Репродуктивное здоровье женщин с расстройствами жирового обмена

Э.Р. Ведзижева, к.м.н., врач – акушер-гинеколог¹

И.В. Кузнецова, д.м.н., проф., рук. направления «гинекологическая эндокринология»²

¹Центр здоровой семьи ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы ²НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», г. Москва

Reproductive health of women with fat metabolism disorders

E.R. Vedzizheva, I.V. Kuznetsova

City Clinical Hospital n.a. D.D. Pletnyov, Higher Medical School; Moscow, Russia

Резюме

Цель: оценить особенности репродуктивного здоровья женщин с расстройствами жирового обмена и безопасность использования у них комбинированной оральной контрацепции. Материалы и методы. Обследованы 150 женщин фертильного возраста (средний возраст 29,8 ± 4,7 года), которые были разделены на три группы в зависимости от типа нарушения жирового обмена: первая группа – пациентки с ожирением и дислипидемией (п = 50); вторая группа - женщины с ожирением без дислипидемии (п = 46); третья группа – пациентки с нормальным индексом массы тела и дислипидемией (п = 54). Всем пациенткам проводилось клинико-лабораторное обследование с оценкой биохимических, метаболических и гормональных показателей крови. На втором этапе исследования проведена оценка безопасности применения комбинированного орального контрацептива с хлормадиноном (КОК-ХМА) у женщин, нуждающихся в предохранении от беременности. Результаты. У женщин с нарушениями жирового обмена отмечена высокая распространенность нарушений менструального цикла. Наиболее часто выявлялись синдром поликистозных яичников (СПКЯ), фенотипы А, С, D. В отсутствие СПКЯ у женщин с ожирением или пациенток с дислипидемей при нормальном весе наблюдалось формирование эндокринной патологии, связанной соответственно с гиперандрогенемией или тенденцией к гипогонадотропному гипогонадизму. Наихудший профиль фертильного статуса, высокую распространенность бесплодия и невынашивания беременности имели пациентки с ожирением и дислипидемией. Прием КОК-ХМА не оказывал существенного влияния на показатели жирового обмена. Заключение. Дислипидемия и ожирение являются независимыми факторами нарушения репродуктивного здоровья. Клинические портреты гинекологической эндокринной патологии у пациенток с ожирением, дислипидемией и их сочетанием различаются. Оценку углеводного и жирового обмена следует считать одним из важных компонентов обследования пациенток с менструальной дисфункцией или нарушенной фертильностью. КОК-ХМА можно считать препаратом выбора для контрацепции у женщин с нарушениями жирового обмена.

Ключевые слова: **дислипидемия**, **ожирение**, **репродуктивное здоровье**, **менструальная дисфункция**.

Summary

Objective: to assess the reproductive health features of women with fat metabolism disorders and the safety of using combined oral contraception in them. Materials and methods. 150 women of childbearing age (mean age 29.8 ± 4.7 years) were examined, which were divided into three groups depending on the type of impaired fat metabolism: the first group included patients with obesity and dyslipidemia (n = 50); the second group – women with obesity without dyslipidemia (n = 46); the third group – patients with a normal body mass index and dyslipidemia (n = 54). All patients underwent clinical and laboratory examination with the assessment of biochemical, metabolic and hormonal blood parameters. At the second stage of the study, the safety assessment of the use of combined oral contraceptive with chlormadinone acetate (COC-CMA) in women in need of pregnancy protection was performed. Results. Women with fat metabolism disorders have a high prevalence of menstrual irregularities. The most commonly detected were polycystic ovary syndrome (PCOS), phenotypes A, C, D. In the absence of PCOS in obese women or patients with dyslipidemia at normal weight, the formation of endocrine pathology was observed, associated with hyperandrogenemia or a tendency to hypogonadotropic hypogonadism. Patients with obesity and dyslipidemia had the worst fertility profile and high prevalence of infertility and miscarriage. Taking COC-CMA did not have a significant effect on fat metabolism. Conclusion. Dyslipidemia and obesity are independent factors in reproductive health problems. Clinical portraits of aynecological endocrine pathology in patients with obesity, dyslipidemia and their combination are different. The assessment of carbohydrate and fat metabolism should be considered one of the important components of the examination of patients with menstrual dysfunction or impaired fertility. COC-CMA can be considered the drug of choice for contraception in women with impaired fat metabolism.

Key words: dyslipidemia, obesity, reproductive health, menstrual dysfunction.

