

УДК 618.11:616-097

КОРРЕКЦИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ¹

© 2006 О.Б. Калинин²

У пациенток с синдромом поликистозных яичников проведено изучение клинико-гормонального статуса, метаболических показателей. Выявлено наличие изменения гормонального фона, показателей липидного спектра крови, нарушения толерантности к глюкозе. Проведена коррекция выявленной патологии. Отмечено наступление овуляции у 46% женщин, получавших монотерапию метформином, и у 76% при сочетанном использовании метформина и клостильбегита. Выявлено снижение частоты акушерских осложнений у пациенток при догестационной коррекции инсулинорезистентности.

Введение

Синдром поликистозных яичников остается одной из наиболее важных проблем гинекологической эндокринологии. Частота синдрома поликистозных яичников 11% в общей популяции [1]. Отличительными признаками заболевания являются менструальные расстройства, ассоциирующиеся с ановуляцией, и гиперандрогения с гирсутизмом [2, 3]. Клинические проявления синдрома поликистозных яичников следует трактовать как синдром, а не как болезнь. Синдром поликистозных яичников – это гетерогенная группа нарушений функции яичников с широкой клинической и биохимической вариабельностью, проявлениями гиперандрогении в сочетании с хронической ановуляцией вследствие нарушения механизма обратной связи в гипоталамо-гипофизарной системе [4]. До настоящего времени нет единой точки зрения на этиологию, патогенез и лечение этого заболевания [5-7].

Нарушение стероидогенеза в яичниках при синдроме поликистозных яичников – установленный факт. Это может быть связано с врожденным дефектом яичника, а также с влиянием внеяичниковых факторов, в частности, с гиперсекрецией лютеинизирующего гормона и инсулина. До последнего

¹ Представлена доктором биологических наук, профессором А.Н. Инюшкиным.

² Калинин Ольга Борисовна (maiorof@mail.ru), кафедра акушерства и гинекологии №1 СамГМУ, 443099, Россия, г.Самара, ул. Чапаевская 89.

десятилетия ведущей являлась “центральная” теория патогенеза, согласно которой основу синдрома поликистозных яичников составляют нарушения образования трансммиттеров в гипоталамической области, изменения цирхорального ритма выделения гонадотропин-рилизинг-гормона и, как следствие, количественные изменения секреции гонадотропных гормонов: лютеинизирующего и фолликулостимулирующего. Повышается синтез лютеинизирующего гормона и относительно снижается уровень фолликулостимулирующего [4]. Гиперстимуляция лютеинизирующим гормоном нарушает фолликулогенез в яичниках, формирования доминантного фолликула не происходит, вместо этого наблюдается процесс атрезии множества фолликулов, гиперплазия клеток тека-ткани, стромы яичника и увеличение синтеза андрогенов в них [6]. С начала 80-х годов прошлого столетия предложен новый подход в объяснении патогенеза синдрома поликистозных яичников с позиции инсулинорезистентности и, как следствия, гиперинсулинемии [8].

Под инсулинорезистентностью понимают снижение инсулинзависимой утилизации глюкозы периферическими тканями, прежде всего, скелетными мышцами. В ответ на это за счет гиперфункции Р-клеток поджелудочной железы развивается компенсаторная гиперинсулинемия. Проявлением данной патологии служит нарушение толерантности к глюкозе. При истощении резервов поджелудочной железы возникает гипергликемия и развивается инсулиннезависимый сахарный диабет. Инсулинорезистентность характерна для всех пациенток с синдромом поликистозных яичников независимо от массы тела. Как следствие анаболического эффекта андрогенов развивается ожирение. Согласно литературным данным, ожирение встречается у 35-60% больных с синдромом поликистозных яичников [1, 9], причем они чаще, чем худые пациентки, страдают ановуляцией и гирсутизмом. Уровень сывороточного тестостерона у женщин с ожирением и худых не отличается, а содержание половых стероидов связывающего глобулина значительно ниже у пациенток с ожирением. Манифестация гирсутизма у женщин с ожирением в какой-то мере может быть объяснена повышенным уровнем свободных андрогенов. Главным регулятором синтеза половых стероидов связывающего глобулина является инсулин. Взаимосвязь между гиперандрогенией и гиперинсулинемией в настоящее время доказана [6]. При снижении массы тела более чем на 5% уменьшается концентрация инсулина и увеличивается уровень половых стероидов связывающего глобулина, что способствует снижению уровня свободного тестостерона в сыворотке крови и андрогензависимых изменений кожи. Для больных с синдромом поликистозных яичников характерно абдоминальное или висцеральное ожирение, при котором соотношение объема талии к объему бедер (индекс ОТ/ОБ) превышает 0,8 [1,9]. Основным морфологическим субстратом синдрома поликистозных яичников является двустороннее увеличение яичников с наличием в них множественных кистозно-атрезирующихся фолликулов. Гиперинсулинемия характерна для 30-40% больных без ожирения и для 70-75% с ожирением, что указывает на неблагоприятное влияние избыточной массы тела на метаболические и гормональные параметры [8]. Лечебная тактика при синдроме поликистозных яичников в течение последних лет претерпела существенные изменения, однако окончательно еще не определилась. Следует признать, что на современном этапе развития науки успех лечения больных с синдромом поликис-

