

© А. М. Галактионова,
К. В. Краснопольская

Московский областной НИИ акушерства
и гинекологии; ГОУ ВПО «Смоленская
государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития РФ, кафедра
акушерства и гинекологии ФПК и ППС

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТОВ МЕТФОРМИНА НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН И БАЛАНС ГОРМОНОВ– РЕГУЛЯТОРОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПОДГОТОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМОГО ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ФЕНОМЕНА КЛОМИФЕНРЕЗИСТЕНТНОСТИ

УДК: 618.177-085

■ Представлен анализ показателей, характеризующих изменения в углеводном обмене и балансе гормонов-регуляторов репродуктивной системы под влиянием терапии метформином у кломифенрезистентных пациенток с ановуляторным бесплодием на фоне гипоталамо-гипофизарной дисфункции. Обосновывается целесообразность подготовительного лечения метформином для восстановления чувствительности к кломифену у всех пациенток с предварительно подтвержденной резистентностью к этому препарату.

■ **Ключевые слова:** метформин;
кломифенрезистентность.

В лечении ановуляторного бесплодия, не связанного с гипофизарной или яичниковой недостаточностью, традиционно широко используется кломифена цитрат (КЦ), назначение которого обеспечивает восстановление овуляции и наступление беременности у соответственно 60–85 % и 30–40 % пациенток [3]. С учетом низкой стоимости лечения и минимальной опасности развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) в циклах с КЦ, весьма актуальным представляется повышение его терапевтического потенциала как индуктора овуляции. Это подразумевает поиск средств, обеспечивающих устранение феномена кломифенрезистентности, отмечаемого у 15–40 % больных с хронической ановуляцией [6]. Вполне очевидно, что повышение терапевтической эффективности КЦ за счет снижения % кломифенрезистентных лиц способствует пропорциональному уменьшению потребности в использовании дорогостоящих и небезопасных (по критерию риска СГЯ) прямых индукторов фолликулогенеза, т. е. гонадотропинов.

В настоящее время высказывается точка зрения о возможности потенцирования эффектов кломифена путем использования 3–6 месячной подготовительной терапии метформином [5, 10, 11]. При этом представляет интерес уточнение критериев, позволяющих прогнозировать эффективность такой подготовительной терапии, поскольку встречающиеся в литературе сообщения на эту тему являются крайне противоречивыми.

С учетом этого нами было выполнено собственное исследование с целью решения вопросов, касающихся уточнения эффективности и природы корректирующих механизмов подготовительной терапии метформином у кломифенрезистентных пациенток с вариантами ановуляторного бесплодия, допускающими применение КЦ.

Материал и методы

В исследование было включено 59 пациенток с ановуляторным бесплодием и подтвержденной нечувствительностью к КЦ. Критериями, допускавшими для лиц с ановуляторным бесплодием возможность стимуляции овуляции с помощью КЦ, являлись:

- возраст ≤ 36 лет;
- базальный ФСГ в интервале от 3 до 10 МЕ/л и АМГ > 1 нг/мл (т. е. отсутствие гормональных признаков гипофизарной и яичниковой недостаточности);
- базальный $E_2 \geq 100$ пмоль/л;
- отсутствие мужского фактора бесплодия.

Выделение пациенток, отвечающих критериям включения в исследование:

Профильные (т. е. отвечающие критериям включения в исследование) больные были выделены из общего числа 182 женщин с ранее подтвержденным эндокринным (ановуляторным) бесплодием, получавших в лечебных циклах КЦ. Эндокринное бесплодие, связанное именно с ановуляцией, у этих больных диагностировали при стандартном клинико-лабораторном обследовании, рекомендуемом для инфертильных женщин [3]. Нарушения менструальной функции (олиго- или аменорею) устанавливали по данным опроса, наличие ановуляции констатировали по результатам теста «Клиаплан», в стимулируемых циклах — по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Применявшиеся после подтверждения хронической ановуляции гормональные исследования предусматривали оценку уровней ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), пролактина, гормонов тиреоидной системы (ТЗ, Т4, ТТГ), а также антимюллерова гормона (АМГ).

