

Коритко О.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

## Лікування пацієток з безплідністю, асоційованою з метаболічним синдромом

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:459-62. doi: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112893

**Резюме.** Лекція присвячена лікуванню пацієток з безплідністю, асоційованою з метаболічним синдромом.

**Ключові слова:** безплідність; метаболічний синдром

Проблема ожиріння становить загрозу здоров'ю населення. Згідно з даними ВООЗ, 1,7 млрд людей на планеті мають надмірну масу тіла, а до 2025 р. 40 % чоловіків і 50 % жінок страждатимуть від ожиріння. Метаболічний синдром (МС) у жінок репродуктивного віку практикуючі лікарі знали раніше як нейро-обмінно-ендокринний синдром, що перебігає за типом легкої форми хвороби Кушинга. У жінок репродуктивного віку МС є однією з найчастіших причин ановуляторної безплідності, ранніх втрат вагітності. Частота цієї патології становить приблизно 30–35 % у структурі порушень репродуктивної функції і до 70 % — серед пацієток із рецидивуючими гіперпластичними процесами ендометрія.

Механізми формування МС детально вивчені в клінічних і експериментальних дослідженнях. Під впливом різних чинників (пологи, аборти, нейроінфекції, стреси, операції, травми тощо) порушується нейроендокринна регуляція функції гіпоталамуса. Тому спостерігаються різноманітні дієцефальні симптоми (порушення сну, апетиту, спрага, запаморочення, біль голови, артеріальна гіпертензія (АГ) та ін.), що вказують на центральний (гіпоталамічний) генез цієї патології. До патогенезу МС втягуються декілька систем: гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози, гіпоталамус — гіпофіз — яєчники, автокринна й ендокринна система вісцеральної жирової тканини.

Наслідком порушення нейроендокринного контролю функції гіпоталамуса є підвищення секреції й виділення адренокортикотропного гормону (АКТГ) і пролактину; також порушується ритм виділення гонадоліберину і, відповідно, гонадотропінів у гіпофізі. Естрон, що синтезується з андрогенів,

підвищує чутливість гіпофіза до гонадоліберину й призводить до формування вторинних полікістозних яєчників (ПКЯ). У відповідь на надмірну стимуляцію АКТГ у надниркових залозах підвищується продукція кортизолу й андрогенів. Гіперкортизолізм сприяє специфічному розподілу жирової тканини з переважним відкладенням жирової тканини в ділянці плечового пояса, живота й мезентерію внутрішніх органів. Такий тип ожиріння називають вісцеральним (синоніми: центральне, кушингоїдне, чоловіче, андроїдне).

Кортизол безпосередньо сприяє інсулінорезистентності (ІР) — зниженню чутливості периферичних тканин (скелетної мускулатури) до інсуліну. Як наслідок ІР розвивається гіперінсулінемія в результаті гіперфункції бета-клітин підшлункової залози з метою підтримання нормоглікемії. Наступний етап, як результат гіперінсулінемії, — це порушення ліпідного спектра крові (дисліпідемія), що характеризується підвищенням рівня атерогенних чинників (тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ)) і зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Це призводить до розвитку атеросклерозу й артеріальної гіпертензії. Розвиток метаболічних порушень відбувається послідовно, відповідно до тривалості захворювання. Тому АГ, обов'язковий компонент МС, проявляється зазвичай після 35 років. Порушення нейромедіаторного контролю за функцією центрів харчової поведінки, що знаходяться в гіпоталамусі, призводить до підвищення споживання їжі, унаслідок чого збільшується ступінь ожиріння.

Андрогени з надниркових залоз (ДГЕА-С, тестостерон) і тестостерон, що синтезується в жировій тканині, також сприяють периферичній ІР. Отже, результатом активації осі «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози» є формування вісцерального ожиріння, ІР (гіперінсулінемія), дисліпідемії й АГ. Наслідком ендокринно-метаболических порушень у репродуктивному віці є ановуляторна безплідність, а в перименопаузі — розвиток цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, серцево-судинних захворювань (ССЗ), аденокарциноми ендометрія. Роль інсуліну в оваріальній функції зводиться до посилення ЛГ-залежного синтезу тестостерону й підвищення його біодоступності.