Введение

Состояние репродуктивного здоровья у женщин с ожирением остается актуальной проблемой [1]. За последние три десятилетия во всем мире распространенность ожирения увеличилась в два раза [2]. Согласно данным отечественных исследователей, до 30–60% женщин репродуктивного возраста имеют избыточную массу тела, а 25–27% страдают ожирением [3]. Жировая ткань является важнейшим диффузным эндокринным органов в организме человека и оказывает влияние на синтез, секрецию

и метаболизм стероидных гормонов, а следовательно, и на репродуктивную функцию [4].

Основными клиническими проявлениями нарушений репродуктивного здоровья у женщин с ожирением признаются менструальная дисфункция, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперпластические процессы эндометрия и бесплодие [5]. В патогенезе этих состояний большую роль играют изменения секреции адипокинов и последующие отклонения в метаболизме [6]. Однако, несмотря на интенсивные исследования в данной

области, механизмы, опосредующие связь между ожирением и нарушениями репродуктивного здоровья, остаются не до конца выясненными [7].

В меньшей степени изучена роль дислипидемии в генезе менструальной и репродуктивной дисфункции. Метаболизм липидов находится под контролем нервной и эндокринной систем, поэтому нарушения гормонального гомеостаза приводят к изменению характеристик липидного обмена, что, в свою очередь, сказывается на содержании и спектре сывороточных липидов и липипротеи-

дов [8]. Это позволяет предположить, что дислипидемия может сочетаться с репродуктивными нарушениями, отражая альтерации стероидогенеза.

Важным клиническим аспектом ведения больных с нарушениями жирового обмена является безопасное назначение им гормональных препаратов, в том числе комбинированных оральных контрацептивов (КОК), эффекты которых в отношении липидного обмена неоднозначны [9] и требуют изучения.

Цель исследования: оценить особенности эндокринной патологии репродуктивной системы и безопасность применения КОКу женщин с расстройствами жирового обмена.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 150 женщин репродуктивного возраста, обратившихся в амбулаторно-поликлиническое отделение клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» по разным причинам, в том числе с целью диспансерного наблюдения.

Критерии включения в исследование: 1) возраст от 18 до 37 лет; 2) нарушения жирового обмена, не менее одного из двух признаков: а) избыточная масса тела (индекс массы тела [ИМТ] \geq 25 кг/м²) или ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м²), б) дислипидемия по результатам биохимического исследования крови; 3) информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: 1) беременность; 2) заболевания женских половых органов, связанные со структурными причинами нарушений менструального цикла (субмукозная миома матки, аденомиоз, синдром Ашермана и др.); 3) заболевания, связанные с нарушением половой дифференцировки и необратимыми врожденными формами гипогонадизма; 4) вторичное ожирение при эндокринопатиях (синдром Кушинга, акромегалия); 5) применение гормональной, сахаропонижающей и гиполипидемической терапии, а также других лекарственных средств и биологически активных добавок к пище, способных повлиять на метаболические параметры; 6) отказ от участия в исследовании.

Всем женщинам была проведена клиническая оценка менструальной и репродуктивной функции. Принимались во внимание следующие варианты нарушений менструального цикла в соответствии с общепринятыми критериями диагностики: олигоменорея, аменорея и аномальные маточные кровотечения (АМК). Фертильность оценивали у женщин, имевших в пределах последних 5 лет не менее года регулярной половой жизни без контрацепции.

При установлении диагноза СПКЯ использовали рекомендации по лиагностике и лечению заболевания (2015, Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome), принимая во внимание наличие симптомов двух кластеров из трех перечисленных: клинический гиперандрогенизм и (или) гиперандрогенемия; олигоовуляция, ановуляция; поликистозная морфология яичников, по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Фенотип СПКЯ определяли согласно обновленным критериям, предложенным Национальным институтом здоровья США (NІН, 2012).

После проведенного обследования, при наличии потребности в контрацепции и отсутствии противопоказаний к использованию КОК [10], мы рекомендовали женщинам прием КОК, содержащего хлормадинона ацетат (КОК-ХМА), с отслеживанием клинических и лабораторных эффектов через 3 месяца.

Пациентки проходили стандартное клиническое обследование с оценкой антропометрических показателей: масса тела, рост, окружность талии (ОТ), индекс массы тела. В рамках биохимического исследования оценивались уровни содержания в крови следующих показателей: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), глюкоза натощак и через 2 часа после стандартной нагрузки (биохимический анализатор Konelab 60/60i, Финляндия). Диагностику дислипидемий выполняли в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (ВНОК, 2009).

Концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, дегидроэпиандростендиона сульфата (ДГЭА-С), тестостерона, эстрадиола, прогестерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови оценивали иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе ADVIA Centaur® фирмы Bayer Diagnostics (США) и с помощью автоматической системы IMMULITE® 2000 фирмы OPC (США).

УЗИ органов малого таза проводили по стандартной методике на сканере Logiq 500 PRO (GE Medical Systems, США) на 5-7-й день от начала индуцированного или спонтанного менструального кровотечения либо в произвольно выбранный день при аменорее. Для оценки фолликулогенеза и овуляции выполняли УЗИ в динамике менструального цикла. Эхо-признаками мелкокистозных изменений яичников (МКЯ) считали отсутствие овуляции при наличии в эхографическом срезе менее 19 фолликулов диаметром до 9 мм, диффузно расположенных в строме со слабым эхосигналом, и объеме каждого из яичников не более 9 см³. Эхо-признаками поликистозных яичников (ПКЯ) считали наличие в эхографическом срезе каждого яичника не менее 19 фолликулов диаметром от 2 до 9 мм и (или) увеличение объема одного или обоих яичников более 10 см³ за счет мелкокистозных изменений.

Дополнительное обследование и консультирование у эндокринолога и гастроэнтеролога проводилось по показаниям.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 20.0, Statistica 8.0 для Windows (StatSoft, CIIIA), Биостат (издательский дом «Практика», 2006). Описательная статистика представлена в виде абсолютных значений, средних значений и стандартных отклонений для количественных учетных признаков, процентных долей и 95%-ных доверительных интервалов данных процентных долей для качественных признаков. Сравнение значимости различий количественных учетных при-

Таблица 1 Показатели липидного обмена у обследованных женщин

Уровни биохимических показателей	I группа (n = 50)	II группа (n = 46)	III группа (n = 54)	Контроль (n = 20)
Общий холестерин (3,20–5,60 ммоль/л)	5,92 (0,22) ^{X,**}	4,69 (0,50) ^y	5,84 (0,13) ^{Δ,#}	4,27 (0,55)
XC ЛПВП (1,30–1,70 ммоль/л)	1,18 (0,22) ^{X,**}	1,64 (0,25)	1,25 (0,23) ^{Δ,#}	1,62 (0,11)
XC ЛПНП (1,71-3,50 ммоль/л)	3,85 (0,14) ^{X,**}	2,79 (0,45)	3,82 (0,30) ^{Δ,#}	2,61 (0,36)
Триглицериды (0,41–1,80 ммоль/л)	1,90 (0,31) ^{X,**}	1,03 (0,56) ^y	1,65 (0,23) ^{Δ,#}	0,79 (0,27)

Примечание: * – p < 0.05 – различия между группами I и III; * – p < 0.05 – различия между группами I и III; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля; * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и контроля * – p < 0.05 – различия между группами II и и III и II

знаков между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни, а сравнение значимости различий качественных учетных признаков — с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). Различия считались статистически значимыми при уровне р < 0.05.

Результаты исследования

Средний возраст включенных в исследование 150 женщин составил 29,8 (4,7) года. В зависимости от характера нарушений жирового обмена пациентки были разделены на три группы: первая группа – 50 женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м² и лабораторными признаками дислипидемии, средний возраст 33,9 (2,7) года; вторая группа – 46 женщин с ИМТ $\geq 25 \ \kappa \Gamma/M^2$ и нормальной липидограммой, средний возраст 26,8 (3,4) года; III группа – 54 женщины с ИМТ < 25 кг/м² и дислипидемией, средний возраст 28,6 (4,1) года. В группу контроля были включены 20 здоровых женщин с нормальной массой тела и регулярным менструальным циклом, средний возраст 28,0 (6,8) года.

Отклонения в обмене липидов у включенных в исследование пациентов были проанализированы в сравнении с женщинами группы контроля (табл. 1). Уровни ОХС и триглицеридов были максимальными у пациенток первой и третьей групп, но также повышенными, по сравнению с контролем, во второй группе. Уровни ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, повышенные среди пациенток первой и третьей групп, у пациенток второй группы были сопоставимы с таковыми у женщин группы контроля. Наиболее значимым отличием нарушений липидного обмена, таким образом, было не повышение общего холестерина, а нарушение баланса между фракциями липопротеинов.

