

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

Канд. мед. наук Т. Л. АРХИПКИНА, Л. П. ЛЮБИМОВА, И. И. АЛЕКСЕЕВА

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», Харьков

Показано, что у больных синдромом поликистозных яичников с инсулинорезистентностью и гиперпролактинемией терапия достинексом приводит к снижению уровня пролактина, нормализует секрецию и соотношение гонадотропинов, уменьшает гиперандрогению, снижает тощаковый и стимулированный иммунореактивный инсулин, что обеспечивает положительную динамику клинической симптоматики.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, гиперпролактинемия, достинекс.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одной из основных причин гиперандрогении (ГА) и нарушений функции репродуктивной системы. Высокая частота эндокринно-метаболических нарушений и ановуляторного бесплодия среди больных СПКЯ, а также частое отсутствие эффекта от использования индукторов овуляции приводит к поиску альтернативных медикаментозных путей восстановления фертильности. Тесная взаимосвязь инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемии (ГИ) с формированием СПКЯ, доказанная многими научными исследованиями, явилась теоретической основой для создания нового направления в консервативной терапии больных СПКЯ путем использования инсулиносенситайзеров — лекарственных средств, повышающих чувствительность тканей к инсулину и уменьшающих ГИ [1]. В последние годы накопился опыт успешного применения оральных бигуанидов для лечения больных СПКЯ и репродуктивной дисфункцией, к числу которых относится метформин [2, 3]. В то же время итоги многих исследований по использованию метформина неоднозначны. Самым тщательным было исследование D. A. Ehrmann et al., в котором не было обнаружено снижение ГИ и ГА после трех месяцев терапии метформином [4]. Позже другие исследователи опубликовали данные о том, что лечение метформином привело к снижению уровня инсулина натощак и стимулированного глюкозой, нормализации гонадотропной функции, а также нормализации уровня тестостерона [5, 6].

Неоднозначность получаемых данных может отражать полиморфизм собственно СПКЯ, а также неоднородность его составляющих, в частности ИР, которая определяется множеством различных факторов. Впрочем возможно, что у этих больных, помимо яичниковой ГА, имеется ряд факторов, также влияющих на метаболические процессы, например

повышенный уровень пролактина (ПРЛ) [7]. Высокая частота гиперпролактинемии среди больных СПКЯ, по мнению многих исследователей, оказывает многогранное влияние на эндокринно-метаболическую функцию организма [8]. Предполагают, что ПРЛ обладает прямым стимулирующим действием на β -клетки поджелудочной железы и участвует в развитии печеночной и периферической резистентности к инсулину [9]. Ряд авторов пришли к выводу, что гиперпролактинемия может явиться одним из звеньев развития ИР, нарушения толерантности к углеводам и, как следствие, ГИ даже на фоне отсутствия ожирения [10, 11]. Становится очевидной необходимость специального подхода к лечению больных СПКЯ с учетом разных патогенетических звеньев и, в частности, наличия гиперпролактинемии. Однако в литературе практически отсутствуют данные о лечении инсулинорезистентных больных СПКЯ на фоне гиперпролактинемии, что заставляет накапливать собственный опыт.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность применения метформина и достинекса у больных СПКЯ без ожирения с наличием ИР и гиперпролактинемии.

В соответствии с поставленной целью в исследование были включены 39 больных СПКЯ с нормальной массой тела (ИМТ < 26 кг/м²). Диагностировали СПКЯ согласно критериям рабочей группы Роттердамского консенсуса на основании следующих параметров: наличия хронической ановуляции, ГА овариального генеза и кистозной дегенерации яичников по данным ультразвукового исследования, при исключении других возможных причин этих нарушений. В исследование были включены женщины, у которых после проведения перорального глюкозотолерантного теста (ГТТ) при определении концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) и глюкозы

натошак и через час после приема 75 г глюкозы выявлена ИР. У 14 обследованных уровень ПРЛ был в пределах нормы $356,4 \pm 18,9$ мМЕ/л, у 25 женщин имела место гиперпролактинемия (ПРЛ $820,6 \pm 20,2$ мМЕ/л). Пациенткам с гиперпролактинемией было проведено двухкратное определение уровня ПРЛ в сыворотке крови, а также произведено ЯМРТ структур головного мозга, по результатам которого были исключены опухолевые процессы в гипофизе.

