

УДК 618.3:616.12-008.331.4-084-08:615.225

ПАЕНОК О.С., КОСТИВ М.О.

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ В ЖІНОК ІЗ ОЖИРІННЯМ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ОРЛІСТАТУ

Резюме. Дослідження присвячене проблемі репродуктивного здоров'я в пацієнок з ожирінням. У жінок з ожирінням у структурі порушень менструального циклу переважає олігоменорея (у 62,2 % обстежених). На тлі ожиріння частота метаболічного синдрому становить 68,9 %, а порушеної толерантності до глюкози — 35,6 %. Призначення препарату Ксенікал® впродовж шести місяців дозволяє досягти відновлення менструальної функції в 75,6 % жінок з ожирінням, а в 31,1 % — відновлення овуляторної функції.

Ключові слова: ожиріння, порушення менструального циклу, орлістат.

Вступ

Унаслідок прогресуючого збільшення частоти надмірної маси тіла в усьому світі ожиріння розглядається як одна з найсерйозніших проблем охорони здоров'я XXI століття. На особливу увагу заслуговують порушення менструального циклу на тлі ожиріння. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, поширеність ожиріння серед жінок репродуктивного віку становить від 1,8 до 25,3 % у різних країнах [5]. Жінки з надмірною масою тіла мають підвищений ризик розвитку гестаційного цукрового діабету, порушень перебігу вагітності та інших ускладнень [2]. Маса тіла відіграє вагомий роль у становленні менструальної функції [7]. Відомо, що жирова тканина бере участь у регуляції менструального циклу, оскільки в ній також синтезуються жіночі статеві гормони. Підвищена кількість жирової тканини (понад 15–20 %) призводить до порушень у системі «гіпоталамус — гіпофіз — яєчники» і може стати чинником виникнення синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), гіперпластичних процесів ендометрія, безплідності, невиношування вагітності, гестозів, гіпотрофії плода. За даними різних авторів, своєчасне настання менархе в жінок із різними формами ожиріння й порушеннями репродуктивної функції спостерігається лише в 31 % випадків [4].

Становлення менструальної функції істотно впливає на репродуктивну систему, хоча дані про особливості репродуктивної функції при ожирінні досить суперечливі [9]. Окремі дослідники розглядають ранній вік менархе не лише як репродуктивний чинник, але й як незалежний прогнозуєчий фактор збільшення індексу маси тіла (ІМТ) [4]. Найбільш несприятливим для подальшого порушення репродуктивної функції

є пізні менархе і тривалий період становлення ритму менструацій. При аліментарному ожирінні в 6,1 раз частіше відзначаються порушення менструальної функції і майже вдвічі частіше — первинна безплідність [7]. Спостерігається пряма залежність між збільшенням маси тіла й тяжкістю оваріальних порушень, що супроводжуються ановуляцією, неповноцінністю лютеїнової фази. Тому одним з основних методів і початковим етапом лікування жінок з ожирінням є зниження маси тіла. За таких умов змінюється гормональний профіль, як наслідок, відновлюється менструальна функція у 80 % жінок і збільшується частота вагітностей в середньому на 29 % [3].

Мета дослідження — установити ефективність лікування орлістатом у жінок із порушеннями менструального циклу на тлі ожиріння.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням перебували 45 жінок раннього репродуктивного віку (середній вік $22,4 \pm 2,8$ року) з порушеннями менструального циклу на тлі ожиріння (ІМТ $> 30,0$ кг/м²). Критеріями включення пацієнок у дослідження були нерегулярний менструальний цикл: олігоменорея (тривалість міжменструальних періодів від 36 до 180 днів), аменорея (відсутність менструації впродовж шести і більше місяців), метрорагії (ациклічні кровотечі); тривалість порушень менструального циклу не менше ніж шість місяців до моменту звернення; відсутність гормональної терапії принаймні впродовж трьох місяців до моменту звернення. Критерії виклю-

© Паєнок О.С., Костів М.О., 2014

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

чення: природжені спадкові синдроми, асоційовані з ожирінням; ендокринопатії (гіпотиреоз, синдром або хвороба Іценка — Кушинга, гіперпролактинемія, цукровий діабет I-го типу).