У жінок із метаболічним синдромом ПКЯ формуються внаслідок не лише метаболічних змін, але й первинного порушення нейромедіаторного контролю секреції гонадоліберину. Надлишок андрогенів спочатку з надниркових залоз, а потім із ПКЯ надходить у жирову тканину, де підвищується синтез естрогену. Естроген, що синтезується поза гонадами, призводить до розвитку гормонально залежних захворювань у репродуктивній системі. У результаті вищеописаних ендокринно-метаболических порушень різко збільшується продукція андрогенів. Тому слід чітко встановити джерела андрогенів, на які необхідно впливати при призначенні лікування. Виділяють такі основні джерела гіперпродукції андрогенів: надниркові залози, жирова тканина, гіперінсулінемія, полікістозні яєчники.

Основною ознакою МС є порушення менструальної й генеративної функцій на тлі прогресуючого збільшення маси тіла. До основних скарг пацієнток належать порушення менструального циклу, невиношування вагітності, безплідність, надмірне обволосіння, ожиріння й численні діенцефальні скарги. При цьому надмірну масу тіла пацієнтки пов'язують з ендокринними порушеннями, а не з аліментарними чинниками. Лише при ретельно зібраному анамнезі можна встановити наявність підвищеного апетиту й неадекватного ставлення до кількості споживаних калорій. Це пов'язано з порушенням функції центрів харчової поведінки, що знаходяться в гіпоталамусі. Із перенесених захворювань відзначається велика частота гострих респіраторних вірусних інфекцій, іншої екстрагенітальної патології. Спадковість у більшості пацієнток обтяжена порушеннями репродуктивної функції, ожирінням, ЦД 2-го типу, ССЗ.

Вік менархе не відрізняється від показника в популяції — 12–13 років. Характерною ознакою є вторинне порушення менструального циклу після впливу різних чинників на тлі збільшення маси тіла. Порушення менструального циклу розпочинається зі збільшення тривалості циклу з недостатністю лютеїнової фази, а потім розвиваються олігоаменорея й хронічна ановуляція. Слід відзначити велику частоту дисфункціональних маткових кровотеч — до 20 %. При об'єктивному дослідженні діагностується ожиріння (індекс маси тіла понад

30 кг/м<sup>2</sup>). Тип ожиріння визначається за співвідношенням «окружність талії/окружність стегон», значення якого понад 0,85 характерне для вісцерального розподілу жирової тканини здебільшого в ділянці плечового пояса й живота.

Важливою клінічною ознакою є наявність смуг розтягування на шкірі живота, стегон від блідо-рожевого до багрового кольору. Часто спостерігаються зміни шкіри за типом негроїдного акантозу, що проявляється у вигляді шорстких гіперпігментованих ділянок шкіри в місцях тертя й складок (пахові, пахові, під молочними залозами, на животі). Ці зміни шкіри є клінічною ознакою ІР. При огляді спостерігаються виражені андрогенозалежні прояви (гірсутизм та ін.), що обумовлено впливом не лише андрогенів із надниркових залоз, але й позагонадно синтезованого тестостерону у великій кількості жирової тканини. При формуванні вторинних ПКЯ відзначається посилення росту стрижневого волосся не лише по білій лінії живота, навколососкових полях і внутрішній поверхні стегон, але й часто — в ділянці підборіддя, бакенбард, на грудині, спині, сідницях.

При цьому в деяких пацієнток наявні ознаки вірильного синдрому — андрогенозалежна алопеція й зниження тембру голосу.

Стан молочних залоз характеризується їх гіпертрофією за рахунок жирової тканини й великою частотою фіброзно-кістозної мастопатії.

Діагностика не становить складності, оскільки ґрунтується на типовій клінічній симптоматиці й даних анамнезу: порушення менструального циклу на тлі збільшення маси тіла, вісцеральне ожиріння й діенцефальні скарги. Трансвагінальна ехографія на початку захворювання виявляє мультифолікулярні яєчники, а приблизно через 3–5 років — ПКЯ з потовщеною гіперехогенною капсулою, що іноді можуть бути збільшені в 2–6 разів.