Группу контроля составили 10 здоровых женщин репродуктивного возраста без ожирения с нормальным содержанием ПРЛ в сыворотке крови ($366,4 \pm 11,9$ мМЕ/л).

В зависимости от уровня ПРЛ и вида используемого лекарственного средства были сформированы три группы: в первую включили 14 больных с нормопролактинемией, которые получали метформин в дозе по 500 мг два раза в сут в течение 3 мес; во вторую — 11 больных с гиперпролактинемией, которые также получали метформин в дозе по 500 мг два раза в сут в течение 3 мес; в третью — 14 пациенток с гиперпролактинемией, которым с целью нормализации секреции ПРЛ проводили лечение достинексом (каберголин) в индивидуально подобранной дозировке (0,5–1,0 мг в нед) в течение 3 мес.

С помощью наборов для иммуноферментного анализа в сыворотке крови исследовали концентрацию ЛГ, ФСГ, ПРЛ, тестостерона (Т) общего, эстрадиола (Е2), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ИРИ. Гормональное обследование проводилось на 5-й день самостоятельного или индуцированного менструального цикла, клинико-лабораторное исследование — исходно и через 3 мес терапии. Критерием эффективности лечения было снижение ИРИ, гиперандрогении, ПРЛ, нормализация менструального цикла, наступление беременности.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики при помощи стандартного пакета статистических расчетов. Достоверность расхождений средних

величин определяли по *t*-критерию Стьюдента. Расхождения считались достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены как $\bar{X} \pm S\bar{x}$.

На первом этапе работы мы оценили влияние метформина на ГИ и чувствительность к инсулину у больных СПКЯ с нормо- и гиперпролактинемией. У всех обследованных до лечения была выявлена ГИ, причем у женщин с гиперпролактинемией имелись достоверно ($p < 0,05$) более высокие уровни сывороточного инсулина. В результате терапии метформином в группе женщин с нормопролактинемией средний показатель базального ИРИ снизился на 17,6% (с $13,6 \pm 0,6$ до $11,2 \pm 0,6$ мкЕД/мл; $p < 0,02$), а в группе с гиперпролактинемией — только на 8,3% (с $16,9 \pm 0,9$ до $15,5 \pm 0,6$ мкЕД/мл; $p > 0,05$), что не было достоверно значимо. Аналогичные изменения отмечены и при проведении ГТТ, на фоне которого уменьшались инсулиновые ответы на нагрузку глюкозой в большей степени у больных с нормопролактинемией на 30,8% (с $59,8 \pm 1,9$ до $41,4 \pm 2,2$ мкЕД/мл; $p < 0,001$), в то время как у больных с гиперпролактинемией только на 8,4% (с $63,2 \pm 1,9$ до $57,9 \pm 3,2$ мкЕД/мл; $p > 0,05$), что также не было достоверно значимо (табл. 1).

Исходя из современной концепции патогенеза гонадотропных нарушений и овариальной ГА при СПКЯ устранение ИР должно привести к нормализации гонадотропной функции и снижению ГА [9]. Полученные нами данные не выявили статистически значимых изменений в секреции ЛГ, ФСГ, ПРЛ, общего Т, Е2 у пациенток обеих групп. Вместе с тем терапия метформином привела к значительному повышению ГСПГ у больных с нормопролактинемией (с $32,4 \pm 3,1$ до $47,2 \pm 2,2$ нмоль/л; $p < 0,001$) и в меньшей степени у больных с гиперпролактинемией (с $31,4 \pm 3,2$ до $39,8 \pm 2,2$ нмоль/л; $p > 0,05$). Значительное повышение ГСПГ у пациенток с нормопролактинемией, несмотря на отсутствие снижения общего Т, привело к снижению расчетного показателя ГА — индекса свободных андрогенов (ИСА), который вычислялся по формуле: Т общий / ГСПГ $\times 100\%$.