Стойкие нарушения ритма менструаций (не менее шести последователь-

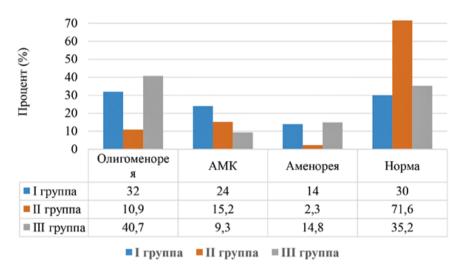


Рисунок. Структура нарушений менструального цикла.

ных месяцев) были зафиксированы у 83 (55,3%) пациенток. Регулярный ритм менструаций достоверно чаще наблюдался у женщин с ожирением без нарушений липидного обмена. Нерегулярные менструации характеризовали 35 (70,0%) пациенток первой группы, 13 (28,3%) – второй и 35 (64,8%) – третьей; разница распространенности нарушений ритма менструаций между первой и второй, третьей и второй группами достоверна (р < 0,05). Распространенность нарушений менструального цикла в первой и третьей группах не различалась.

Среди выявленных нарушений у пациенток первой группы (ожирение и дислипидемия) превалировала олиго- или аменорея (см. рис.). Для пациенток второй группы (ожирение без дислипидемии) были в равной степени характерны АМК и олиго- или аменорея, при том что большинство женщин имели регулярный ритм менструаций. В третьей группе (дислипидемия без ожирения) преобладающим типом нарушений оказалась аменорея.

Результаты УЗИ органов малого таза подтвердили нормальный фолликулогенез, овуляцию и наличие желтого тела во II фазе цикла у большинства женщин второй группы (табл. 2), что было достоверно чаще, чем в группах пациенток с дислипидемиями. Поликистозная морфология яичников достоверно чаще обнаруживалась у женщин с ожирением и дислипидемиями, в отсутствии ожирения с дислипидемиями ассоциировались примерно в равных долях ПКЯ, МКЯ и функциональные кисты яичников.

На основании анализа результатов клинического, инструментального обследования и определения в плазме крови концентраций пептидных и стероидных гормонов, участницам исследования были поставлены следующие клинические диагнозы (табл. 3): СПКЯ; дисфункция яичников, ожирение; дисфункция яичников, дислипидемия.

Диагноз СПКЯ был выставлен у 37 (24,7%) женщин. Большинство из них (51,4%) принадлежали к первой группе, 24,3% входили во вторую группу, 24,3% относились к третьей. Гормональный профиль у пациенток с СПКЯ в разных группах существенно отличался. У пациенток первой и второй групп уровни ЛГ (19,30 \pm 0,50 и 15,54 \pm 0,40 МЕ/л соответственно) были значимо (p < 0,001)

Таблица 2 Результаты УЗИ органов малого таза

Морфофункциональное состояние яичников	I группа (n = 50)	II группа (n = 46)	III группа (n = 54)
Нормальное состояние	13 (26,0%)	28 (60,9%)**	17 (31,5%)#
Поликистозные яичники	21 (42,0%)*,**	11 (23,9%)	9 (16,7%)
Мелкокистозные изменения яичников	7 (14,0%)	4 (8,7%)	16 (29,6%)#
Функциональные кисты яичников	8 (16,0%)	4 (8,7%)	12 (22,2%)#

Примечание: $^-$ р < 0,05 – различия между группами I и III; $^+$ р < 0,05 – различия между группами I и III; $^+$ р < 0,05 – различия между группами II и III.

. Таблица 3 Клинические диагнозы в обследованных группах

Клинические диагнозы		І группа	II группа	III группа
СПКЯ		19 (38,0%)	9 (19,6%)	9 (16,7%)
Ановуляторная	Олиго- или аменорея, ассоциированная с ожирением	10 (20,0%)	2 (4,3%)	-
	Олиго- или аменорея, ассоциированная с дислипидемией	-	-	23 (42,6%)
	AMK	10 (20,0%)	5 (10,9%)	5 (9,3%)
Нормальное состояние менструальной функции		11 (22,0%)	30 (65,2%)	17 (31,4%)

выше, чем у пациенток третьей группы $(9.05\pm0.30~\mathrm{ME/n})$. Значения концентрации общего тестостерона также были значимо (p<0.001) выше у пациенток с ожирением $(3.60\pm0.20~\mathrm{u}~2.90\pm0.32~\mathrm{нмоль/n})$ по сравнению с пациентками третьей группы $(1.80\pm0.30~\mathrm{нмоль/n})$, ДГЭА-С был повышен только у пациенток первой группы $(11.90\pm1.10~\mathrm{мкмоль/n};~p<0.050)$. Уровни ГСПГ были значимо ниже (p<0.001) у пациенток первой и второй групп $(12.80\pm3.40~\mathrm{u}~14.70\pm3.90~\mathrm{нмоль/n})$ по сравнению с пациентками третьей группы $(64.80\pm9.20~\mathrm{нмоль/n})$.