Гормональні порушення характеризуються підвищенням у крові концентрацій АКТГ, кортизолу, пролактину. Рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) можуть бути нормальними, а при формуванні вторинних ПКЯ підвищуються концентрації ЛГ зі збільшенням співвідношення ЛГ/ФСГ до 2,5–3. Підвищені також рівні інсуліну й знижені концентрації статевих стероїдзв'язуючих глобулінів (ССЗГ). Крім того, характерне збільшення вмісту 17-ОН прогестерону, тестостерону і ДГЕА-С у крові, що доволі часто призводить до необґрунтованого призначення дексаметазону (аналог кортизолу). Це не слід розглядати як патогенетично обґрунтовану терапію гіперандрогенії з надниркових залоз, оскільки в цих пацієнток і без того підвищені концентрації кортизолу.

Слід зазначити, що гормональні дослідження не є вирішальними в діагностиці МС, оскільки їх дані дуже варіабельні у зв'язку з підвищенням біологічно активних фракцій тестостерону та естрадіолу за рахунок зниження продукції ССЗГ, що індукується інсуліном.

При біопсії ендометрія відзначають велику частоту гіперпластичних процесів і аденоматозу (до 60 %), що, поза сумнівом, пов'язано з вираженими метаболічними порушеннями. Тому практикуючі лікарі повинні ставитися до цих пацієнток з онкологічною настороженістю й рекомендувати роздільне вишкрібання за наявності порушень менструального циклу, а також ехографічних ознак гіперплазії ендометрія.

Метаболічний гомеостаз характеризується підвищенням у крові рівня інсуліну, ЛПНЩ і ЛПДНЩ, тригліцеридів, зниженням концентрацій ЛПВЩ. Пероральний глюкозотолерантний тест із визначенням базальних і стимульованих глюкозою (через 2 год після прийому 75 г глюкози) концентрацій інсуліну й глюкози виявляє порушення толерантності до глюкози. Інформативним також можна вважати визначення індексу НОМА (математична модель), значення якого понад 2,5 свідчить про ІР. Для підрахунку цього індексу потрібні тільки значення базальних концентрацій глюкози й інсуліну, які перемножуються й діляться на 22,5.

Відновлення менструальної й генеративної функцій можна добитися на тлі нормалізації маси тіла. Найчастішою помилкою практикуючих лікарів є стимуляція овуляції на тлі ожиріння. Для забезпечення успіху лікування важливим є раннє виявлення захворювання на стадії функціональних порушень, ще до формування ПКЯ. У цьому випадку зниження маси тіла на тлі терапії призводить до відновлення генеративної функції. На першому етапі мета лікування полягає в зниженні маси тіла на тлі раціонального харчування й фізичних навантажень. При бесіді з пацієнткою необхідно з'ясувати, як довго в неї наявна надмірна маса тіла, розпитати про спроби зниження маси тіла та ефективність цих заходів. Важливо оцінити зацікавленість і мотивацію пацієнтки, оскільки жінки, які планують вагітність, ретельніше дотримуються рекомендацій лікаря. Слід з'ясувати характер харчування й рекомендувати ведення харчового щоденника, а потім оцінити отримані дані впродовж подальших тижнів.

До препаратів, що перешкоджають всмоктуванню жирів, належить орлістат. Орлістат — інгібітор шлунково-кишкових ліпаз, не має системної дії; він перешкоджає розщеплюванню та всмоктуванню 30 % жирів, що надходять із їжею, сприяючи зниженню маси тіла. Рекомендуються помірні фізичні навантаження, що сприяють не лише зниженню маси тіла, але й підвищенню чутливості периферичних тканин до інсуліну. Оскільки в усіх пацієнток відзначається вісцеральне ожиріння, яке завжди характеризується інсулінорезистентністю, рекомендується метформін у дозі до 1500 мг/добу. Ефективним також розглядається призначення верошпірону по 75–100 мг/добу. Препарат чинить гіпотензивну й антиандрогенну дію.

