,26$	$3,98 \pm 0,31$
Глюкоза, ммоль/л	$5,80 \pm 0,37$	$4,90 \pm 0,26$

Литература

1. Цаллагова Е.В. Ожирение и репродуктивное здоровье женщин (обзор литературы). Гинекология. 2012; 6: 14–19.
2. WHO. Obesity: eventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. WHO: Geneva, 1997.
3. Зотова О.А., Шакирова Е.А. Ожирение и метаболический синдром в практике врача акушера-гинеколога. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017; 2 (3): 70–75.
4. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А. Влияние ожирения и инсулинорезистентность на репродуктивное здоровье женщин. Медицинский совет. 2015; 4: 82–86.
5. Tang T., Glanville J., Haydenet C.J. et al. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. Hum. Reprod. 2005; 21 (1): 80–89.
6. Jungheim E.S., Travieso J.L., Hopeman M.M. Weighing the impact of obesity on femalereproductivefunction and fertility. Nutrition Reviews. 2013; 71 (1): 3–8.
7. Шакирова Е.А., Зотова О.А. Состояние метаболических процессов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016; 1 (2): 76–82.
8. Johnston-MacAnanny E.B., Park J.K., Berga S.L. Polycystic ovary syndrome. Clinical Reproductive Medicine and Surgery. New York: Springer, 2013: 113–123.
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Hum. Reprod. 2004; 19: 41–47.
10. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. и др. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении. Ожирение и метаболизм. 2016; 13 (1): 9–15.
11. Логвинова О.В., Галиева М.О., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Место препаратов центрального действия в алгоритмах лечения экзогенно-конституционального ожирения. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (2): 18–23.
12. Линева О.И., Глухова М.В. Восстановление менструальной и репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ и ожирением путем коррекции нарушений углеводно-обмена. Ожирение и метаболизм. 2008; 5 (2): 38–41.