У пациенток с гормональными признаками гиперпролактинемии, надпочечниковой гиперандрогении или тиреоидной патологии назначение КЦ допускалось только после компенсации выявленных гормональных нарушений. При наличии гормональных признаков яичниковой гиперандрогении (тестостерон $>2,5$ нмоль/л при нормальном уровне ДЭА-С) перед назначением КЦ использовали 3-месячную подготовительную терапию с применением эстроген-гестагенных препаратов с антиандрогенным действием. При наличии ожирения, т. е. при индексе массы тела (ИМТ) >30 кг/м², КЦ назначали после подготовительной 6-месячной редуциционной диетотерапии, сочетавшейся с приемом ксеникала или бодимарина.

Применение КЦ по общепринятой методике [3] обеспечило в лечебных циклах восстановление овуляции у 118 (64,8%) пациенток из общего числа упомянутых 182 больных с вариантами эндокринного бесплодия, допускавшими возможность использования КЦ в качестве индуктора фолликулогенеза. При этом у 62 (34,1%) женщин восстановление овуляции привело к наступлению беременности.

У 64 из 182 (35,2%) пациенток использование КЦ не сопровождалось овуляцией в стимулируемом цикле, что расценивалось как кломифенрезистентность. Именно эти женщины исходно составили «профильную» группу для оценки способности метформина обеспечивать устранение феномена кломифенрезистентности.

Следует отметить, что из 64 женщин, начавших получать лечение метформином перед по-

вторным использованием КЦ, 5 (7,8%) пациенток отказались от приема этого препарата из-за его побочных эффектов и соответственно выбыли из исследования. По этой причине окончательный численный состав выделенной «профильной» группы для оценок изучавшихся терапевтических эффектов метформина сократился до 59 человек. Этот факт наглядно демонстрирует, что из-за различий в индивидуальной чувствительности к метформину, далеко не у всех пациенток удастся провести курс подготовительной терапии этим препаратом, который должен составлять не менее 3 месяцев. Тем не менее, из наших наблюдений следует, что подавляющее большинство пациенток (92,2%) вполне удовлетворительно переносят 3-месячный прием метформина, что отмечается так же и другими специалистами [5].

Вероятные причины ановуляции у выделенных «профильных» пациенток и характер терапии, использованный в периоде до «стартового» применения КЦ

При ретроспективном анализе результатов клинико-лабораторного обследования на этапе до «стартового» применения КЦ было установлено, что среди выделенных больных, нечувствительных к стимулирующему эффекту КЦ, исходно преобладали пациентки с типичными признаками СПКЯ (76,3%).

Доля кломифенрезистентных пациенток с ретроспективно подтвержденной хронической ановуляцией на фоне гиперпролактинемии, гипотиреоза и надпочечниковой гиперандрогении суммарно достигала 18,7% (11 из 59 женщин). У всех этих больных была проведена соответствующая гормональная коррекция такого рода нарушений перед «стартовым» использованием кломифена. Кроме того, перед исходным применением КЦ у 32,3% больных проводили гормональную коррекцию яичниковой гиперандрогении.

Ожирение имело место у 15 (25,4%) больных, в связи с чем у всех этих пациенток перед «стартовым» использованием КЦ была применена 6-месячная терапия, направленная на устранение избыточной массы. Здесь, однако, приходится констатировать, что такая терапия хотя и обеспечивала в той или иной степени редуцию избыточной массы, но не во всех случаях сопровождалась снижением показателя ИМТ до значений <30 кг/м². По этой причине перед «стартовым» использованием КЦ в «профильной» группе все еще оставались 8 (13,6%) пациенток с ожирением, т. е. с ИМТ >30 кг/м². Из этого наблюдения следует, что редуцирующая избыточную массу терапия с применением диеты и препаратов типа ксеникала и бодимарина демонстрирует свою

выраженную эффективность (т. е. обеспечивает снижение ИМТ до значений менее 30 кг/м²) примерно у половины больных с ожирением. Это лишь еще раз подчеркивает сложность решения проблемы редукции избыточной массы до значений ИМТ, исключающих ожирение, и указывает на необходимость продолжения поиска более эффективных (в сравнении с существующими) средств, обеспечивающих не только быстрое и действительно значительное (по критерию динамики ИМТ) снижение веса, но и надежно поддерживающих достигнутый эффект в долгосрочной перспективе.