тозных яичников связан с восстановлением овуляции и фертильности, а не с излечением этого синдрома [10].

1. Объекты и методы исследования

Объектом нашего исследования послужили 96 женщин в возрасте 23–35 лет с синдромом поликистозных яичников и бесплодием. Всем пациенткам было проведено комплексное клинико-лабораторное исследование, включающее изучение анамнеза, объективное исследование с оценкой индекса массы тела и гирсутного числа, изучение гинекологического статуса при бимануальном и ультразвуковом исследовании. Определялись биохимические показатели крови, проводилось исследование гормонального статуса. Оценивалось состояние ЦНС при проведении рентгенографии черепа в 2 проекциях и турецкого седла, электроэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии гипофиза. Использовалась компьютерная томография надпочечников для оценки их состояния. Всем пациенткам была проведена оценка полового хроматина и кариотипа с целью исключения генетической патологии. Проводились консультации окулиста с осмотром полей зрения и глазного дна, эндокринолога, невропатолога.

При лабораторном исследовании сыворотки крови определяли содержание стероидных гормонов: фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, эстрадиола, тестостерона, прогестерона, пролактина, дегидроэпиандростерона сульфата, суточный ритм экскреции кортизола, тироксина, трийодтиронина, тиреотропного гормона. Кроме того, оценивался биохимический анализ крови, включая определение времени свертывания крови, длительности кровотечения, содержание общего холестерина и β -липопротеинов, уровень глюкозы натощак и после углеводной нагрузки. В качестве контроля оценивались результаты аналогичных исследований у 80 здоровых женщин в возрасте 23–35 лет.

Определение необходимого числа объектов наблюдений мы осуществляли с заданной вероятностью $P = 0,95$ и допустимой ошибкой, равной $0,05$. Предварительное исследование проводили на малом ($k = 2$) количестве объектов. При этом на каждом объекте выполнялось ($m = 4$) наблюдений. Оценка необходимого числа наблюдений в основном исследовании проводилась на основании дисперсионного анализа [11].

Измерения, проводимые на живых организмах, подчинены нормальному закону распределения случайных величин. Нормальное распределение (распределение Гауса) определяется двумя параметрами: средним арифметическим значением „ X ” и его средним квадратическим отклонением „ σ ” [11]. Поэтому для количественных характеристик в наших исследованиях вычислялись средние арифметические значения и среднее квадратическое отклонение среднего арифметического значения. Сопоставление значимости экспериментальных данных с конкретными величинами проводилось с использованием критерия Стьюдента. Для возможности использования критерия Стьюдента предварительно вычислялся критерий Фишера-Снедекора [11].

