

3. 2019 ISCD Official Positions – Pediatric [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-pediatric/>. – Date of access: 12.12.2019.

4. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski [et al.] // Endokrynol Pol. – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 319–327.

МЕТФОРМИН, КАК ИНДУКТОР ОВУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ганчар Е.П., Кажина М.В.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. В настоящее время исследование метаболического синдрома (МС) приобрело особую важность в связи с пандемическим характером его распространения. Количество публикаций в современной отечественной и зарубежной литературе, посвященных МС неизменно растет [1]. Общеизвестны негативные последствия ожирения для репродуктивной функции. У пациентов с ожирением и МС чаще отмечаются ановуляторные циклы и аномальные маточные кровотечения, гиперплазия и рак эндометрия, бесплодие, выкидыши и осложнения беременности [2]. Ввиду того, что в основе МС лежит инсулинорезистентность, для его терапии применяют инсулинсенситайзеры – препараты, увеличивающие чувствительность тканей к инсулину, к которым относятся бигуаниды (метформин). Метформин был синтезирован в 1922 г. и применяется в клинической практике с 1957 г., являясь на современном этапе единственным представителем группы бигуанидов, используемых для терапии нарушений углеводного обмена [3].

Однако до сих пор не систематизированы показания для назначения метформина для пациентов в гинекологической практике у женщин с МС, нет четких регламентирующих документов, позволяющих назначать данный препарат, с целью индукции овуляции у пациентов с МС.

Цель. Оценить эффективность комплексной терапии, включающей метформин, в лечении хронической ановуляции у женщин с МС

Методы исследования.

Обследованы 322 пациента с МС в возрасте от 24 до 35 лет (средний возраст $29,7 \pm 5,2$ года), страдающих хронической ановуляцией. Ановуляция подтверждена сонографически и лабораторно (увеличение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ)). Индекс массы тела (ИМТ) составил – $34,5 \pm 4,3$ кг/м². Нарушение функции яичников было диагностировано у всех пациентов. У 25,5% женщин была выявлена ановуляция на фоне регулярного ритма менструации, у 55,9% – на фоне

олигоменореи, у 18,6% – на фоне вторичной аменореи. Средняя длительность нарушений менструального цикла составила $8,5 \pm 1,2$ года. Синдром поликистозных яичников выявлен у 74,5% женщин с МС. Длительность бесплодия составила $3,8 \pm 1,5$ года.

Всем пациентам были даны четкие диетические рекомендации, предлагалось ведение пищевого дневника. Проводилась постепенная коррекция питания и введение умеренно гипокалорийной диеты. Рекомендовалась физическая нагрузка. Все пациенты получали лекарственное средство – метформина гидрохлорид, назначаемое перорально в режиме увеличения дозы каждую неделю с выходом в 2000 мг/сутки в течение 3-6 месяцев. Через 3 и 6 месяцев после начала терапии оценивались: антропометрические показатели, концентрации гормонов в сыворотке крови, факт восстановления менструального цикла и наступления беременности.

Гормональное обследование проводилось на 2-3 день самостоятельного или индуцированного менструального цикла. Концентрацию лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), соматотропного гормона (СТГ), эстрадиола (E_2), 17α -оксипрогестерона (17α -ОПН), дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС) в сыворотке крови определяли радиоиммунными методами, концентрацию свободного тестостерона (Т) – иммуноферментным методом. Расчет индексов инсулинорезистентности (ИР) производился по формулам: $HOMA = \text{инсулин (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$, где показатель > 3 указывает на инсулинорезистентность. Индекс $Caro = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / \text{инсулин натощак (мкЕД/мл)}$, где показатель $< 0,33$ указывает на инсулинорезистентность. Уровень антимюллеров гормона (АМГ) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 10.0 (SN - AXAR207F394425FA-Q). Оценку эффективности терапии проводили с помощью метода парных сравнений Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

В результате проведенной терапии произошли изменения в антропометрических параметрах пациентов с МС (табл.1).

Уменьшение объема жировой ткани сопровождалось улучшением метаболических процессов, снижением атерогенных фракций липидов и повышению ХС ЛПВП, нормализацией углеводного обмена. Основные показатели метаболического статуса на фоне лечения у женщин с МС отражены в таблице 2.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о значительном уменьшении уровня инсулина на фоне лечения у пациентов с МС.

Изменения гормонального статуса пациентов с МС на фоне лечения отражены в таблице 3.

Таблица 1 – Антропометрическая характеристика пациентов с МС до и после лечения (Ме, (25;75%))

Параметры	До лечения (n=322)	Через 3 месяца лечения (n=288)	Через 6 месяцев лечения (n=220)
Вес, кг	99,0 (92,9-105,4)	88,6 (81,7-94,0)*	84,6 (78,7-94,0)*
ИМТ, кг/м ²	34,5 (33,97-38,16)	32,05 (29,96-33,83)*	30,05 (27,96-30,83)*
ОТ/ОБ	0,95 (0,92-0,97)	0,89 (0,85-0,91)*	0,82 (0,80-0,89)*

Примечание – * различия достоверны по сравнению с исходными параметрами ($p < 0,05$)

Таблица 2 – Метаболический статус на фоне лечения у женщин с МС (Ме, (25;75%))