К вероятным причинам ановуляции у выделенных профильных больных «теоретически» можно было также отнести хронический сальпингооофарит (ХСО) и перитонеальный эндометриоз (ПЭ), ретроспективно подтверждавшиеся (по данным архивной медицинской документации) у соответственно 6 (10,2%) и 7 (11,8%) больных. Следует подчеркнуть, что до «стартового» использования КЦ мы не пытались восстанавливать овуляторную функцию у больных с ХСО и ПЭ путем специфической терапии этой патологии, предпочитая применять для устранения ановуляции индукторы фолликулогенеза (т. е. КЦ). Такой подход аргументировался тем, что задачей нашей терапии инфертильных пациенток с признаками ХСО (в стадии ремиссии) и ПЭ являлось преодоление бесплодия, а не полное излечение от ХСО или ПЭ, которое вряд ли вообще возможно. К тому же не следует забывать, что точка зрения о значимости ХСО и ПЭ в индукции именно ановуляторного бесплодия все еще является предметом дискуссии, поскольку у большинства инфертильных пациенток с ХСО и ПЭ отклонений овуляторной функции не обнаруживается вообще.

Отдельно следует указать, что в нашей работе не анализировалась частота возможного аутоиммунного оофарита, который, как полагают Гзгзян А. М. (1995) [1] и Смагина Е. В. (1996) [8], в определенном проценте случаев также может быть причиной ановуляции на фоне нормогонадотропного статуса. Это объясняется тем, что сама по себе постановка диагноза аутоиммунного оофарита является достаточно сложной, трудоемкой и весьма затратной лабораторной процедурой, требующей специальных (практически недоступных для простых специалистов-практиков) диагностикумов, а получаемые при этом результаты и их интерпретация далеко не всегда заслуживают доверия. С учетом этого обстоятельства в алгоритмах диагностики причинных факторов женской инфертильности, приводимых в современных руководствах по диагностике и лечению бесплодия (например, в монографии В. И. Кулакова с соавторами, 2006 [3]),

вообще не указывается на необходимость подтверждения/исключения аутоиммунного оофарита у пациенток с ановуляцией на фоне нормальных значений ФСГ и даже не упоминается о возможности существования такой патологии.

Таким образом, «стартовому» использованию кломифена у части выделенных «профильных» кломифенрезистентных пациенток предшествовала подготовительная терапия, направленная на коррекцию ряда идентифицированных гормональных нарушений и редукцию избыточной массы тела. Однако такое лечение не смогло обеспечить не только спонтанное восстановление овуляторной функции, но и реализацию овуляторного эффекта КЦ при его «стартовом» применении. Это указывает на то, в механизме феномена кломифенрезистентности могут быть задействованы и другие факторы, которые поддерживают состояние нечувствительности к КЦ даже после устранения имеющихся гормональных нарушений и существенной редукции избыточной массы. Об этом же свидетельствует и тот факт, что среди «профильных» пациенток с подтвержденной кломифенрезистентностью примерно половина перед «стартовым» использованием КЦ вообще не нуждалась в подготовительной терапии, направленной на коррекцию каких-либо гормональных нарушений и ожирения по причине их отсутствия

Порядок проведения основного исследования

Все 59 «профильных» пациенток с подтвержденной кломифенрезистентностью при «стартовом» использовании КЦ прошли 3-месячный курс лечения метформином в суточной дозе 1500 мг. После завершения подготовительной метформинотерапии повторно использовали КЦ максимум в трех циклах по стандартной методике [6], уточняя частоту восстановления овуляции и частоту наступления беременности.

В соответствии с целью основного исследования перед началом и после завершения курса лечения метформином (перед повторным использованием КЦ) состояние углеводного обмена характеризовали на основе оценки концентрации глюкозы при проведении перорального 2-часового глюкозотолерантного теста (ГТТ) с нагрузкой 75 г глюкозы. Параллельно с глюкозой при проведении ГТТ определяли иммунореактивный инсулин (ИРИ) натощак и через 2 часа после сахарной нагрузки (ИРИ2ч). Результаты этих тестов оценивали по критериям ВОЗ (1999), которые используются для диагностики сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Об инсулинорезистентности судили по индексу HOMA (Homeostasis Model Assessment), который рассчитывали по формуле [4]: инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (моль/л): 22,5.