Таблица 1

Показатели углеводного обмена до и после лечения у пациенток с СПКЯ

| Показатель | Группы | | | |
|---|----------------------|------------------|----------------------|-----------------------|
| | первая, $n = 14$ | вторая, $n = 11$ | третья, $n = 14$ | контрольная, $n = 10$ |
| ИРИ, мкЕД/мл до нагрузки глюкозой | | | | $9,1 \pm 0,7$ |
| до лечения | $13,6 \pm 0,6^1$ | $16,9 \pm 0,9^1$ | $15,9 \pm 0,81$ | |
| после лечения | $11,2 \pm 0,6^{1,2}$ | $15,5 \pm 0,6^1$ | $12,7 \pm 0,5^{1,2}$ | |
| ИРИ, мкЕД/мл, через час после нагрузки глюкозой | | | | $36,2 \pm 2,1$ |
| до лечения | $59,8 \pm 1,9^1$ | $63,2 \pm 1,9^1$ | $65,9 \pm 2,4^1$ | |
| после лечения | $41,4 \pm 2,2^{1,2}$ | $57,9 \pm 3,2^1$ | $44,3 \pm 2,1^{1,2}$ | |

Примечания. Здесь и в табл. 2: $^1 p < 0,05$ — достоверность изменений относительно группы контроля; $^2 p < 0,05$ — достоверность изменений до и после лечения.

Поскольку этот индекс связывает между собой уровень Т и концентрацию ГСПГ, то его определение позволило нам оценить наличие ГА у пациенток с СПКЯ. По окончании лечения метформином у больных СПКЯ с нормопролактинемией ИСА снизился с $16,4 \pm 2,1$ до $10,4 \pm 1,5\%$; $p < 0,05$. Несмотря на существующую вариабельность во мнениях разных исследователей, полученные нами результаты у больных этой группы в целом соответствуют опубликованным данным [12]. В то же время у больных с гиперпролактинемией на фоне лечения метформином не выявлено существенного снижения ГА и не отмечено достоверного снижения ИСА (с $16,2 \pm 1,9$ до $11,6 \pm 2,1\%$; $p > 0,05$).

После 3-месячного курса терапии метформином регулярный менструальный ритм восстановился у 6 (42,8%) больных СПКЯ с нормопролактинемией и только у одной (9,1%) с гиперпролактинемией. Беременность не наступила ни у одной пациентки обеих групп.

Таким образом, после терапии метформином выявлены существенные различия в показателях углеводного обмена и восстановлении репродуктивной функции у инсулинорезистентных женщин с нормо- и гиперпролактинемией. Отсутствие клинического и гормонального ответа на терапию метформином у пациенток с гиперпролактинемией дало нам основание судить о способности ПРЛ

поддерживать нарушения толерантности к углеводам, ГИ и ИР.

Учитывая полученные результаты, можно предположить, что гиперпролактинемия является дополнительным отрицательным фактором, усиливающим метаболические нарушения и способствующим формированию нарушений гипофизарно-яичниковой системы. Традиционными препаратами для лечения гиперпролактинемии в течение последних 20 лет являются агонисты дофаминовых рецепторов. Исходя из этого к 14 больным СПКЯ с гиперпролактинемией для снижения уровня ПРЛ мы применили агонист дофамина — каберголин (достинекс). Анализ результатов проведенного лечения достинексом свидетельствует о положительной динамике гормональных показателей (табл. 1, 2). После 3 мес терапии достинексом средний уровень ПРЛ уменьшился (с $841,6 \pm 19,2$ до $376,4 \pm 15,4$ мМЕ/л; $p < 0,001$), снизилось содержание в крови ЛГ (с $8,9 \pm 0,6$ до $6,2 \pm 0,4$ мМЕ/л; $p < 0,001$), что сопровождалось нормализацией соотношения коэффициента ЛГ/ФСГ. На фоне лечения достинексом отмечалось снижение содержания в сыворотке крови общего Т (с $5,1 \pm 0,2$ до $3,9 \pm 0,3$ нмоль/л; $p < 0,01$), значительное повышение среднего уровня ГСПГ (с $30,4 \pm 2,9$ до $53,5 \pm 2,7$ нмоль/л; $p < 0,001$) и, как следствие, снижение ИСА ($p < 0,001$), а также происходило