По данным клинического и лабораторно-инструментального обследования нами были определены следующие типы СПКЯ у пациенток с нарушениями жирового обмена. Фенотип А (сочетание хронической олиго- или ановуляции с поликистозной морфологией и гиперандрогенизмом) встречался с наибольшей частотой и был диагностирован у 23 (62,2%) пациенток: 15 (78,9%) больных СПКЯ в первой группе, 6 (66,7%) – во второй, 3 (33,3%) – в третьей. Фенотип С (сочетание гиперандрогенизма и поликистозной морфологии) был диагностирован у 9 (24,3 %) женщин: 4 (21,1 %) – в первой группе, 3 (33,3%) – во второй, 2 (22,2%) – в третьей. Фенотип D (сочетание олиго- или ановуляции и поликистозной морфологии яичников) был обнаружен в 5 (13,5%) наблюдениях исключительно у пациенток с дислипидемией и нормальным весом – 55,6% от числа больных

СПКЯ в третьей группе.

Анализ уровней гормонов у пациенток с олиго- или аменореей без диагноза СПКЯ выявил следующие особенности: у пациенток с ожирением наблюдались достоверно более высокие (p < 0,050) показатели $\Pi\Gamma$ $(7,16 \pm 1,31 \text{ ME/л})$ соотношения ЛГ/ФСГ $(1,20\pm0,23)$, тестостерона $(2,20\pm0,30)$ нмоль/л) и ДГЭА-С $(9,10 \pm 1,20 \text{ мк}$ моль/л) по сравнению с пациентками третьей группы (ЛГ: $3,42 \pm 0,12$ МЕ/л; $\Pi\Gamma/\Phi$ СГ: 0,81 ± 0,20; тестостерон: $1,23 \pm 0,20$ нмоль/л; ДГЭА-С: $4,80 \pm$ 1,01 мкмоль/л). Полученные данные указывают на тенденцию к гиперандрогенемии у женщин с ожирением. Характерным биохимическим признаком олигоменореи и особенно аменореи у пациенток с дислипидемией стало соотношение ЛГ/ Φ СГ < 1, что указывало на тенденцию к гипогонадотропному состоянию.

Фертильность была оценена у 92 женщин: у 32 пациенток первой группы, 27 – второй и 33 – третьей. Снижение фертильности установлено у 69 (75,0%) женщин, из них у 57 (82,6%) – бесплодие, у 12 (17,4%) – повторные самопроизвольные выкидыши в І триместре беременности. Анализ нарушений фертильности в группах показал, что распространенность бесплодия среди женщин с дислипидемией (78,1 и 63,6% в первой и второй группах соответственно) достоверно превышала показатель 40,7% у паци-

енток с ожирением и нормальной липидограммой (p < 0.050). У пациенток с избыточным весом и дислипидемией самопроизвольный выкидыш в анамнезе встречался в 18.8% наблюдений, что достоверно чаще по сравнению с пациентками второй и третьей групп $(7.4\ u\ 12.1\%;\ p < 0.05)$ и превышает популяционный показатель 16.0%.

На втором этапе исследования мы рекомендовали прием XMA-KOK (Белара) 29 женщинам основной и 12 женщинам контрольной групп, желающим предохраняться от беременности и не имеющим противопоказаний к использованию комбинированной гормональной контрацепции. Клиническая характеристика участниц основной группы, включенных во второй этап исследования, представлена в табл. 4.

Через 12 недель после начала применения XMA-КОК мы оценили эффекты вмешательства по следующим характеристикам: контроль менструального цикла, переносимость (оценка побочных реакций), динамика массы тела, изменения биохимических параметров крови, удовлетворенность пациенток методом контрацепции.

У всех женщин, применявших ХМА-КОК, были отмечены регулярные менструальноподобные кровотечения отмены в период 7-дневного безгормонального интервала. В первом и втором циклах приема XMA-КОК 9 (21,95%) пациенток жаловались на появление необильных кровяных выделений между менструациями. Межменструальные кровяные выделения сохранились в течение всего периода наблюдения у 2 женщин основной группы (1 – с исходным нарушением по типу АМК, 1 – с исходно нормальным менструальным циклом и ожирением без дислипидемии) и у 1 женщины группы контроля.