Таблица 1

Ретроспективная оценка динамики показателей углеводного обмена при проведении глюкозотолерантного теста у пациенток групп А и Б

Показатели	Период определения	Группа А (n=20)	Группа Б (n=39)
Глюкоза натощак, ммоль/л	до лечения	4,9±0,3	5,2±0,5
	после лечения	4,7±0,4	4,8±0,4
Глюкоза через 2 часа после сахарной нагрузки, ммоль/л	до лечения	6,6±0,5	6,8±0,7
	после лечения	6,2±0,5	6,3±0,5
Нарушение толерантности к глюкозе (абс. и % в группе)	до лечения	3 (15%)	6 (15,4%)
	после лечения	0	0

Гормональные исследования до- и после проведения лечения метформином предусматривали определения базальных уровней ФСГ, ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, общего эстрадиола (E_2), общего тестостерона, глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ), и индекса свободных андрогенов (ИСА). Показатель ИСА рассчитывали по формуле [9]: ИСА = общий тестостерон (нмоль/л) × 100: ГСПГ (нмоль/л).

Содержание ИРИ изучали методом IRMA с использованием тест-систем ИБОХ в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Уровни тестируемых гормонов и ГСПГ определяли радиоиммунологическими методами. Все биохимические и гормональные исследования были проведены в лаборатории МОНИИАГ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы «Биостат». Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при критических значениях t соответствовавших 95 % доверительному интервалу ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Восстановление овуляции в лечебных циклах с КЦ после завершения подготовительной терапии метформином было отмечено у 20 из 59 женщин (33,9%), которые были объединены в группу А. Остальные 39 (66,1%) женщин с сохранявшейся кломифенрезистентностью после завершения курса лечения метформином составили группу Б. Среди 20 женщин с подтвержденной овуляцией в лечебных циклах с КЦ беременность наступила у 13 (65%) пациенток.

Ретроспективный анализ результатов использования в сравнивавшихся группах А и Б подготовительной терапии метформином фактически не подтвердил ее влияния на показатели среднего содержания глюкозы натощак и после 2-часовой нагрузки 75 г глюкозы (табл. 1). Так, в группе А до- и после лечения метформином средний уровень глюкозы натощак составлял соответственно $4,9 \pm 0,3$ и $4,7 \pm 0,4$ ммоль/л ($p > 0,05$), в группе Б — соответственно $5,2 \pm 0,5$ и $4,8 \pm 0,4$ ммоль/л

($p > 0,05$). Аналогичным образом средний уровень глюкозы после 2-часовой нагрузки с 75 г глюкозы в группе А до- и после лечения составил соответственно $6,6 \pm 0,5$ и $6,2 \pm 0,5$ ммоль/л ($p > 0,05$), в группе Б — соответственно $6,8 \pm 0,7$ и $6,3 \pm 0,5$ ммоль/л ($p > 0,05$).

После проведенного курса метформинотерапии, несмотря на отсутствие достоверных изменений средних значений глюкозы натощак и через 2 часа при постановке ГТТ, у всех пациенток с исходно подтвержденной НТГ (15% в группе А и 15,4% в группе Б) имела место нормализация ГТТ. Это объясняет тенденцию к некоторому снижению среднего уровня глюкозы через 2 часа после выполнения сахарной нагрузки после завершения курса лечения метформином как в группе А, так и в группе Б (табл. 1).

В отличие от показателей содержания глюкозы, в каждой из сопоставлявшихся групп средние уровни ИРИ натощак и через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы претерпели достоверные изменения под влиянием проведенной метформинотерапии (табл. 2). Так, в результате лечения метформином, в группе А средний уровень ИРИ натощак снизился с $13,6 \pm 1,6$ до $9,5 \pm 1,2$ мкЕД/мл ($p < 0,05$), через 2 часа при постановке ГТТ — с $46,3 \pm 4,4$ до $26,5 \pm 5,1$ ($p < 0,05$). В группе Б средний уровень ИРИ натощак снизился с $14,7 \pm 1,4$ до $10,8 \pm 1,5$ мкЕД/мл ($p < 0,05$), через 2 часа при постановке ГТТ — с $46,3 \pm 4,4$ до $26,5 \pm 5,1$ ($p < 0,05$).