Показатель	До лечения n=322	Через 3 месяца лечения (n=288)	Через 6 месяцев лечения (n=220)
Гликемия, ммоль/л	5,8 (5,6-5,9)	5,4 (5,4-5,5)	5,4 (5,4-5,5)
Инсулин	25,16 (19,99-35,67)	15,88 (12,11-17,55)*	11,88 (9,11-13,55) *
Индекс Нома	6,37 (4,85-9,15)	5,35 (3,94-7,57) *	4,35 (3,94-6,57) *
Индекс Саго	0,23 (0,16-0,3)	0,28 (0,2-0,36)*	0,38 (0,34-0,42)*
холестерин, ммоль/л	5,8 (5,7-6,0)	5,5 (5,4-5,7) *	5,3 (5,3-5,7) *
триглицериды, ммоль/л	1,89 (1,78-,1)	1,87 (1,78-2,01) *	1,7 (1,7-2,0) *
ЛПВП, ммоль/л	1,21 (1,14-1,25)	1,28 (1,23-1,32) *	1,3 (1,28-1,36) *
ЛПНП, ммоль/л	1,81 (1,46-2,06)	1,7 (1,28-1,98) *	1,6 (1,2-1,9) *
Коэффициент атерогенности	3,88 (3,61-4,09)	3,35 (3,23-3,47) *	3,3 (3,2-3,4) *

Примечание – * различия достоверны по сравнению с исходными параметрами ($p < 0,05$)

Таблица 3 – Гормональный статус на фоне лечения у женщин с МС (Ме, (25;75%))

Показатель	До лечения (n=322)	Через 3 месяца лечения (n=288)	Через 6 месяцев лечения (n=220)
ЛГ МЕ/л	22,4 (21,3-23,5)	18,4(17,2-19,1)*	18,3 (17,0-18,9)*
ФСГ МЕ/л	6,8 (6,4-7,2)	6,3(6,0-6,6)	6,3(6,2-6,4)
ЛГ/ФСГ	3,4 (3,1-3,7)	3,0(2,8-3,4)*	2,3 (2,0-2,6)*
СТГ мг/мл	3,8 (3,3-4,5)	7,8 (6,8-8,2)*	11,2 (10,2-12,3)*
ДГА мкмоль/л	8,2 (7,5-8,9)	7,7 (6,8-8,1)	7,2 (6,5-7,8)
17 α -ОПК	3,2 (2,7-3,7)	2,9 (2,6-3,6)	2,8 (2,4-3,7)
Э ₂ пмоль/л	232,5 (202,5-262,5)	200 (191-221)	201 (189-218)
Свободный тестостерон, нмоль/л	4,2 (4,0-4,4)	3,3 (3,1-3,5)*	2,1 (2,0-2,2)*
АМГ нг/мл	11 (14,1-9,1)	9 (3,5-5,5)*	3,2 (2,6-3,7)*

Мониторинг гормональных параметров показал, что на фоне комплексной терапии средний уровень ЛГ уменьшился в 1,2 раза, индекс ЛГ/ФСГ – в 1,5 раза ($p < 0,05$). Обратная ситуация наблюдалась в отношении сывороточного уровня

СТГ: у пациентов с МС данный показатель увеличился в 2,9 раза после 6 месяцев терапии. На фоне приема метформина (в первые недели) жалобы на тошноту, метеоризм и диарею предъявляли 42 (13,0%) пациента, что, однако, не явилось причиной отказа от лечения. Данные жалобы нивелировались постепенным повышением дозы препарата.

Согласно полученным данным 6-месячный курс комплексной терапии способствовал уменьшению индекса Нома в 1,5 раз и увеличению индекса Саго в 1,7 раза, что закономерно отразилось в снижении базальной секреции инсулина в 2,1 раза. На фоне терапии метформином средние уровни тощачевой глюкозы достоверно не изменились. При этом не было ни одного случая развития гипогликемической реакции.

Мониторинг гормональных параметров показал, что на фоне комплексной терапии средний уровень ЛГ уменьшился в 1,2 раза, индекс ЛГ/ФСГ – в 1,5 раза ($p < 0,05$). На фоне приема метформина уровень свободного тестостерона снизился в 2 раза. По результатам нашей работы уровень АМГ снизился значительно – в 3,4 раза ($p < 0,05$).

Лечение метформином оказалось эффективным: у 62,4% из пролеченных пациентов восстановился менструальный цикл, у 31,7% наступила беременность.

Выводы.

1. Комплексная терапия, сочетающая диетические рекомендации, физическую нагрузку и прием метформина, у женщин с МС способствует редукции массы тела, нормализации метаболического и гормонального фона.

2. Доказана высокая эффективность терапии метформином, проявляющаяся нормализацией менструального цикла (62,4%) и восстановлением фертильности (31,7%).

3. Снижение концентрации АМГ в процессе терапии метформином является маркером эффективности препарата в восстановлении овариальной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Метаболический синдром – нерешённая проблема медицины и современного общества / О.М. Урясьев, Д.Ю. Горбунова, О.Н. Щербакова и др. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №1. – С.160-164.

2. Этиология и патогенез бесплодия при ожирении как компонент метаболического синдрома / М.В. Ткачева, А.Ю. Гордеева, А.В. Белостоцкий и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, №5. – С. 75–79.

3. Кондратьева, Л.В. Метформин в терапии метаболических нарушений: гликемические и негликемические эффекты / Л.В. Кондратьева, Л.П. Иванова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2017. – №2. – С.22-27.