

Использование микронизированного натурального прогестерона в терапии нарушений менструального цикла у девушек с сахарным диабетом 1 типа в сочетании с гипертриглицеридемией

О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
(директор – член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко)

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, овариально-менструальная дисфункция, гипертриглицеридемия, микронизированный натуральный прогестерон.

Общезвестно, что сахарный диабет (СД) оказывает негативное влияние на репродуктивную систему женщины, благодаря различным патогенетическим механизмам [8]. СД, развившийся в детском возрасте и в период становления пубертата, нередко является причиной овариально-менструальной дисфункции, проявляющейся в виде нарушений менструального цикла (первичная, вторичная аменорея, олиго- и/или опсоменорея, дисфункциональные маточные кровотечения) [3].

Основываясь на исторических данных в «доинсулиновом периоде» у девушек с СД 1 менструальная функция отсутствовала в 90–100% случаев, а на долю нормогонадотропного гипогонадизма и первичного бесплодия приходилось до 90% наблюдений [10]. Однако и на современном этапе частота нарушений менструального цикла (МЦ), бесплодия, патологии беременности и родов остается достаточно высокой, делая данную проблему еще более актуальной [13]. Современные достижения в области диагностики, лечения и профилактики СД позволили максимально отдалить сроки появления и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений основного заболевания, благодаря чему длительность репродуктивного периода у данной категории больных увеличилась. Однако отсутствие достаточной компенсации СД 1 в период становления менструальной функции негативно влияет на формирование «овариально-менструального каскада» и в будущем ухудшает качество репродуктивного здоровья девушек и женщин с нарушениями углеводного обмена.

Среди нарушений МЦ у больных СД 1 преобладают олиго- и/или опсоменорея, а также аменорея. Эти формы патологии встречаются в 3 раза чаще в сравнении с пациентками без СД [13]. При этом у 77% больных диагностируются с помощью ультразвукового мониторинга фолликулов мультифолликулярные яичники, которые в 50% случаев (наравне с другими верификационными признаками) служат основой в постановке диагноза синдрома поликистоза яичников, патогенетически сцепленного с генами инсулинорезистентности [7]. Лишь 11% женщин с СД 1 не имеют какой-либо гинекологической патологии [6].

На сегодняшний день на фармакологическом рынке появилось достаточное количество препаратов, использующихся в коррекции нарушений МЦ у данной категории больных и обладающих нейтральным действием на показатели углеводного и липидного обменов, систему гемокоагуляции и фибринолиза. Гипертриглицеридемия, часто сопровождающая нарушения углеводного обмена (встречается в 80% случаев), является противопоказанием для использования как эстрогенных, так и гестагенных перорально вводимых препаратов. В связи

с этим более обоснованным является парентеральный путь введения половых стероидов.

Цель исследования: сравнительный анализ эффективности гестагенов с пероральным и парентеральным (интравагинальным) путем введения (дидрогестерон с пероральным путем введения, микронизированный натуральный прогестерон с парентеральным путем введения) в коррекции нарушений МЦ у девушек с СД 1 и гипертриглицеридемией.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены: 70 девушек с СД 1 в состоянии компенсации и субкомпенсации основного заболевания.

Пациентки были распределены на 3 группы. 1-ю группу составили 34 девушки с СД 1 в возрасте от 14 до 16 лет (средний возраст – $15,9 \pm 0,7$ лет). Средний уровень HbA1c составил $7,1 \pm 1,8\%$. Уровень триглицеридов в этой группе больных был в пределах нормальных значений.

У 18 (53%) из них имелись нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, у 2 (6%) — вторичная аменорея, у 14 (41%) — регулярный МЦ, но с выраженной недостаточностью лютеиновой фазы. Коррекцию нарушений менструальной функции проводили препаратом дюфастон (дидрогестерон 10 мг, «Солвей Фарма»). Препарат назначали перорально с 16-го по 25-й день МЦ по 1 таблетке 2 раза в сутки после еды при сохраненном ритме менструаций либо по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 10 дней начиная с 45-го дня «цикла».