Заслуживает внимания, что если после проведенного терапевтического курса с метформином процент снижения среднего значения ИРИ натощак от исходного уровня в группах А и Б был примерно одинаковым (соответственно $-30,1 \pm 2,4\%$ и $-26,5 \pm 2,6\%$, $p > 0,05$), то % снижения среднего значения ИРИ через 2 часа после сахарной нагрузки оказался достоверно ($p < 0,05$) большим в группе А ($-42,8 \pm 5,8\%$) в сравнении с группой Б ($-21,5 \pm 5,2\%$) (табл. 2).

При оценке динамики абсолютных значений индекса НОМА на фоне использованной метформинотерапии было установлено, что в сравнивавшихся группах имело место их достоверное сни-

Таблица 2

Ретроспективная оценка динамики показателей, характеризующих активность продукции ИРИ (при проведении ГТТ) и у пациенток групп А и Б

Показатели	Период определения	Группа А (n=20)	Группа Б (n=39)
ИРИ натощак, мкЕД/мл	до лечения	13,6±1,6	14,7±1,4
	после лечения	9,5±1,2*	10,8±1,5*
% снижения среднего значения ИРИ натощак к концу лечения		-30,1±2,4%	-26,5±2,6%
ИРИ через 2 часа после сахарной нагрузки мкЕД/мл	до лечения	46,3±4,4	49,2±3,9
	после лечения	26,5±5,1*	38,6±4,8*
% снижения среднего значения ИРИ через 2 часа после сахарной нагрузки к концу лечения		-42,8±5,8%**	-21,5±5,2%
* — p<0,05 от значения до начала лечения. ** — p<0,05 от значения в группе Б.			

Таблица 3

Ретроспективная оценка динамики значений индекса НОМА-IR и ИМТ у пациенток групп А и Б

Показатели	Период определения	Группа А (n=20)		Группа Б (n=39)	
		отсутствие ожирения (n=17)	наличие ожирения (n=3)	отсутствие ожирения (n=34)	наличие ожирения (n=5)
Среднее значение индекса НОМА	до лечения	2,8±0,3	3,3±0,2	3,2±0,4	3,5±0,2
	после лечения	1,5±0,3*	1,9±0,2*	2,4±0,3*	2,7±0,2*
	% снижения от исходного среднего значения к концу лечения	-46,4±3,5**	-42,4±3,2**	-25,0±2,5	-22,9±2,2
Среднее значение ИМТ	до лечения, кг/м ²	23,9±1,7	32,5±0,5	23,4±2,3	33,6±1,3
	после лечения, кг/м ²	22,7±1,4	31,5±0,5	23,0±2,5	32,1±1,1
	% снижения от исходного среднего значения к концу лечения	-5,0±2,1	-3,1±2,5	-1,7±1,5	-4,7±2,8
* — p<0,05 от значения до лечения в этой же группе. ** — p<0,05 от значения в группе Б.					

жение в сравнении с исходным уровнем (табл. 3). Так, в группе А средние значения индекса НОМА у пациенток с отсутствием и наличием ожирения до назначения метформина снизились соответственно на -46,4±3,5% и на -42,4±3,2%, в группе Б — соответственно на -25±2,5% и на -22,9±2,9%. Из полученных результатов можно видеть, что у лиц групп А и Б к концу подготовительной терапии метформином отмечалось достоверное снижение средних значений индекса НОМА, однако оно было примерно вдвое большим в группе А как у лиц с отсутствием, так и с наличием ожирения (т. е. с ИМТ<или≥30) перед началом применения метформина. Из этого наблюдения следует, что вероятность последующего восстановления чувствительности к клофифену после проведенного курса метформинотерапии ассоциируется с более выраженным снижением значений показателя НОМА, составлявшим в группе А примерно 40–50% от исходного уровня.

При анализе динамики ИМТ под влиянием принимаемого метформина отмеченные изменения этого показателя носили недостоверный характер как в группе А, так и в группе Б, причем это имело место как в подгруппах с наличием, так и с отсутствием ожирения перед началом метформинотерапии (табл. 3). Обращает внимание тот факт, что % снижения ИМТ от исходного (принимаемого за 100%) уровня к концу 3-месячного приема метформина в сравнивавшихся группах оказался сходным:

- среди пациенток с отсутствием ожирения до начала приема метформина: -5,0±2,1% в группе А против -1,7±1,5% в группе Б (p>0,05);
- среди пациенток с ожирением до начала приема метформина: -3,1±2,5% в группе А против -4,7±2,8% в группе Б (p>0,05).