При первинному огляді і в процесі лікування оцінювали антропометричні показники: маса тіла, ріст, окружність талії (ОТ) і стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС, ІМТ; ліпідний спектр крові: загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ); проводили глюкозотолерантний тест (ГТТ) з навантаженням 75 г глюкози, визначали імунореактивний інсулін (ІРІ) (гіперінсулінемію вважали підвищення рівня інсуліну понад 25 мкМО/мл). Для визначення інсулінорезистентності (ІР) використовували показники індексу НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment): $\text{уміст глюкози натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкМО/мл)} / 22,5$. Значення індексу НОМА-ІР $> 2,7$ вважали непрямою ознакою наявності ІР.

Серед показників гормонального спектра крові визначали: лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулоstimулюючий гормон (ФСГ), пролактин, естрадіол, тестостерон, дигідроепіандростендіону сульфат (ДГЕА-С), кортизол, глобулін, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), лептин. Відношення ЛГ/ФСГ понад 2,5 вважали маркером СПКЯ.

Ультразвукове дослідження органів малого таза проводили з використанням абдомінального й вагінального датчиків з частотою 3,5 і 7,5 МГц відповідно.

У процесі лікування тривалістю 6 місяців пацієнтки отримували терапію, спрямовану на корекцію маси тіла. Ефект терапії оцінювали за відновленням регулярного менструального циклу. Для цього застосовували орлістат (препарат Ксенікал®, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцарія) у дозі 360 мг/добу.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за загальноприйнятою методикою з використанням комп'ютерних статистичних програм Microsoft Excel 2003, Biostat v. 4.03, SPSS v. 15.0. Для досліджуваних параметрів визначали середню величину і стандартне відхилення. Застосовували параметричні методи (дисперсійний аналіз і парний критерій Стьюдента) і непараметричні статистичні методи (критерій Манна — Уїтні). Кореляційний аналіз методом Пірсона проводили для нормально розподілених ознак, методом Спірмена — для інших. Значущими відмінностями між групами вважали при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі особливостей менструального циклу встановлено, що найчастішим типом порушень (у 62,2 % обстежених) була олігоменорея, однак із збільшенням віку відзначалася тенденція до зростання числа пацієнток із метрорагіями на тлі олігоменореї.

За результатами початкового обстеження ожиріння I ступеня спостерігалось у 29 (64,4%) пацієнток, II ступеня — у 9 (20,0%), III ступеня — у 7 (15,6%) жінок. У

всіх пацієнток ОТ перевищувала 80 см, що підтверджувало наявність вісцерального ожиріння.

Гіперінсулінемія була встановлена у 14 (31,1 %) жінок, інсулінорезистентність — у 32 (71,1 %). Частка жінок із порушеною толерантністю до глюкози становила 35,6 % (16 осіб). Структура порушень ліпідного спектра: гіперхолестеринемія встановлена у 60 %, гіпертригліцеридемія — у 35,6 % пацієнток. На підставі міжнародних критеріїв метаболічний синдром був діагностований у 68,9 % жінок.

У гормональному профілі спостерігалось підвищення рівня ЛГ і відношення ЛГ/ФСГ понад 2,5 із формуванням СПКЯ у 13 (28,9 %) жінок раннього репродуктивного віку; ізолюване підвищення тестостерону — у 16 (35,6%) жінок; у 8 (17,8 %) пацієнток на тлі підвищеного рівня яєчникових андрогенів відзначалися ознаки гіперкортицизму. У всіх обстежених пацієнток з ожирінням була виявлена гіперлептинемія. Крім оберненої кореляційної залежності між рівнями лептину і ГЗСГ ($r = -0,46$; $p < 0,05$), нами виявлена значуща кореляційна залежність між умістом лептину й тестостероном ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

На початковому етапі лікування проводилася терапія ожиріння препаратом Ксенікал® (орлістат). Препарат Ксенікал® був вибраний завдяки особливостям механізму його дії в межах шлунково-кишкового тракту. Ефект препарату досягається пригніченням активності шлунково-кишкових ліпаз, унаслідок чого всмоктування жирів з їжі знижується приблизно на 30 % [6, 8]. Результати лікування подані в табл. 1.

На тлі лікування спостерігалось зниження маси тіла в середньому на $12,8 \pm 3,9$ % від початкових значень. Відзначалися як поліпшення антропометричних показників, так і нормалізація ліпідного спектра крові.

На тлі прийому орлістату в гормональному профілі обстежених відбувалося зниження вираженості гіперандрогенії як за рахунок значущого зменшення рівнів тестостерону, так і вірогідного підвищення рівня ГЗСГ. Це дозволяє говорити про опосередкований вплив орлістату на гормональний профіль через зниження маси тіла.

