

УДК – [618.175+616 – 008.63]-08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© 2010 О.Б. Калинкина, В.А. Мельников

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 29.09.2010

Проведенное исследование показало нормализацию ритма и продолжительности менструаций а также снижение массы тела у пациенток с метаболическим синдромом в результате лечения дисменормом и сибутрамином. Среднее снижение массы тела за период лечения составило 15% от исходной величины. У большинства больных снижение массы тела достигло клинически значимых величин. К концу исследования 50% пациенток достигли снижения массы тела более 5% от исходной величины. Масса тела у 40% пациентов снизилась на 10% и более от исходной, и только у 10% - менее 5%.

Ключевые слова: *метаболический синдром, ожирение, дисменорм, сибутрамин*

Метаболический синдром характеризуется абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией, нарушениями менструальной функции, повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеоартрита, некоторых злокачественных опухолей [2]. Наиболее постоянным симптомом метаболического синдрома является абдоминальное ожирение. По расчетам Всемирной организации здравоохранения в 1995 г. в мире ожирением страдало 200 млн. человек, в настоящее время число лиц с ожирением увеличилось до 300 млн. Многие проблемы ожирения и метаболического синдрома активно обсуждаются, в частности не решен вопрос о роли генетической обусловленности инсулинорезистентности как одного из основных патогенетических признаков метаболического синдрома [2, 3, 5]. Согласно отчету Американской ассоциации заболеваний сердца в 2004 г. патогенез метаболического синдрома связан с ожирением и патологическим распределением жировой ткани, а не с инсулинорезистентностью [3, 5]. Установлено, однако, что чувствительность к инсулину снижается при увеличении количества жира в организме, при нормальной массе инсулинорезистентность не проявляется [2]. Основной причиной распространения метаболического синдрома следует считать эпидемию ожирения [2, 3, 5]. Ряд авторов у больных метаболическим синдромом отмечают высокий уровень С-реактивного белка,

повышенный уровень цитокинов и наличие воспаления [3, 5]. По-видимому, следует говорить не о воспалении, а о синдроме системной воспалительной реакции как ответе на стрессовое воздействие [2]. Ограничение подвижности, снижение нагрузки, повышение калорийности пищи, переизбыток, повышенное употребление соли, алкоголя неизменно приводят к ожирению и метаболическому синдрому [2, 3, 5]. Можно предполагать, что не генетические факторы детерминируют ожирение, а образ жизни выявляет генетические механизмы, которые могли бы не проявиться. Общеизвестно, что изменение образа жизни, ограничение калорийности пищи, снижение массы тела приводят к уменьшению клинических проявлений метаболического синдрома, в том числе и к снижению инсулинорезистентности [1, 2].

Во время физиологической беременности также проявляется инсулинорезистентность. Изменяется углеводный обмен, проявляются «диабетогенные» свойства беременности, изменяется липидный обмен, повышается уровень жирных кислот, которые наряду с глюкозой участвуют в энергетическом обмене. Повышаются масса тела, количество свободного инсулина, регистрируются гипергликемия, склонность к гипертензии. По сути, беременность является моделью метаболического синдрома [2]. Если беременность не сопровождается осложнениями, метаболические изменения ликвидируются [2, 3]. При осложнениях после родов может развиваться послеродовой нейроэндокринный синдром. Послеродовой нейроэндокринный синдром является вариантом метаболического синдрома. Послеродовые

*Калинкина Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1
Мельников Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1. E-mail:maiorof@mail.ru*

метаболические нарушения, в первую очередь ожирение, возникали только при патологической беременности. Осложнения в виде акушерского кровотечения, септической инфекции, тяжелого гестоза, смерти или заболеваний ребенка приводят к стрессовому состоянию, которое и было этиологическим фактором развития заболевания [2, 3]. Было показано, что у женщин с нейроэндокринным синдромом по данным интервалографии, динамике ЭЭГ, психологическим тестам имеются явные признаки стрессового состояния [2].

Функция гипоталамо-гипофизарной системы при стрессе характеризуется повышенной активностью [2, 3, 5]. Увеличивается уровень гормонов (АКТГ, глюкокортикоидов, ФСГ, эстрогенов, СТГ, инсулина), развивается гиперкортицизм. Повышенное количество стероидных гормонов способствует контринсулярному эффекту. Повышение уровня инсулина, по мнению ряда специалистов, обусловлено именно контринсулярными факторами. К ним относятся глюкокортикоиды, эстрогены, АКТГ, СТГ и др. Повышенная активность гипоталамуса недостаточно регулируется лептином, аппетит не снижается. Прогрессирует прибавка массы тела, появляется склонность к гипертонии, нарушаются менструальная функция, гемостаз, увеличивается число больных инфарктами, тромбозами. На фоне нарушений менструальной функции определяются гиперпластические процессы в эндометрии, миометрии, молочных железах [2]. Эти изменения могут развиваться только вследствие одной причины – гипоталамической дисфункции. Свести многочисленные метаболические и обменно-эндокринные нарушения только к гиперинсулинизму и инсулинорезистентности не представляется возможным.