Таким образом, приведенные в таблице 3 результаты показывают, что сопоставлявшиеся величины % разницы средних значений ИМТ в группах А и Б, разделенных на подгруппы с учетом фак-

Таблица 4

Ретроспективная оценка динамики ФСГ, ЛГ и Е2 у пациенток групп А и Б

Показатели	Период определения	Группа А (n=20)	Группа Б (n=39)
Уровень ЛГ, МЕ/л	до лечения	11,6±4,3	15,7±4,1
	после лечения	9,3±3,9	13,8±3,6
изменение в % от исходного уровня ЛГ в результате лечения		-19,8±5,9%	-12,1%±4,2%
Уровень ФСГ, МЕ/л	до лечения	6,1±1,3	5,6±1,5
	после лечения	7,2±1,2	6,2±1,3
изменение в % от исходного уровня ФСГ в результате лечения		+18,0±5,3%	+10,7±4,8%
Уровень эстрадиола, пмоль/л	до лечения	224±47	231±58
	после лечения	273±53	258±65
изменение в % от исходного уровня эстрадиола в результате лечения		+21,9±5,4%	+11,6±6,8%
* — p<0,05 от значения до начала лечения.			
** — p<0,05 от значения в группе Б.			

Таблица 5

Ретроспективная оценка динамики соотношения ЛГ/ФСГ и показателей общего тестостерона, ГСПГ и САИ у пациенток групп А и Б

Показатели	Период определения	Группа А (n=20)	Группа Б (n=39)
Соотношение ЛГ/ФСГ	до лечения	1,9±0,3	2,8±0,3
	после лечения	1,3±0,4	2,2±0,5
изменение в % от исходного уровня ЛГ/ФСГ в результате лечения		-31,5±3,4%*	-21,4±4,2%
Уровень тестостерона, нмоль/л	до лечения	2,1±0,3	2,4±0,5
	после лечения	1,6±0,4	2,1±0,4
изменение в % от исходного уровня тестостерона в результате лечения		-23,8±3,2%*	-12,5±3,9%
Уровень ГСПГ, нмоль/л	до лечения	21,4±4,9	20,9±3,3
	после лечения	27,4±3,3	24,7±4,6
изменение в % от исходного уровня ССГ в результате лечения		+28,0±3,7%*	+18,2±4,9%
ИСА	до лечения	9,8±2,5	11,5±2,7
	после лечения	5,8±2,4	8,5±2,5
изменение в % от исходного уровня ИСА в результате лечения		-40,8±4,9%*	-26,1±5,7%
* — p<0,05 от значения в группе Б.			

тора наличия/отсутствия ожирения перед началом метформинотерапии, не имели статистически значимых различий, в отличие от величин % разницы средних значений индекса НОМА-IR, которые в группе А были более выраженными, чем в группе Б, причем как среди входивших в состав этих групп женщин с наличием, так и с отсутствием ожирения.

При ретроспективной оценке влияния подготовительной метформинотерапии на уровни ЛГ, ФСГ и эстрадиола (табл. 4) не было отмечено достоверных различий между величинами % изменений средних уровней этих гормонов в сравнивавшихся группах. Так, использование метформина сопровождалось в группах А и Б:

- снижением ЛГ соответственно на 9,8±5,9% и 12,1±4,2%;
- увеличением ФСГ соответственно на 18,0±5,3% и 10,7±4,8%;

- увеличением Е2 соответственно на 21,9±5,4% и 11,6±6,8%.

Динамика других определявшихся в нашей работе гормональных показателей характеризовалась наличием достоверных (p<0,05) отклонений от их исходных значений, принимаемых за 100%, причем эти изменения были более заметными в группе А (табл. 5). Так, 3-месячное использование метформина обеспечило в группе А более выраженное:

- снижение соотношения ЛГ/ФСГ (-31,5±3,4% против -21,4±4,2% в группе Б);
- снижение общего тестостерона (-23,8±3,3% против -12,5±3,9% в группе Б);
- увеличение ГСПГ (+28,0±3,7% против +18,2±4,9% в группе Б);
- снижение ИСА (-40,8±4,9% против -26,1±5,7% в группе Б).