2-ю группу составили 36 девушек в возрасте $14,1 \pm 0,5$ лет с СД 1 в сочетании с гипертриглицеридемией. Средний уровень HbA1c составил $7,0 \pm 0,9\%$. У 16 (44,5%) из них выявлялась олигоменорея, у 4 (11%) — вторичная аменорея, у 16 (44,5%) — сохраненный ритм менструаций с выраженной недостаточностью лютеиновой фазы цикла. При регулярном ритме менструаций коррекцию нарушений МЦ проводили препаратом «Утрожестан» лаборатория Безен Интернасьональ (Франция) – микронизированный натуральный прогестерон по 100 мг в капсулах, с парентеральным (интравагинальным) путем введения. У больных с нерегулярными менструациями препарат назначали по 1 капсуле 2 раза в сутки интравагинально в течение 12 дней, начиная с 45-го дня «цикла».

На момент обследования все девочки, вошедшие в 1-ю и 2-ю группы, получали интенсифицированную инсулинотерапию (среднесуточная доза препаратов инсулина короткого и пролонгированного действия составила $1,2 \pm 0,6$ ЕД/кг массы тела). Группу сравнения составили 24 пациентки, у которых при обследовании была выявлена декомпенсация СД (средний показатель HbA1c составил $9,2 \pm 1,8\%$). Учитывая выраженную декомпенсацию основного заболевания у данной группы больных, лечебное воздействие было ограничено выбором

адекватных доз препарата инсулина. Дозы инсулина продленного действия увеличивали на 2–8 ЕД/сут, а короткого действия — от 2 до 6 ЕД/сут.

Сравнительный анализ результатов проводимой терапии сделан через 3 и 6 мес. после начала лечения. Основными показателями для оценки эффективности терапии служили уровень HbA1C (в%), ИМТ (в кг/м²), уровни эстрадиола (на 5–7 д.м.ц.) и прогестерона (на 21–23 д.м.ц. или при задержке менструации более 40 д.м.ц.) в сыворотке крови, результаты УЗИ-мониторирования роста и созревания фолликулов, толщины и качественной характеристики М-эхо. Уровень HbA1C % определяли с помощью жидкостной хроматографии под давлением (нормальный уровень – 4,5–6,2%). Содержание триглицеридов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (нормальный уровень – 0,565–1,695 ммоль/л).

Кроме того, учитывали клиническую эффективность проводимого лечения по динамике уровня гликемии натощак в течение суток и уровней гликированного гемоглобина 1 раз в 3 месяца в соответствии с критериями ВОЗ (2002 г.)

Результаты и их обсуждение

При обследовании задержка физического развития (по Таннеру), обусловленная дефицитом массы тела при соответствующем возрасту росте, была выявлена у 16 (67%) девочек. Половое созревание (ПС) было расценено как нормальное у 14 (58%) девочек; как запоздалое у 5 (21%) пациенток. У 3 (12,5%) девочек в возрасте 13–14 лет имелось выраженное недоразвитие молочных желез, у 2 (8%) больных в возрасте 15 лет менархе наступило в год обследования. В данной группе у 11 (46%) больных были диагностированы нарушения МЦ в виде олигоменореи, у 1 выявлена выраженная недостаточность лютеиновой фазы МЦ на фоне сохраненного ритма менструаций. Базальный уровень эстрадиола в сыворотке крови, определяемый на 5–7-й день МЦ, у 11 (46%) больных данной группы составил 131,78±47,4 пмоль/л. Что касается базального уровня прогестерона, то он не превысил значений, характерных для девочек 12-летнего возраста (0,6±0,4 нмоль/л).

Возраст больных, получавших лечение препаратами прогестерона, варьировал от 13 до 18 лет (в среднем 14,9±0,6 года).

У 40 девочек физическое развитие соответствовало возрастной норме. Задержка физического развития выявлена у 20 больных, опережение показателей физического развития за счет избыточной массы тела — у 10 девочек. Средний ИМТ составил 21,3±1,2 кг/м².

Половое созревание (ПС) соответствовало возрасту у 50 (71%) больных, задержка ПС выявлена в 20 (29%) случаях.

Нарушения МЦ по типу олигоменореи диагностированы у 40 (57%) девочек, однако на момент обследования у 30 (43%) из них в течение последних 12 мес. отмечался регулярный МЦ.