Акушеров-гинекологов особенно интересует характер нарушений менструальной функции при ожирении. Наряду с бесплодием отмечаются дисфункциональные маточные кровотечения, гиперплазия эндометрия, аденоматоз, опсоменорея, аменорея, поликистозные яичники [2, 3, 5]. При выявлении поликистозных яичников у больных с ожирением многие акушеры-гинекологи связывают метаболические изменения именно с этим патологическим состоянием. Подобная трактовка не соответствует действительному положению вещей. Первые 3-4 года после начала заболевания развивается ановуляция с относительной гиперэстрогенией, клинически это проявляется дисфункциональными маточными кровотечениями и опсоменореей. Через 4-5 лет у 30-35% больных формируются так называемые вторичные поликистозные яичники. У женщин с ожирением можно выделить условно функциональную фазу

заболевания, длящуюся около 4-5 лет, когда нарушения менструальной функции могут определяться в виде ановуляции, дисфункциональных маточных кровотечений, опсоменореи, бесплодия. В то же время формируются поликистозные яичники. В яичниках развивается вторичный поликистоз. Таким образом, послеродовой нейроэндокринный синдром как аналог метаболического синдрома является своеобразным экспериментом, поставленным природой [2]. До беременности репродуктивная функция была неизменной. После патологической беременности и родов, т. е. после стресса развивается нейроэндокринный синдром, на фоне которого закономерно формируются вторичные поликистозные яичники.

Сравнение клинико-лабораторных данных у больных с послеродовым нейроэндокринным синдромом и больных с алиментарно-конституциональным ожирением не позволило выявить каких-либо принципиальных различий [2]. Образование поликистозных яичников у больных с ожирением происходит по тем же закономерностям. Следовательно, поликистозные яичники у женщин с ожирением (метаболическим синдромом) являются одним из проявлений общего патологического процесса. Поликистозные яичники следует отнести к таким же проявлениям метаболического синдрома, как гипертония, диабет 2-го типа, атеросклероз, остеопения. Для возникновения данной патологии необходим срок в 4-5 лет, после чего условно функциональные изменения переходят в анатомические. На фоне функциональных изменений предпочтительны консервативные методы лечения, при сложившихся поликистозных яичниках предпочтительно хирургическое лечение [2].

Недостаточно эффективное лечение ожирения диетой и физическими нагрузками объясняется наличием стрессового состояния, воздействие на которое необходимо разрабатывать. Ожирение с нарушением менструальной функции является наиболее частым вариантом центральных нарушений. Необходимо наряду с регуляцией менструальной функции, проводить профилактику и лечение метаболических проявлений [2, 3, 5]. Таким образом, метаболический синдром можно представить как синдром гипоталамической дезадаптации. В силу этого нет ни одного лекарственного препарата, который бы был эффективен в отношении всех симптомов одновременно [3, 5]. Для лечения метаболического синдрома в настоящее время широко используется гормональная терапия, однако из-за наличия противопоказаний, побочных эффектов этот вид терапии не всегда возможно использовать. В связи с этим понятен поиск дополнительных

методов лечения метаболического синдрома. Рассматривая его как синдром гипоталамической дезадаптации, его терапия должна обладать стресслимитирующим и синхронизирующим влиянием на гипоталамус и лимбикоретикулярную систему, восстанавливать нейрогуморальный гомеостаз организма, обладать минимумом побочных эффектов и высокой комплаентностью, обеспечивая возможность длительной терапии. Подобным критериям отвечает комплексный гомеопатический препарат Дисменорм (Немецкий Гомеопатический Союз), в состав которого входят следующие вещества: *Agnus castus* 125 мг, *Pulsatilia D3*, *Rosmarini officianlis D2*, *Apis mellifica D3*. Дисменорм содержит четыре ингредиента, обладающие различными механизмами действия, которые обуславливают синергический эффект при метаболическом синдроме [4].

Agnus castus (Авраамово дерево, прутняк) использовали еще врачи Древней Греции при расстройствах менструальной функции. Экстракт или сухой остаток экстракта из *Vitex Agnus casius* воздействует на допаминовые рецепторы гипоталамуса. В гипоталамо-гипофизарной системе эти рецепторы находятся на лактотрофных клетках. Активация этих рецепторов допамином приводит к снижению выделения пролактина. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов при нормальных уровнях пролактина упорядочивают вторую фазу менструального цикла, ликвидируют дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном [4].