2. Результаты и их обсуждение

После проведенного комплексного клинико-лабораторного исследования нами были получены следующие результаты. У всех 96 женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) выявлено нарушение менструального цикла по типу олигоменореи с менархе. Возраст пациенток, индекс массы тела (ИМТ), гирсутное число, показатели гормонального фона: уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона, пролактина, дегидроэпиандростерона сульфата, уровни глюкозы натощак и после углеводной нагрузки, показатели липидного профиля крови: липопротеины высокой плотности, низкой плотности, холестерин, триглицериды и коэффициент атерогенности, объем яичников представлены в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика клинико-метаболических показателей пациенток с СПКЯ

Показатели	1 группа (n=96)	2 группа (n=80)
Возраст, лет	25,7±1,1	24,9±0,6
Вес, кг	70,6±4,0*	56,6±0,6
ИМТ	26,7±0,89*	20,5±0,3
Гирсутное число	13,1±1,3*	6,2±0,3
Тестостерон, мк/ед/л	3,9±0,15*	2,5±0,12
ЛГ, мк/ед/л	12,3±0,6	10,6±1,1
ФСГ, мк/ед/л	4,3±0,3*	7,1±0,5
ЛГ/ФСГ	2,9±0,2*	1,6±0,2
Пролактин, мМЕ/л	310±10,2	280±9,9
Дегидроэпиандростерона сульфат, нг/мл	7,1±0,4*	4,2±0,3
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	5,1±0,1	4,5±0,3
Уровень глюкозы ч/з 2 ч, после нагрузки, ммоль/л	8,0±0,2*	5,5±0,3
Холестерин, ммоль/л	5,9±0,2*	4,0±0,2
Триглицериды, ммоль/л	2,8±0,3*	1,9±0,2
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,2±0,1	1,7±0,1
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	4,5±0,1*	2,0±0,2
Коэффициент атерогенности	8,1±0,3*	3,5±0,25
Объем яичников, см ³	13,5±0,2*	4,5±0,1

Примечание: * — различия между показателями значимы при заданном уровне (p = 0,05)

При ультразвуковом исследовании выявлено, что гиперплазированная строма составляет 25% объема яичников, в яичниках более 10 атретичных фолликулов диаметром до 10 мм, расположенных по периферии под капсулой.

При обследовании патологии ЦНС, генетических аномалий, изменений в надпочечниках выявлено не было.

Нами была проведена догестационная подготовка пациенток с учетом выявленных метаболических нарушений, дислипидемии, изменения гормонального баланса, инсулинорезистентности. Терапия проводилась в течение 3-6 месяцев и включала назначение гормональных препаратов (Диана-35, дюфастон), статинов (ловастатин, симвастатин), бигуанидов (метформин, сиофор).

Нами выявлено, что у 28 пациенток уже через 3 месяца при проведении терапии отмечалась нормализация показателей гормонального статуса, липидного спектра крови, толерантности к глюкозе. У этих пациенток с момента менархе (реализация клинических проявлений синдрома поликистозных яичников) прошло не более 10 лет. У 68 женщин через 6 месяцев показатели гормонального статуса, липидного спектра крови, толерантность к глюкозе не отличались от контрольных.

С целью стимуляции овуляции у 31 пациентки использовалась монотерапия метформином с индивидуальным подбором дозировки. В результате лечения у 14 пациенток (46%) достигнуто наступление овуляции. 32 женщинам проводилась стимуляция овуляции с использованием клостильбегита по стандартным методикам. Овуляторные циклы зарегистрированы у 13 (42%). 33 пациенткам проводилась стимуляция овуляции сочетанным применением метформина и клостильбегита. Наступление овуляции зарегистрировано у 25 (76%).

Эффективность различных методов стимуляции овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников представлена в табл. 2.

Таблица 2

**Эффективность различных методов стимуляции овуляции
у пациенток с синдромом поликистозных яичников**

Метод стимуляции овуляции	Отсутствие овуляции	Наличие овуляторных циклов
Метформин (n=31)	17	14
Клостильбегит (n=32)	19	13
Метформин и клостильбегит (n=33)	8*	25

Примечание: * — различия между показателями значимы при заданном уровне ($p = 0,05$)