Из этих результатов следует, что при применении метформина восстановлению чувствительно-

сти к кломифену в группе А способствовало достаточно существенное снижение уровня общего тестостерона (примерно на 30%) в сочетании с возрастанием ГСПГ (примерно на 20%), что в совокупности обуславливало заметное снижение свободной фракции тестостерона, косвенно отражавшееся уменьшением показателя ИСА (примерно на 40%). Если же такие изменения оказывались относительно небольшими (в 1,5–2 раза меньшими, чем в группе А), то это ассоциировалось с сохранением кломифенрезистентности, что собственно и имело место у пациенток группы Б. К этому необходимо добавить, что сохранение кломифенрезистентности после лечения метформином у пациенток группы Б ассоциировалось и с менее выраженным уменьшением соотношения ЛГ/ФСГ, которое примерно в полтора раза уступало величине снижения соотношения ЛГ/ФСГ в % от исходного уровня в группе А.

Обсуждение полученных результатов

Полученные результаты позволяют заключить, что 3-месячная метформинотерапия может обеспечивать восстановление чувствительности к кломифену примерно у 1/3 кломифенрезистентных пациенток с гипоталамо-гипофизарной дисфункцией. Эти наблюдения подтверждают сообщения других специалистов [10, 11, 2], так же указывающих на способность метформина обеспечивать преодоление кломифенрезистентности при эндокринном бесплодии, не связанном с гипоталамо-гипофизарной или яичниковой недостаточностью. Однако при выполнении своих исследований мы убедились, что метформинотерапия обеспечивает адекватный ответ на повторное использование КЦ лишь в тех случаях, если под ее влиянием отмечается существенное ослабление проявлений инсулинорезистентности, оцениваемой по динамике показателей ИРИ2ч и индекса НОМА. Об этом свидетельствует тот факт, что к моменту завершения лечения метформином величина процентного снижения указанных показателей углеводного обмена от их исходного уровня среди пациенток с восстановленной чувствительностью к КЦ (группа А) была примерно вдвое больше, чем среди женщин с сохранявшейся кломифенрезистентностью (группа Б).

Заслуживает внимания, что в процессе проводимой метформинотерапии величина % снижения индекса НОМА-IR от его исходного уровня, принимаемого за 100%, фактически не зависела ни от фактора наличия/отсутствия ожирения перед назначением метформина, ни от выраженности % снижения ИМТ, которое к тому же носило недостоверный характер (табл. 3). Последнее заставляет дополнительно констатировать несо-

стоятельность метформина как средства, способствующего редукции ИМТ как у лиц с ожирением (с ИМТ ≥ 30), так и с его отсутствием (с ИМТ < 30), что подтверждает наблюдения ряда отечественных и зарубежных исследователей [10, 2, 7].

Проводившиеся параллельно с оценкой углеводного обмена гормональные исследования показали, что в нашем исследовании вероятность преодоления кломифенрезистентности при лечении метформином ассоциировалась еще и с тем, насколько выраженными оказывались вызванные метформинотерапией позитивные изменения в балансе яичниковых андрогенов и в соотношении ЛГ/ФСГ. Ассоциируемые с метформинотерапией изменения определявшихся гормональных показателей достаточно заметно варьировали у разных больных, однако было очевидным, что благоприятные предпосылки к восстановлению чувствительности к кломифену создавались в тех случаях, когда под влиянием проводимой метформинотерапии достигалось существенное снижение (примерно в 1,5 раза) значений общего тестостерона, ИСА и соотношения ЛГ/ФСГ в сочетании с повышением (в 1,5 раза) уровня ГСПГ.

Заслуживает внимания, что ретроспективный анализ полученных результатов не выявил различий между группами А и Б ни по одному из оценивавшихся показателей углеводного обмена и определявшихся гормонов на этапе перед началом проведения подготовительной метформинотерапии. Это означает, что ни один из лабораторных тестов, использованных в настоящей работе, не позволяет исходно прогнозировать вероятность реализации корригирующего эффекта метформина, восстанавливающего чувствительность к КЦ. В такой ситуации представляется вполне оправданным рекомендовать подготовительную метформинотерапию в качестве «пробного» лечения, назначаемого всем кломифенрезистентным пациенткам без признаков гипофизарной или яичниковой недостаточности, перед повторным использованием КЦ.

Выводы.