При анализе содержания гормонов в сыворотке крови выявлены значительные вариации индивидуальных значений концентрации эстрадиола (от 168 до 387 пмоль/л) и прогестерона (от 0,4 до 2,2 нмоль/л). Гипоэстрогении в «исходном цикле» в начале обследования не выявлено ни у одной пациентки. Однако у 26 (37%) девочек в возрасте 13 лет было обнаружено более высокое, чем у здоровых сверстниц, содержание уровня эстрадиола (224,0±36,2 пмоль/л). Величина базальной концентрации прогестерона у 40 (57%) девочек существенно не отличалась от возрастных нормативов, у 30 (43%) пациенток она колебалась от 0,4 до 0,8 нмоль/л, что свидетельствовало об исходной гипопрогестеронемии.

В 3-й группе больных, получавших только инсулинотерапию для коррекции нарушений МЦ, суточная доза инсулина короткого действия через 3 мес лечения в среднем была

повышена на 4–6 ЕД, а доза инсулина продленного действия постепенно возрастала, составив через 3 мес лечения 22,0±2,0 ЕД/сут, а через 6 мес – 24,0±1,5 ЕД/сут. На фоне проводимой терапии отмечались заметное улучшение общего самочувствия больных, а также положительная динамика ИМТ. Средний уровень гликированного гемоглобина через 6 мес составил 7,8±0,7%.

При оценке динамики менструальной функции на фоне подбора адекватной инсулинотерапии для достижения компенсации СД 1 к концу 3-го месяца у 10 (42%) девушек с олигоменореей отмечено восстановление регулярного МЦ. К концу 6-го месяца терапии у 21 (87,5%) девушки произошло восстановление самостоятельного ритма менструаций.

Нарушение МЦ по типу олигоменореи сохранялось лишь у 2 девушек, при этом содержание эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови к 6-му месяцу терапии достигло нормальных значений.

У остальных пациенток на фоне достижения компенсации СД 1 наблюдалось достоверное увеличение содержания эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови. Так, средний уровень эстрадиола через 6 мес после начала терапии увеличился на 53,7% ($p<0,05$), а концентрация прогестерона за тот же период составила 1,4±0,4 нмоль/л ($p<0,05$), что было на 69,2% выше исходных показателей.

В 1-й группе девочек, получающих перорально дидрогестерон («Дюфастон») по 10 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, было отмечено повышение уровня глюкозы натощак и в меньшей степени – постпрандиального ее уровня. Это явилось основанием для увеличения суммарной дозы инсулина короткого и продленного действия. Спустя 6 мес лечения препаратом «Дюфастон» повышения уровня ИМТ и гликированного гемоглобина не отмечено (средний уровень гликированного гемоглобина составил 7,2±1,2%).

На фоне приема дидрогестерон у всех 34 девочек отмечалась регулярная менструальноподобная реакция. У 14 (41%) больных через 3 мес по данным УЗИ-мониторирования фолликулов восстановился регулярный овуляторный МЦ. Спустя 6 мес после начала лечения у 30 (88%) девочек наблюдалось восстановление овуляции.

У больных, получавших лечение препаратом натурального микронизированного прогестерона «Утрожестан» (парентеральный режим введения) течение СД оказалось более стабильным. Уровни гликемии в течение суток, а также гликированного гемоглобина практически не изменились (средний уровень HbA1c составил 6,9±0,7%).

Анализ данных УЗИ-мониторирования фолликулов у 22 (61%) больных к концу 3-го месяца лечения свидетельствовал о наличии овуляторного МЦ. Спустя 6 мес после начала терапии овуляторный менструальный цикл был отмечен у 30 (83%) девушек, у 4 (11%) больных менструальный цикл носил монофазный характер.

У 24 (67%) обследованных уровень эстрадиола в крови соответствовал показателям у здоровых сверстниц и лишь у 5 (14%) его содержание оказалось ниже минимальных нормативных значений. Прием «Утрожестана» сопровождался достоверным повышением уровня в крови как эстрадиола, так и прогестерона до значений, соответствующих возрастной норме.

Сравнительный анализ уровня триглицеридов в сыворотке крови во всех обследуемых группах в динамике представлен на рис.

В 1-й группе девушек уровень триглицеридов исходно составил 0,783±0,087 ммоль/л; через 3 мес 0,791±0,095 ммоль/л; через 6 мес – 0,985±0,048 ммоль/л, что означало достоверное увеличение данного показателя на 16% по сравнению с исходными значениями ($p\leq 0,05$), однако оно не выходило за рамки нормативных значений.