Pulsatilia pratensis (*Anemone pratensis*. Прострел луговой) содержит эфирное масло, содержащее анемонол. Последний легко превращается в анемолин, который обладает действием, подавляющим центры продолговатого мозга, седативным эффектом. *Pulsatilia* нормализует соотношение гонадотропных гормонов, что нормализует вторую фазу менструального цикла [4].

Rosmarinus officinalis (Розмарин лекарственный) обладает спотворным, противомикробным, иммуномодулирующим действием, является источником нескольких видов антиоксидантов, содержит микроэлементы: железо, магний, фосфор, калий, натрий и цинк.

В аписине, представляющем собой содержимое резервуара ядовитой железы *Apis mellifica* (медоносной пчелы), содержатся ферменты, биогенные амины, фосфолипаза А2, гиалуронидаза, полипептид меллитин, триптофан, холин, фосфорная кислота, магний, пальмитиновая и другие жирные кислоты, а также не содержащаяся в жалающем аппарате муравьиная кислота [4].

В отношении лечения метаболического синдрома особый интерес представляет полипептид меллитин – вещество, стимулирующее систему гипофиз-надпочечники, что важно как антистрессовая система; вещество апамин возбуждает центральную нервную систему, спинной мозг, снижает аллергические реакции, снимает воспалительную реакцию подобно нестероидным гормонам; МСД-пептид обладает противовоспалительным действием, которое в 1000 раз сильнее гидрокортизона. В *Apis mellifica* содержатся кислоты: муравьиная, соляная, ортофосфорная, ацетилхолин и другие, а также микроэлементы: кальций, медь, железо магний [4].

Современным препаратом для лечения ожирения является препарат Меридиа (сибутрамин), основные фармакологические эффекты которого обусловлены центральным механизмом действия и направлены на модификацию пищевого поведения тучного пациента [6]. Фармакологическое действие препарата, являющегося пролекарством, осуществляется за счет активных метаболитов (первичных и вторичных аминов) и состоит в селективном торможении обратного захвата нейромедиаторов серотонина и норадреналина из синаптической щели в ЦНС. Вместе с тем, Меридиа не усиливает секрецию серотонина нейронами ЦНС, поэтому не вызывает лекарственной зависимости, а также не влияет на высвобождение моноаминов. Именно нейромедиатору серотонину отводится основная роль в формировании чувства насыщения. Результатом накопления серотонина в межнейрональной щели является усиление и пролонгирование чувства насыщения и, как следствие, постепенное уменьшение объема потребляемой пищи [1]. Это один из механизмов действия препарата, способствующий снижению аппетита и формированию правильного пищевого поведения пациента. В целом, как свидетельствуют результаты исследований, 87% пациентов придерживаются сформированного пищевого поведения, выработанного в процессе терапии препаратом Меридиа [6]. Наряду с этим, активируя 3-3 и p-2 адренорецепторы жировой ткани, препарат стимулирует процессы термогенеза, увеличивает расход энергии организма и тем самым инициирует липолиз [1]. Благодаря этому эффекту сибутрамин тормозит снижение скорости метаболических процессов, происходящее на фоне похудения, что имеет большое значение в долгосрочном снижении массы тела и его поддержании. Специфический механизм действия позволяет препарату комплексно воздействовать на ведущую причину ожирения – переизбыток [6]. В целом, действуя на обе

стороны энергетического обмена, Меридиа способствует не только эффективному снижению массы тела, но и длительному поддержанию достигнутых результатов.

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности препарата «Дисменорм» в сочетании с коррекцией массы тела для регуляции менструальной функции у пациенток с метаболическим синдромом.

В исследование вошли 32 пациентки с метаболическим синдромом и ожирением в возрасте от 18 до 30 лет с ИМТ более 27 кг/м², а также нарушением менструальной функции по типу опсоменореи. Пациенткам было проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование, подтвердившее диагноз метаболического синдрома. В исследование не включались пациентки, имеющие сахарный диабет, неконтролируемую артериальную гипертензию, булимию, психические и тяжелые соматические заболевания. Продолжительность исследования составила 12 недель. Лечение было направлено на коррекцию нарушений менструальной функции и массы тела. Коррекцию нарушений менструальной функции проводили препаратом «Дисменорм». Препарат назначался по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3 месяцев. Терапию ожирения проводили препаратом Меридиа в дозе 10 мг, принимаемой однократно утром в течение 3 месяцев.