Среди других побочных реакций, предположительно связанных с приемом XMA-КОК, у 6 (14,6%) с исходно регулярным ритмом менструаций (5 из группы контроля и 1 из первой группы исследования) наблюдались болезненное нагрубание молочных желез (n=8), отечность (n=4), головная боль (n=1) и тошнота (n=1). Побочные эффекты были незначительно выражены и ни в одном случае не потребовали отмены XMA-КОК. Серьезных нежелательных явлений за 12-недельный

Таблица 4 Клиническая характеристика женщин, принимавших КОК

Клинические диагнозы		I группа (n = 14)	II группа (n = 8)	III группа (n = 7)
СПКЯ		7 (50%)	2 (25%)	1 (14,3%)
A	Олиго- или аменорея	6 (42,9%)	-	-
Ановуляторная дисфункция яичников	AMK	-	-	1 (14,3%)
Нормальное состояние менструальной функции		1 (7,1%)	6(75%)	5 (71,4%)

период наблюдения зарегистрировано не было. Большинство женщин (95,1%) были удовлетворены приемом ХМА-КОК и выразили готовность применять препарат в дальнейшем; 2 (4,9%) женщины отказались от продолжения приема КОК в связи с недостаточным контролем менструального цикла.

Антропометрические показатели за 12-недельный период наблюдения не претерпели существенных изменений. Средний ИМТ у женщин с избыточным весом исходно составлял 31,4 (6,5) кг/м², после 12 недель приема XMA-КОК -30,9 (5,1) кг/м². У женщин с нормальным весом ИМТ до начала терапии был 21,2 (3,1) кг/м², после 12 недель приема XMA-КОК -21,3 (3,0) кг/м².

Результаты оценки липидного спектра крови представлены в табл. 5. Как из нее следует, существенных изменений липидограммы во время использования ХМА-КОК не наблюдалось ни у здоровых женщин, ни у пациенток с нарушениями метаболизма. Более того, у пациенток с нарушениями метаболизма была отмечена позитивная тенденция к снижению соотношения ЛПНП и ЛПВП при сохраненном уровне холестерина. Индивидуальный анализ динамики показателей жирового обмена показал нежелательные сдвиги в показателях липидограммы (существенное повышение уровней общего холестерина с соответствующим увеличением ХС ЛПВП и ХС ЛПНП) у 3 женщин. Две из них принадлежали к третьей группе (диагнозы АМК и СПКЯ), одна – к первой группе с диагнозом «ановуляторная дисфункция на фоне ожирения». Мы рекомендовали этим пациенткам прекратить прием ХМА-КОК; при дальнейшем наблюдении показатели липидного спектра вернулись к исходным значениям в течение месяца.

В итоге контрацептивный препарат, содержащий хлормадинона ацетат, продолжили принимать 37 (90,2%)

женщин, не планирующих беременность в ближайшее время.

Обсуждение результатов

Анализ результатов исследования показал, что нарушения менструального цикла, преимущественно по типу олиго- или аменореи, наблюдаются у большинства пациенток с дислипидемией как при наличии ожирения, так и при нормальной массе тела. В то же время у большинства женщин с ожирением и нормальными показателями обмена липидов отмечался регулярный менструальный цикл. Нарушения цикла встречались у 28% пациенток с ожирением без дислипидемии, распределяясь с равной частотой на варианты олиго- или аменореи и АМК. По данным литературы, нарушения менструальной функции у женщин с избыточным весом или ожирением наблюдаются в 30-59 % случаев [11], при этом тяжесть нарушений напрямую взаимосвязана с количеством висцерального жира [5], но вопрос о дополнительных факторах, негативно влияющих на ритм менструаций у женщин, остается открытым. На основании полученных нами данных можно предположить существенную и независимую роль дислипидемии в реализации патогенеза этих нарушений, что подтверждается высокой распространенностью менструальной дисфункции у пациенток с нормальным весом и дислипидемией.