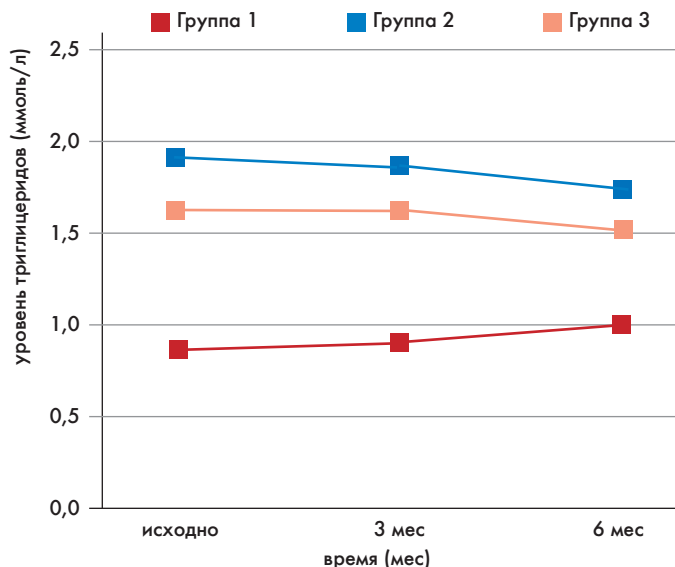


Рис. Сравнительный анализ уровня триглицеридов в сыворотке крови

Во 2-й группе девушек, получавших интравагинально натуральный микронизированный прогестерон, уровень триглицеридов исходно составил $1,883 \pm 0,037$ ммоль/л; через 3 мес – $1,791 \pm 0,089$ ммоль/л; через 6 мес – $1,693 \pm 0,036$ ммоль/л, что свидетельствует о достоверном снижении данного показателя на 10% по сравнению с исходными значениями ($p \leq 0,05$) и соответствует верхней границе нормативных значений для изучаемого показателя.

В 3-й группе девушек (без терапии прогестагенами и находящихся в состоянии декомпенсации основного заболевания, $n=24$) уровень триглицеридов исходно составлял $1,576 \pm 0,048$ ммоль/л; через 3 мес – $1,631 \pm 0,027$ ммоль/л; через 6 мес – $1,476 \pm 0,042$ ммоль/л. При этом, несмотря на улучшение показателей углеводного обмена и достижения больными к 6-му месяцу терапии уровня субкомпенсации основного заболевания ($HbA1c=7,1 \pm 0,6\%$), статистически значимой разницы в динамике уровня триглицеридов сыворотки крови не отмечено.

Обсуждение

Как было отмечено ранее, около трети женщин больных СД 1 имеют те или иные нарушения менструальной функции на фоне умеренного или выраженного дефицита эстрогенов [1]. Мнения клиницистов относительно эффективности лекарственной терапии с целью коррекции задержки полового созревания, нарушений МЦ крайне разноречивы. Первым, неперенным условием инсулинотерапии является достижение компенсации основного заболевания [19]. Второе условие заключается в подборе оптимальной схемы лечения с учетом особенностей течения, тяжести и выраженности осложнений основного заболевания. Компенсация СД 1 у девушек может быть достигнута только с учетом тех особенностей, которые присущи им в периоде полового созревания (ПС). Вследствие того, что у девочек с СД чувствительность организма к инсулину несколько ниже, чем у мальчиков, в препубертатном периоде им требуются более высокие дозы препаратов инсулина [14]. После окончания периода ПС потребность их организма в инсулине повышается. Это прежде всего необходимо для компенсации углеводного обмена в связи с повышением уровня контринсулярного гормона роста. В начале полового созревания суточная потребность в инсулине обычно составляет 0,7 ЕД/кг массы тела с максимальной потребностью в нем