После начала лечения менструаций возобновились у всех пациенток уже через 14-18 дней, причем в дальнейшем отмечалась нормализация не только ритма, но также продолжительности и интенсивности менструальных кровотечений. На фоне терапии у всех больных отмечалась положительная динамика показателей антропометрии (массы тела, ИМТ (индекса массы тела), ОТ (объёма талии), ОТ/ОБ (объёма бёдер). Уменьшение массы тела, наблюдаемое спустя одну неделю от начала лечения, продолжалось в течение всего периода наблюдения. Через 12 недель терапии у всех больных наблюдали снижение массы тела, индивидуальные показатели которого колебались от 2,6 до 15 кг. Среднее снижение массы тела за период лечения составило 13% от исходной величины. У большинства больных снижение массы тела достигло клинически значимых величин. К концу исследования 50% пациентов достигли снижения массы тела более 5% от исходной величины. Масса тела у 40% пациентов снизилась на 10% и более от исходной, и только у 10% - менее 5%. Также за период наблюдения ОТ уменьшилась не менее, чем на 4 см у 80% больных, у 20% - на 10 см и более по сравнению с исходным показателем (медиана 6 см). Также отмечено уменьшение ОБ.

Среди пациентов, включенных в исследование, у половины сопутствующим заболеванием была контролируемая АГ. В ходе лечения не потребовалось как увеличения суточных доз препаратов, так и схемы гипотензивной терапии, о чем свидетельствовало наблюдение за динамикой АД у больных МС. Кроме того, в течение всего периода лечения, у обследуемых пациентов не отмечалось резких колебаний АД. До лечения медиана и размах показателей САД и ДАД у больных составили соответственно 140,0 мм рт. ст. (130,0; 140,0), 132,0 мм рт. ст. (126,0; 134,0). Через 12 недель терапии показатели САД и ДАД достоверно снизились, медиана и размах составили соответственно 130,0 мм рт. ст. (125,0; 134,0), 83,0 мм рт. ст. (81,0; 87,0). Не было отмечено достоверных изменений частоты сердечных сокращений. Снижение массы тела и висцеральной жировой ткани сопровождалось положительной динамикой и ряда других сердечно-сосудистых факторов риска. Так, наблюдались антиатерогенные изменения липидного профиля крови: снизилась концентрация общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) на 17,6% и 18,3% соответственно. Отмечено достоверное снижение содержания ОХ (до лечения 6,1 ммоль/л (4,9; 6,9), через 12 недель – 5,1 ммоль/л (4,0; 6,0), ТГ – 1,83 ммоль/л (1,75; 2,66) до лечения, 1,52 ммоль/л (1,13; 2,10) – через 12 недель. Превышение верхней границы нормального уровня ОХ и ТГ было зарегистрировано соответственно у 35 и 60% пациентов. До терапии концентрация ЛПВП ниже минимальной границы нормы была выявлена у 30% больных. Через 12 недель терапии обнаруживалось повышение содержания ЛПВП (до лечения – 1,0 ммоль/л (0,9; 1,2), через 12 недель – 1,3 ммоль/л (1,0; 1,4). В соответствии с этим медиана соотношения ТГ/ХС ЛПВП снизилась с 1,59 (1,25; 2,55) исходно до 1,12 (0,80; 1,69) через 12 недель терапии. В результате среднее значение атерогенного показателя соотношения ТГ/ХС ЛПВП улучшилось на 35,8%. Максимальное уменьшение степени факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний было отмечено у пациентов, которые снизили массу тела более 10%.

Вывод: проведенное нами исследование показало эффективность использования препарата «Дисменорм» в сочетании с коррекцией массы тела с целью лечения нарушений менструальной функции пациенток с метаболическим синдромом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бирюкова, Е.В. Эпидемия ожирения – время активных действий / Е.В. Бирюкова, А.М. Мкртумян // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2008. №2. С. 2-7.
2. Серов, В.Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы // Акушерство и гинекология. 2006. Приложение. С. 9-11.
3. Манухин, И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А.Геворкян. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 247 с.
4. Грищенко, О.В. Использование комплексного гомеопатического препарата Дисменорм в коррекции гипоталамической дезадаптации при предменструальном синдроме / О.В. Грищенко, А.В. Строчак // Репродуктивное здоровье женщины. 2006. №3. С. 26-27.
5. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: Медицинское информационное агентство, 1997. С. 188-207.
6. Arterburn, D.E. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review / D.E. Arterburn, P.K. Crane, D.L. Veenstra // Arch Intern Med. 2004. 164. P. 994-1003.

**EFFICIENCY OF THE THERAPY OF MENSTRUAL CYCLE
DISTURBANCES AND OBESITY AT PATIENTS WITH THE
METABOLIC SYNDROME**

© 2010 O.B. Kalinkina, V.A. Melnikov

Samara State Medical University

Carried out research has shown normalization of rhythm and duration of menses and also depression of body mass at patients with a metabolic syndrome as a result of treatment by dysmenorm and sibutramine. Average depression of body mass for the period of treatment has made 15% from initial size. At the majority of patients depression of body mass has reached clinically significant sizes. To the end of research 50% of patients reached depression of body mass more than 5% from initial size. Body mass at 40% of patients has decreased on 10% and more from initial, and only at 10% - less than 5%.

Key words: *metabolic syndrome, obesity, dysmenorm, sibutramine*