Після зниження маси тіла на тлі дієти і/або медикаментозної терапії в частини жінок відновлюється овуляторний менструальний цикл і настає

вагітність. Ановуляція після нормалізації маси тіла й метаболічних порушень вказує на формування вторинних ПКЯ. У цьому випадку рекомендується стимуляція овуляції консервативним або хірургічним шляхом. Багатофакторний патогенез метаболічного синдрому із залученням багатьох систем організму обумовлює складність і низьку ефективність терапії, основою якої має бути регуляція нейромедіаторного обміну центральної нервової системи на тлі нормалізації маси тіла. Своєчасна корекція метаболічних порушень на функціональній стадії захворювання (до формування ПКЯ) найефективніша у відновленні репродуктивного здоров'я.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Dunaif A. *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis.* *Endocr Rev.* 1997 Dec;18(6):774–800. doi: 10.1210/edrv.18.6.0318.
2. Legro RS. *Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: A premature association?* *Endocr Rev.* 2003 Jun;24(3):302–12. doi: 10.1210/er.2003-0004.
3. Korhonen S, Hippelainen M, Niskanen L, Vanhala M, Saarikoski S. *Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome; a controlled, population-based study.* *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Feb;184(3):289–96. doi: 10.1067/mob.2001.109596.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E. *Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia, and atherosclerotic cardiovascular disease.* *Diabetes Care.* 1991 Mar;14(3):173–94. PMID: 2044434.
5. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, et al. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.* *Circulation.* 2005 Oct 25;112(17):2735–52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.
6. Essah PA, Nestler JE. *Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome.* *Fertil Steril.* 2006 Jul;86 Suppl 1:S18–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.04.013.
7. Soares EM, Azevedo GD, Gadelha RG, Lemos TM, Maranhao TM. *Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome.* *Fertil Steril.* 2008 Mar;89(3):649–55. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.081.
8. Cheung LP, Ma RC, Lam PM, et al. *Cardiovascular risks and metabolic syndrome in Hong Kong Chinese women with polycystic ovary syndrome.* *Hum Reprod.* 2008 Jun;23(6):1431–8. doi: 10.1093/humrep/den090.
9. Vrbikova J, Vondra K, Cibula D, et al. *Metabolic syndrome in young Czech women with polycystic ovary syndrome.* *Hum Reprod.* 2005 Dec;20(12):3328–32. doi: 10.1093/humrep/dei221.
10. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. *The metabolic syndrome.* *Lancet.* 2005 Apr 16–22;365(9468):1415–28. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7.
11. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. *Obesity and polycystic ovary syndrome.* *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Aug;65(2):137–45. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02587.x.

12. *Bhattacharya SM. Metabolic Syndrome in females with polycystic ovary syndrome and International Diabetes Federation criteria. J Obstet Gynaecol Res. 2008 Feb;34(1):62-6. doi: 10.1111/j.1447-0756.2007.00685.x.*

13. *Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009 Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.*

14. *Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. Fertil Steril. 2007 Nov;88(5):1389-95. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.032.*

15. *Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Van Voorhis BJ, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. Obstet Gynecol. 2005 Jul;106(1):131-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000167408.30893.6b.*

16. *Hahn S, Tan S, Sack S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in German women with polycystic ovary syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007 Feb;115(2):130-5. doi: 10.1055/s-2007-967093.*

17. *Goverde AJ, Van Koert AJ, Eijkemans MJ, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. Hum Reprod. 2009 Mar;24(3):710-7. doi: 10.1093/humrep/den433.*

Отримано 25.08.2017 ■

Корытко А.А.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

#### Лечение пациенток с бесплодием, ассоциированным с метаболическим синдромом

**Резюме.** Лекция посвящена лечению пациенток с бесплодием, ассоциированным с метаболическим синдромом.

**Ключевые слова:** бесплодие; метаболический синдром

O.O. Korytko

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

#### Treatment of patients with sterility associated with metabolic syndrome

**Abstract.** A lecture deals with the treatment of patients with sterility associated with metabolic syndrome.

**Keywords:** sterility; metabolic syndrome