Крім того, у усіх пацієнток після закінчення лікування спостерігали вірогідне зниження рівня лептину. При зниженні маси тіла на тлі проведеного лікування орлістатом відновлення регулярної менструальної функції спостерігалось в 34 (75,6 %) жінок, у 14 (31,1 %) пацієнток зареєстровані овуляторні цикли. У 5 пацієнток (11,1 %) не встановлено позитивних результатів лікування.

У процесі аналізу результатів даного етапу лікування пацієнток із відсутністю ефекту терапії й пацієнток, у яких відзначалася нормалізація менструальної функції, було виявлено, що відновлення менструального циклу супроводжувалося втратою маси тіла в середньому на 11,5 % від початкового показника (у жінок із відсутністю ефекту — 7,1 %). Крім того, у пацієнток із відсутністю ефекту терапії рівень лептину, незважаючи на його вірогідне зниження, виявився вдвічі вищим ($51,3 \pm 4,6$ нг/мл), ніж у пацієнток із нормалізацією менструального циклу.

Таблиця 1. Показники вуглеводного й ліпідного обміну, гормонального профілю до й після лікування орлістатом ($M \pm m$)

Показники	До лікування	Після лікування	p
Глюкоза натще, ммоль/л	5,11 ± 0,36	4,89 ± 0,31	> 0,05
Глюкоза через 2 години (ГТТ), ммоль/л	5,81 ± 0,87	5,38 ± 0,71	> 0,05
ІРІ натще, мкМО/мл	19,1 ± 5,4	8,4 ± 2,7	< 0,05
Індекс НОМА	3,14 ± 0,62	1,84 ± 0,54	< 0,05
ЗХС, ммоль/л	5,78 ± 0,41	4,58 ± 0,33	< 0,05
ТГ, ммоль/л	1,45 ± 0,22	0,84 ± 0,19	< 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,73 ± 0,29	2,52 ± 0,25	< 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,36 ± 0,18	1,74 ± 0,23	> 0,05
ЛГ, мМО/мл	9,16 ± 2,31	7,18 ± 1,82	> 0,05
ФСГ, мМО/мл	6,53 ± 1,47	5,67 ± 1,03	> 0,05
ЛГ/ФСГ	1,52 ± 0,87	1,28 ± 0,26	> 0,05
Пролактин, мкМО/мл	276,7 ± 14,7	258,2 ± 17,9	> 0,05
Кортизол, нмоль/л	471,5 ± 32,4	426,3 ± 19,3	> 0,05
Естрадіол, пмоль/л	241,3 ± 14,6	227,5 ± 12,9	> 0,05
Тестостерон, нмоль/л	2,49 ± 0,15	2,03 ± 0,09	< 0,05
ДГЕА-С, мкмоль/л	6,73 ± 1,7	6,49 ± 1,1	> 0,05
ГЗСГ, нмоль/л	25,9 ± 2,8	33,4 ± 2,6	< 0,05
Лептин, нг/мл	58,3 ± 5,4	33,9 ± 4,3	< 0,05

Позитивні зміни гормонального профілю (зменшення вираженості гіперандрогенії і гіперестрогенії) спостерігалися у всіх пацієнток. Порівняно з пацієнтками, у яких менструальний цикл нормалізувався, у групі з відсутністю ефекту від терапії залишався вірогідно вищим рівень ЛГ ($9,11 \pm 1,25$ мМО/мл), а рівні пролактину ($246,2 \pm 9,2$ мкМО/л) і кортизолу ($264,2 \pm 11,9$ нмоль/л) були вірогідно нижчими ($p < 0,05$).

Цілком очевидно, що в жінок, у яких не було досягнуто ефекту від лікування, спрямованого на корекцію маси тіла, у розвитку порушень менструального циклу (крім ожиріння) відіграють роль дисфункція центральної нервової системи і генетично обумовлені дефекти стероїдогенезу.

За даними літератури, проведення гормональної терапії (дидрогестерон, комбіновані оральні контрацептиви тощо) у жінок з ожирінням доцільно поєднувати з призначенням препарату Ксенікал®, що дозволяє досягнути ще більшого зниження маси тіла (на 13,95 % від початкового) і поліпшення (або стабільності) показників метаболізму [1].

Висновки

1. У жінок раннього репродуктивного віку з ожирінням у структурі порушень менструального циклу переважає олігоменорея (у 62,2 % обстежених). Із збільшенням віку на тлі олігоменореї збільшується частота метрорагій, що вказує на формування гіперпластичних процесів ендометрія. В основі менструальної дисфункції лежить гіперандрогенна ановуляція, що сформувався за умов гіперінсулінемії й гіперлептинемії.