после ночного сна, так как именно во время сна секреция основных гормонов пубертатного периода (СТГ, ФСТГ) максимальна [12]. В период ПС суточная потребность в инсулине у девушек в среднем составляет около 2 ЕД/кг массы тела. Когда девушка приближается к стадии 4 ПС (по Таннеру), когда наблюдается почти полное ПС, но менструации отсутствуют, потребность организма в инсулине возвращается к уровню 0,6 ЕД/кг массы тела. Так как в возрасте 12–14 лет у девочек полностью завершается скачок роста, а содержание основного контринсулярного гормона (СТГ) в сыворотке крови снижается, то это приводит к повышению чувствительности мышечной ткани к инсулину и снижению потребности в этом гормоне в целом. Однако у девушек и женщин с сохраненной функцией яичников потребность в инсулине возрастает (до 0,7 ЕД/кг) в лютеиновую фазу МЦ [12, 18]. Следует учитывать, что колебания потребности организма в инсулине, наблюдающиеся в различные фазы МЦ, в большей степени обусловлены механизмами, отличными от изменения чувствительности к инсулину [15]. Данный феномен ряд авторов объясняют контринсулярным действием прогестерона и рекомендуют в связи с этим проводить коррекцию доз инсулина в целях достижения стабильной компенсации диабета [12]. Более чем у 40% женщин отмечено повышение содержания глюкозы в крови и моче во вторую фазу менструального цикла, у 28%, напротив, наблюдается гипогликемия [9]. Женщины, страдающие предменструальным синдромом, чаще склонны к гипергликемиям и у большинства из них в предменструальном периоде отмечается снижение метаболизма глюкозы и повышение концентрации эстрадиола [9, 18]. Кроме того, повышение уровня глюкозы в крови отчасти может быть обусловлено изменением пищевого поведения, проявляющегося повышением тяги к сладкой и обильной пище. Данное состояние можно оценить как компенсаторную реакцию организма, направленную на повышение уровня серотонина и триптофана в головном мозге [9]. В норме у здоровых женщин в этот период происходит повышение синтеза инсулина, а больные СД в предменструальном периоде обязательно должны проводить адекватную коррекцию доз инсулина [9, 18]. Таким образом, коррекция доз инсулина — задача не простая, особенно если речь идет о периоде активного роста организма и ПС, т. е. времени, когда происходит формирование основных регуляторных механизмов репродуктивной системы. Учитывая обратимость процессов нарушений репродуктивной функции у большинства женщин с СД, таким больным по мере компенсации метаболических нарушений необходимо поддержание строгого контроля гликемией в течение не менее 6 мес. Адекватная инсулинотерапия является важнейшим компонентом в коррекции функции яичников при СД 1. В то же время девушки пубертатного возраста, получающие 4 и более инъекций инсулина, имеют ИМТ гораздо выше, чем девушки, получающие 2 инъекции. Помимо этого, среди первых чаще встречается обычная масса тела, которая отрицательно влияет на течение диабета и на процесс полового созревания [11, 16].

В большинстве случаев у женщин, больных СД 1 с нарушениями менструального цикла, коррекции только углеводного обмена недостаточно. Целесообразно применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [12]. Однако у девушек-подростков достаточно сложно правильно решить вопрос о применении гормональной терапии, учитывая тормозящее влияние синтетических эстрогенов, являющихся составной частью пероральных контрацептивов, на гипоталамо-гипофизарную систему. Учитывая то обстоятельство, что достаточно частым осложнением СД 1 у девушек является задержка ПС, сопровождающаяся нарушениями МЦ в виде первичной и вторичной аменореи на фоне резкой эстрогенной недостаточности, необходимость применения эстрогенов очевидна [2, 5, 17].

Влияние эстрогенов на углеводный обмен является транзитным и зависит от длительности, способа введения и дозы препарата. При этом гестагены могут существенно ухудшать углеводный обмен. Необходимо помнить, что по данным зарубежных исследований в зернистых клетках яичников, взятых у женщин с диабетом, уровень синтеза прогестерона при стимуляции инсулином даже при условии хорошего контроля гликемии снижен, делая использование препаратов натурального микронизированного прогестерона еще более актуальным. Полученные нами результаты свидетельствуют о достаточной высокой эффективности как таблетированных, так и парентерально вводимых (интравагинально) гестагенов в коррекции нарушений МЦ у девушек с СД 1. Однако преимуществом парентерально вводимого препарата «Утрожестан» является отсутствие его влияния на печень и желудочно-кишечный тракт, делая его препаратом выбора у девушек с СД 1 и гипертриглицеридемией. Препарат не влияет на углеводный обмен и не увеличивает массу тела больных.

Выводы

1. У девушек в возрасте до 16 лет, находящихся в фазе декомпенсации СД 1 и имеющих выраженную гипострогению при выборе метода коррекции нарушений МЦ, в первую очередь необходимо достичь компенсации основного заболевания, корректируя дозу инсулина, что позволяет нормализовать нарушения МЦ без использования гормональной терапии у 91,6% пациенток.