1. Подготовительная 3-месячная терапия метформином у кломифенрезистентных пациенток с ановуляторным бесплодием при гипоталамо-гипофизарной дисфункции сопровождается восстановлением чувствительности к кломифену у 33,9% пациенток.
2. Корригирующий эффект метформина, восстанавливающий чувствительность к кломифену, реализуется у тех пациенток, у которых под влиянием проводимой метформинотерапии наблюдается существенное ослабление проявлений инсулинорезистентности, оцениваемой по динамике показателей ИРИ2ч и индекса

НОМА, которые сочетаются с параллельным выраженным снижением значений общего тестостерона, ИСА и соотношения ЛГ/ФСГ в сочетании с повышением уровня ГСПГ.

- Используемая 3-месячная метформинотерапия не оказывает существенного (подтверждаемого статистически) редуцирующего влияния на показатель ИМТ как при наличии, так и при отсутствии ожирения перед началом приема метформина.

Литература

- Гззян А. М. Роль аутоиммунного оофарита в развитии гипергонадотропной и нормогонадотропной недостаточности яичников: автореф. дис.... канд. мед. наук. — СПб., 1995.
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Синдром поликистозных яичников: руководство для врачей. — М.: МИА, 2007. — 368 с.
- Кулаков В. И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 616 с.
- Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов / Долгов В. В. [и др.] // Метаболический синдром, сахарный диабет. — М.: Триада, 2006. — 128 с.
- Мишинева Н. Г. Влияние коррекции инсулинорезистентности на эффективность лечения бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников: дис. канд. ... мед. наук. — М., 2002. — 103 с.
- Назаренко Т. А. Стимуляция функции яичников. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 272 с.
- Принципы терапии эндокринных и метаболических нарушений у больных репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / Кирмасова А. В. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — №6. — С. 63–67.
- Смагина Е. В. Роль аутоиммунных процессов в патогенезе нормогонадотропной недостаточности яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1996. — 21 с.
- Чернуха Г. Е., Купрашвили М. И., Шевцова В. Л. Сравнительная эффективность сибутрамина и метформина при лечении больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и ожирением // Проблемы репродукции. — 2006. — № 3. — С. 25–30.
- Lord J. M., Flight I. H., Norman R. J. Metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis // BMJ. — 2003. — Vol. 327. — P. 951.
- Malkawi H. Y., Qublan H. S., Hamaideh A. H. Medical versus surgical treatment for clomiphene citrate-resistant women with PCOS // Amer. J. Obstet/ Gynecol. — 2003. — Vol. 23, № 3. — P. 289–293.

Статья представлена В. В. Потиним,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

THE CHARACTERISTIC OF METFORMIN'S EFFECTS
ON A CARBOHYDRATE EXCHANGE AND BALANCE
OF HORMONES-REGULATORS OF REPRODUCTIVE SYSTEM
AT CARRYING OUT OF THE PREPARATIVE TREATMENT
USED FOR OVERCOMING OF A CLOMIPHENE RESISTANCE

Galaktionova A. M., Krasnopol'skaya Ks. V.

■ **Summary:** Presented is the analysis of the indicators characterizing changes in a carbohydrate exchange and balance of hormones-regulators of reproductive system under the influence of metformin therapy at clomiphene resistant women patients with anovulatory infertility against gipotalamohypophysial dysfunction. The expediency of preparative metformin treatment for sensitivity restoration to clomiphene at all patients with preliminary confirmed resistance to this medication is proved.

■ **Key words:** metformin; clomiphene resistance.

■ Адреса авторов для переписки

Галактионова Александра Михайловна — старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии.

ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минсоцразвития России, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС. 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28.

E-mail: alexandra_galaktionova@pochta.ru.

Краснопольская Ксения Владиславовна — руководитель отделения репродуктологии МОНИИАГ, доктор медицинских наук.

Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии. Москва, 101000, ул. Покровка, 22а.

E-mail: alexandra_galaktionova@pochta.ru.

Galaktionova Alexandra Mikhailovna — senior laboratory assistant professor of obstetrics and gynecology.

Smolensk State Medical Academy.

214019, Smolensk, ul. Krupskaya, 28.

E-mail: alexandra_galaktionova@pochta.ru.

Krasnopol'skaya Xenia Vladislavovna — Head of Department of Reproduction, MD.

Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow. 101000, st. Pokrovka, 22a.

E-mail: alexandra_galaktionova@pochta.ru.