2. У пацієнток із порушеннями менструального циклу на тлі ожиріння частота метаболічного синдрому сягає 68,9 %, а порушеної толерантності до глюкози — 35,6 %.

3. Призначення препарату Ксенікал® впродовж шести місяців дозволяє добитися відновлення менструальної функції в 75,6 % жінок з ожирінням, а в 31,1 % — відновлення овуляторної функції.

4. Клінічно значущим зменшенням надмірної маси тіла для репродуктивної системи можна вважати 10 % і більше від початкової. При цьому можливе спонтанне відновлення овуляції. Зменшення маси тіла в діапазоні від 5 до 10 % супроводжується регуляцією ритму менструацій і поліпшенням показників жирового й вуглеводного обміну.

5. Збереження ановуляторної дисфункції яєчників при недостатньому зниженні маси тіла спостерігається в 68,9 % обстежених. Це вказує на синдром полікістозних яєчників і/або наявність інших дисфункцій гіпоталамо-гіпофізарної системи і є підґрунтям для призначення гормональної терапії.

Список літератури

- Кузнецова І.В., Михаєляц В.М., Санта-Марія-Фернандес Д.О., Гитель Е.П. Нарушения менструального цикла у подростков и молодых женщин с ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2010. — № 4. — С. 29-34.
- Паєнок О.С. Гормони жирової тканини і гестаційний цукровий діабет / О.С. Паєнок, О.О. Коритко, Р.І. Петруняк // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2013. — № 7. — С. 60-66.

3. Chanoine J.-P., Hampl S., Jensen C. et al. Effect of Orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2005. — Vol. 293(23). — P. 2873-2883.

4. Gokler M.E., Unsal A., Arslantas D. The prevalence of infertility and loneliness among women aged 18-49 years who are living in semi-rural areas in Western Turkey // *Int. J. Fertil. Steril.* — 2014. — Vol. 8(2). — P. 155-162.

5. Guelinckx I. et al. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition // *Obesity Reviews*. — 2008. — Vol. 9. — P. 140-150.

6. Jayagopal V., Kilpatrick E.S., Holding S. et al. Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian

syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90(2). — P. 729-733.

7. Pasquali R., Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction // *Reprod. Biomed. Online*. — 2006. — Vol. 12(5). — P. 542-551.

8. Sari R., Balci M.K., Coban E., Yazicioglu G. Comparison of effect of orlistat vs orlistat plus metformin on weight loss and insulin resistance in obese women // *Int. J. Obes.* — 2004. — Vol. 28(8). — P. 1059-1063.

9. Stepan H., Scheithauer S., Dornhofer N. et al. Obesity as an obstetric risk factor: does it matter in a perinatal center? // *Obesity*. — 2006. — Vol. 14. — P. 770-773.

Отримано 13.07.14 ■

Паенок А.С., Костив М.О.

Национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого, г. Львов

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОРЛИСТАТА

Резюме. Исследование посвящено проблеме репродуктивного здоровья у пациенток с ожирением. У женщин с ожирением в структуре нарушений менструального цикла преобладает олигоменорея (у 62,2 % обследованных). На фоне ожирения частота метаболического синдрома составляет 68,9 %, а нарушенной толерантности к глюкозе — 35,6 %. Назначение препарата Ксеникал® на протяжении шести месяцев позволяет добиться восстановления менструальной функции у 75,6 % женщин с ожирением, а у 31,1% — восстановления овуляторной функции.

Ключевые слова: ожирение, нарушения менструального цикла, орлистат.

Payenok O.S., Kostiv M.O.

Lviv National Medical University named after Danylo Galatsky,
Lviv, Ukraine

FEATURES OF MENSTRUAL DISORDERS IN OBESE WOMEN AND WAYS FOR THEIR CORRECTION USING ORLISTAT

Summary. The research deals with the problem of reproductive health in women with obesity. In obese women, oligomenorrhea (in 62.2 % of examines patients) prevails in the structure of menstrual disorders. On the background of obesity, incidence of metabolic syndrome is 68.9 %, and impaired glucose tolerance — 35.6 %. Administration of Xenical® for six months enables to obtain menstrual function recovery in 75.6 % of women with obesity, and in 31.1 % — recovery of ovarian function.

Key words: obesity, menstrual disorders, orlistat.