Женщины с расстройствами жирового обмена характеризуются несколькими вариантами эндокринных нарушений репродуктивного здоровья: СПКЯ; нарушение менструального цикла, ассоциированное с ожирением; нарушение менструального цикла, ассоциированное с лислипилемией. Избыточная масса тела и дислипидемия являются частыми спутниками СПКЯ [1, 13], но фенотипические особенности синдрома у пациенток с нарушениями обмена веществ очерчены недостаточно. В нашем исследовании у пациенток с нарушениями жирового обмена наблюдались фенотипы СПКЯ, связанные с поликистозной морфологией. У женщин с ожирением наблюдался гиперандрогенизм, в то время как дислипидемия при нормальной массе тела чаще была ассоциирована с СПКЯ без гиперандрогенизма. Это согласуется с данными, полученными в других исследованиях [14], и дополнительно указывает на ведущую роль инсулинорезистентности в формировании гиперандрогенизма.

В отсутствие СПКЯ ожирение также связано с гиперандрогенемией, в то время как дислипидемия при нормальной массе тела ассоциирована с нормоандрогенным гормональным статусом, имеющим очевидную тенденцию к гипогондотропному состоянию.

Нарушения жирового обмена связаны с нарушением фертильности, что подтвердилось и в нашем исследовании. Показательно, что среди пациенток с дислипидемией эндокринное бесплодие встречалось достоверно чаще, чем среди женщин с ожирением и нормальной липидограммой. Данные литературы сви-

Таблица 5 Динамика показателей липидного обмена на фоне приема КОК с хлормадиноном

Биохимические показатели	Женщины с нарушениями жирового обмена (n = 29)		Женщины контрольной группы (n = 12)	
	Исходно	После 12 недель	Исходно	После 12 недель
Общий холестерин (3,20–5,60 ммоль/л)	5,89 (0,32)	5,93 (0,74)	4,47 (0,46)	4,50 (0,52)
XC ЛПВП (1,30-1,70 ммоль/л)	1,11 (0,26)	1,25 (0,27)	1,69 (0,24)	1,74 (0,23)
XC ЛПНП (1,71-3,50 ммоль/л)	3,90 (0,20)	3,79 (0,52)	2,72 (0,42)	2,71 (0,44)
Триглицериды (0,41–1,80 ммоль/л)	1,50 (0,29)	1,15 (0,44)	0,84 (0,26)	0,87 (0,29)

детельствуют о высокой распространенности бесплодия и потерь беременности среди женщин с ожирением [4], объясняя этот феномен нарушением овариальной функции и ухудшением качества ооцитов [1], приводящими к снижению способности к зачатию даже при наличии овуляции [12]. Наши данные подтверждают эти положения, демонстрируя повышенный риск бесплодия у женщин второй группы с регулярным овуляторным циклом. Вместе с тем заслуживает внимания фактор дислипидемии, который существенно повышает риск бесплодия в отсутствии ожирения. Частота самопроизвольных выкидышей, по нашим данным, меньше зависит от нарушений жирового обмена и превышает популяционные значения только у пациенток с ожирением и дислипидемиями.

Несмотря на сниженную фертильность, женщины с нарушениями жирового обмена нуждаются в предохранении от нежеланной беременности, а для пациенток с нарушениями менструального цикла, особенно при СПКЯ, применение контрацепции может иметь лечебный потенциал [15]. В контексте лечебных преимуществ упоминаются прежде всего КОК, а их использование у больных СПКЯ признано первой линией терапии. Однако, выбирая метод контрацепции у больных с нарушениями жирового обмена, мы должны помнить о безопасности приема эстроген-гестагенных комбинаций, влияние которых на метаболизм отнюдь не однозначно. Среди побочных эффектов КОК описаны гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия, а при наличии остаточного андрогенного потенциала у прогестина в составе КОК – неблагоприятное изменение соотношения липопротеинов в сторону ХС ЛПНП.

Препарат Белара был нами выбран не только потому, что хлормадинона ацетат является прогестином с доказанной клинической антиандрогенной активностью [16], важной для женщин с гиперандрогенными состояниями, ассоциированными с нарушениями жирового обмена. ХМА-КОК обладает высоким уровнем безопасности и хорошей переносимостью, позволяющими планировать долговременную контрацепцию как здоровым женщинам, так

и женщинам, нуждающимся в дополнительных лечебных мероприятиях в связи с репродуктивными нарушениями.