2. Сравнительная оценка результатов гормонального лечения в коррекции нарушений МЦ у девушек с СД 1 свидетельствует о высокой эффективности применения гестагенов с пероральным и парентеральным путем введения.

3. Препаратом выбора для коррекции нарушений МЦ у девушек с СД 1 в сочетании с гипертриглицеридемией является микронизированный натуральный прогестерон с парентеральным путем введения («Утрожестан») в связи с отсутствием влияния на липидный спектр.

Литература

1. Каримова О. А. Функциональное состояние яичников при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. — 1983. — Т. 29, № 6. — С. 3-5.
2. Матвеева Л. С., Бердыклычева А. А., Стеколыщикова О. Д. Репродуктивная функция у женщин с ИЗСД // Проблемы эндокринологии. — 1994. — Т. 40, № 1. — С. 52-56.
3. Набухотный Т. К., Пахольчук Т. Н. Становление репродуктивной системы у детей, страдающих тяжелой формой сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. — 1991. — Т. 37, № 4. — С. 15-17.
4. Начинкина Ю. О. Гормональная функция яичников женщин, больных СД 1-го типа: Дис. канд. мед. наук. — СПб., 1994. — С. 58-79.
5. Поляк С. Ш., Осташевская М. И. Генеративная функция и диспансерное наблюдение девушек, страдающих аменореей и сахарным диабетом // Вопросы охраны материнства и детства — 1987. — Т. 32, № 5. — С. 57-59.
6. Стеколыщикова О. Д., Григорян О. Р. Структура гинекологических заболеваний у женщин, страдающих сахарным диабетом // Акушерство и гинекология — 1998. — № 3. — С. 41-45.
7. Adcock C. J., Perry L. A., Lindsell D. R. et al. Menstrual irregularities are more common in adolescents with type 1 diabetes: association with poor glycemic control and weight gain // Diabetes Med. — 1994. — Vol. 11, N 5. — P. 465-470.
8. Bitar M. S. The role of catecholamines in the etiology of infertility in diabetes mellitus // Life Sci. — 1997. — Vol. 61, N 1. — P. 65-73.
9. Cawood E. H. H., Bancroft J., Steel J. M. Perimenstrual symptoms in women with Diabetes Mellitus and relationship to diabetes control // Diabetes Medicine. — 1993. — Vol. 10. — P. 444-448.
10. Djursing H. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in insulin treated diabetic women with and without amenorrhea // Dan. Med. Bull. — 1987. — Vol. 34, N 3. — P. 139-147.
11. Holl R. W., Grabert M., Sorgo W. et al. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41, N 5. — P. 542-547.
12. Jovanovic-Peterson L. Hormone replacement therapy and diabetes // Clin. Diabet. — 1996. — Vol. 142. — P. 146-151.
13. Kjaer K., Hagen C., Sando S. H., Eshos O. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 1992. — Vol. 75, N 2. — P. 524-529.
14. Komulainen J., Akerblom H. K., Lounamaa R., Knip M. Prepubertal girls with insulin-dependent diabetes mellitus have higher exogenous insulin requirement than boys. Childhood Diabetes in Finland Study Group // Eur. J. Pediatr. — 1998. — Vol. 157, N 9. — P. 708-711.
15. Maberg E., Kallind M., Lins P. E., Adamson U. Day-to-day variation of insulin sensitivity in patients with type 1 diabetes: role of gender and menstrual cycle // Diabetes Med. — 1995. — Vol. 12, N 3. — P. 224-228.
16. Mortensen H. B. Practical aspects of managing diabetes in adolescents // Acta Paediatr. Scand. — 1998. — Suppl. 425. — P. 72-76.
17. Shering A. G. Hormone Replacement Therapy and the Menopause. — London, 1997. — P. 86-87.
18. Widom B., Diamond M. P., Simonson D. C. Alterations in glucose metabolism during menstrual cycle in women with IDDM // Diabetes Care. — 1992. — Vol. 15, N 2. — P. 213-220.
19. Yeshaya A., Orviero R., Dicker D. et al. Menstrual characteristics of women suffering from Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // Int. J. Fertil. — 1995. — Vol. 40, N 5. — P. 269-273.