Беременность наступила у 35 пациенток. Ретроспективный анализ исходов беременности у этих пациенток показал, что гестоз развился у 15 пациенток, преждевременные роды произошли у 3 пациенток, а самопроизвольным выкидышем закончилось 5 беременностей. Ретроспективный анализ исходов беременностей у 42 женщин с синдромом поликистозных яичников, получавших только хирургическую стимуляцию овуляции без этапа догестационной подготовки, показал, что у них в большем количестве встречаются осложнения беременности и родов. Гестоз развился у 35 пациенток, преждевременные роды произошли у 7, самопроизвольным выкидышем закончилось 11 беременностей.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что у пациенток с синдромом поликистозных яичников имеются нарушения гормонального фона, дислипидемия, метаболические нарушения, инсулинорезистентность. Вышеперечисленные нарушения являются основой для возникновения акушерских осложнений, таких как развитие гестоза, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды. Нами доказано, что коррекция инсулинорезистентности ведет к восстановлению овуляторных циклов и может использоваться как монотерапия при стимуляции овуляции. Однако, сочетанное использование клостилбегида и метформина значительно повышает эффективность стимуляции овуляции у данной группы пациенток. Кроме того, нами выявлено значительное снижение акушерских осложнений в группе женщин с синдромом поликистозных яичников, получивших комплексную догестационную подготовку с использованием препаратов, корригирующих инсулинорезистентность. Следовательно, перед индукцией беременности в данной группе пациенток необходимо проводить комплексную коррекцию всех нарушенных звеньев метаболизма.

Литература

- [1] Эндокринное бесплодие у женщин, диагностика и лечение: практическое руководство / В.И. Кулаков [и др.]. — М., 2000. — 395 с.
- [2] Коколина, В.Ф. Поликистоз яичников: методические рекомендации / В.Ф. Коколина, А.А. Каухова. — М., 2001. — 185 с.
- [3] Назаренко, Т.А. / Дифференциальная диагностика различных форм бесплодия в амбулаторных условиях: пособие для врачей / Т.А. Назаренко. — М., 2000. — 160 с.
- [4] Манухин, И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А.Геворкян. — М.: Медицинское информационное агентство, 2001. — 247 с.
- [5] Богданова, Е.А. Гирсутизм у девочек и молодых женщин / Е.А. Богданова, А.В. Телунц. — М., 2002. — С. 54-66.
- [6] Чернуха, Г.Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников./ Г.Е. Чернуха // Cons. Mod. — 2002. — №4 (10). — С. 16-19.
- [7] Dunaif, A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome / A. Dunaif // Endocrinol Metab. Clin. North Am. — 1999. — № 28(2). — P. 341-359.
- [8] Age and follicular phase estradiol are better predictors of pregnancy outcome than luteinizing hormone in menotropin ovulation induction for anovulatory polycystic ovarian syndrome / M. McCure [et al.] // Fertil. Steril. — 1999. — № 4. — P. 729-733.
- [9] Сметник, В.П. Неоперативная гинекология./ В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. — М.: Медицинское информационное агентство, 1997. — С. 188-207.
- [10] Анциферов, М.Б. Возможности применения препарата Сиафор (метформин гидрохлорид) у женщин с синдромом поликистозных яичников и

- избыточной массой тела / М.Б. Анциферов, Щ.Р. Григорян, Т.О. Чернова // Проблемы репродукции. — 2001. — Т. 7. — №2. — С. 49-55.
- [11] Углов, Б.А. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях / Б.А. Углов, Г.П. Котельников, М.В. Углова. — Самара, 1994. — 70 с.

Поступила в редакцию 8.09.2006;
в окончательном варианте — 29.09.2006.

CORRECTION OF INSULIN-RESISTANCE OF WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME³

© 2006 О.Б. Kalinkina⁴

Total clinical examination and assessment of hormonal and metabolic states of the patients with polycystic ovary syndrome are carried out. Aberrancy in hormonal background and lipid blood spectrum combined with glucose intolerance are found in those patients. After the appropriate treatment ovulation restored in about 46% of cases of women taking monotherapy with methformine alone versus 76% of women receiving combined therapy of methformine and clostilbegid (clomiphene citrate). Reduced risk of obstetrical complications in women with pre-conceptional correction of the insulin resistance is shown.

Paper received 8.06.2006.
Paper accepted 28.09.2006.

³ Communicated by Dr. Sci. (Biology) Prof. A.N. Inyushkin.

⁴ Kalinkina Olga Borisovna (maiorof@mail.ru), Dept. of Obstetrics and Gynaecology, Samara State Medical University, Samara, 443099, Russia.