Результаты нашего исследования подтвердили хорошую переносимость и безопасность применения ХМА-КОК у женщин с нарушениями жирового обмена. Мы не выявили существенных изменений массы тела за период наблюдения, хотя следует оговориться, что он был недостаточен для окончательных выводов. Однако, апеллируя к данным литературы, можно утверждать, что использование низкодозированных КОК не ведет к значимым изменениям веса даже у женщин с избыточной массой тела [17]. Наши данные по отсутствию существенной динамики липидного обмена при использовании ХМА-КОК и наличию положительных изменений соотношения липопротеинов, указывающих на потенциальное снижение риска атеросклероза, совпадают с таковыми в доступной литературе [18]. Тем не менее мы считаем необходимым мониторировать уровни холестерина, липопротеинов и триглицеридов у женщин с исходным повышением показателей общего холестерина, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП (исходная гипертриглицеридемия является противопоказанием к назначению комбинированной гормональной контрацепции). При негативной динамике указанных параметров отмена КОК приводит к их быстрой нормализации без каких-либо последствий для здоровья. При нормальной исходной липидограмме у женщин с ожирением, как и у здоровых женщин, нет необходимости в контроле биохимических показателей жирового обмена.

Заключение

Таким образом, у пациенток с нарушениями жирового обмена формируются различные варианты нарушений менструальной функции, характеристики которых определяются не только присутствием ожирения, но и дислипидемиями, в том числе при нормальной массе тела. Исходя из этого, пациенткам с нарушениями менструального цикла следует оценивать параметры углеводного и жирового обмена для оптимизации тактики дальнейшего ведения. При необходимости назначения гормональной контрацепции и отсутствии противопоказаний к использованию комбинированных препаратов средством оптимального выбора для женщин с нарушениями жирового обмена можно считать низкодозированный КОК, содержащий хлормадинона ацетат.

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки исследования и конфликта интересов в отношении данной публикации.

Список литературы

- Аганезова Н. В., Аганезов С. С. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. Акушерство и гинекология. 2016; 6: 18–25.
- Иловайская И. А. Влияние ожирения у женщин на фертильность и вынашивание беременности. РМЖ. 2016: 1: 32–37.
- Санта-Мария Фернандес Д. О., Кузнецова И. В., Гитель Е.П. Комплексная терапия нарушений менструального цикла у пациенток раннего репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2015; 5: 26–32.
- Galliano D., Bellver J. Female obesity: short- and longterm consequences on the offspring. Gynecol Endocri nol. 2013; 29 (7): 626–31.
- Crujeiras AB, Casanueva FF. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. Hum Reprod Update. 2015; 21 (2): 249–61.
- Balsan GA, Vieira JL, Oliveira AM, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. Rev Assoc Med Bras (1992). 2015; 61 (1): 72–80.
- Seif MW, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015: 29 (4): 516–27
- Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol Sci. 2013; 56 (3): 137–142.
- Kowalska K, Ściskalska M, Bizoń A, Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. Influence of oral contraceptives on lipid profile and paraoxonase and commonly hepatic enzymes activities. J Clin Lab Anal. 2018; 32 (1): e22194.
- Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Вартапетова Н.В., и др. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ (клинические рекомендации), ООО «Верди». М., 2012. 242 с.
- Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E et al. Associations of menstrual cycle irregularities with age, obesity and phenotype in patients with polycystic ovary syndrome. Hormones (Athens). 2015; 14 (3): 431–7.
- Можинская Ю.В., Белик С.Н., Подгорный И.В., Аветисян З.Е. Ожирение как фактор риска репродуктивных неудач. Синергия Наук. 2017; 16: 732–740.
- Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F et al. Insulinresistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. Gynecol Endocrinol. 2016; 32 (5): 343–353.
- Чернуха Г. Е., Блинова И. В., Купрашвили М. И. Эндокринно-метаболические характеристики больных с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2011; 2: 70-76.
- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. Int J Endocrinol Metab. 2013; 11 (1): 41–47.
- Kerscher M, Reuther T, Krueger N, Buntrock H. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013: 27 (5): 601–608.
- Mayeda ER, Torgal AH, Westhoff CL.Weight and Body Composition Changes During Oral Contraceptive Use in Obese and Normal Weight Women. J Womens Health (Larchmt) 2014; 23 (1): 38–43.
- 18. Winkler UH, Röhm P, Höschen K. An openlabel, comparative study of the effects of a dose-reduced oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol / 2 mg chlomadinone acetate on hemostatic parameters and lipid and carbohydrate metabolism variables. Contraception. 2010; 81: 391–400.

Для цитирования: Ведзижева Э. Р., Кузнецова И. В. Репродуктивное здоровье женщин с расстройствами жирового обмена. Медицинский алфавит. 2020; (4): 27–32. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-27-32

For citation: Vedzizheva E. R., Kuznetsova I. V. Reproductive health of women with fat metabolism disorders. Medical alphabet. 2020; (4): 27–32. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-27-32