Таблица 2

Результаты гормональных показателей до и после лечения у пациенток с СПКЯ

| Показатель | Группы | | | |
|---------------|----------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| | первая, $n = 14$ | вторая, $n = 11$ | третья, $n = 14$ | контрольная, $n = 10$ |
| ПРЛ, МЕ/л | | | | |
| до лечения | $356,4 \pm 18,9$ | $799,6 \pm 18,9$ | $841,6 \pm 19,2^1$ | $366,4 \pm 11,9$ |
| после лечения | $326,4 \pm 11,2$ | $747,9 \pm 19,7$ | $376,6 \pm 15,4^2$ | |
| ЛГ, МЕ/л | | | | |
| до лечения | $9,6 \pm 0,8^1$ | $9,0 \pm 0,7^1$ | $8,9 \pm 0,6^1$ | $4,3 \pm 0,3$ |
| после лечения | $9,1 \pm 0,7^1$ | $8,2 \pm 0,6^{1,2}$ | $6,2 \pm 0,4^{1,2}$ | |
| ФСГ, МЕ/л | | | | |
| до лечения | $2,6 \pm 0,2$ | $3,2 \pm 0,2$ | $3,1 \pm 0,2$ | $2,9 \pm 0,1$ |
| после лечения | $3,0 \pm 0,1$ | $3,0 \pm 0,2$ | $3,3 \pm 0,2$ | |
| ЛГ/ФСГ | | | | |
| до лечения | $3,5 \pm 0,2^1$ | $2,9 \pm 0,3^1$ | $2,7 \pm 0,2^{1,2}$ | $1,4 \pm 0,1$ |
| после лечения | $3,0 \pm 0,2^1$ | $2,5 \pm 0,1^1$ | $1,8 \pm 0,2^2$ | |
| Т, нмоль/л | | | | |
| до лечения | $5,4 \pm 0,3^1$ | $4,9 \pm 0,1^1$ | $5,1 \pm 0,2^1$ | $2,2 \pm 0,1$ |
| после лечения | $4,9 \pm 0,2^1$ | $4,6 \pm 0,2^1$ | $3,9 \pm 0,3^{1,2}$ | |
| Е2, нмоль/л | | | | |
| до лечения | $0,22 \pm 0,011$ | $0,23 \pm 0,01^1$ | $0,26 \pm 0,02^1$ | $0,76 \pm 0,02$ |
| после лечения | $0,24 \pm 0,01^1$ | $0,24 \pm 0,01^1$ | $0,28 \pm 0,02^1$ | |
| ГСПГ, нмоль/л | | | | |
| до лечения | $32,4 \pm 3,1^1$ | $31,4 \pm 3,2^1$ | $30,4 \pm 2,9^1$ | $60,9 \pm 3,8$ |
| после лечения | $47,2 \pm 2,2^{1,2}$ | $39,8 \pm 2,2^1$ | $53,5 \pm 2,7^2$ | |
| ИСА, % | | | | |
| до лечения | $16,4 \pm 2,1^1$ | $16,2 \pm 1,9^1$ | $16,8 \pm 1,8^1$ | $9,1 \pm 0,7$ |
| после лечения | $10,4 \pm 1,5^2$ | $11,6 \pm 2,1$ | $7,4 \pm 1,6^2$ | |

значимое ($p < 0,02$) снижение ИРИ натощак и стимулированного на 60-й мин на фоне ГТТ ($p < 0,001$) (табл. 1).

Кроме того, коррекция уровня ПРЛ оказывает положительное влияние на характер менструального цикла: так, у 9 (64,3%) женщин в процессе лечения восстановился регулярный менструальный цикл, а у 3 (21,5%) наступила беременность. В целом, восстановления репродуктивной функции удалось достичь у 85,8% больных.

Полученные данные совпадают с мнением многих исследователей и указывают на важную роль повышенного уровня ПРЛ в формировании нарушения углеводного обмена. У женщин с СПКЯ на фоне генетически обусловленной ИР и ГИ гиперпролактинемия усиливает метаболические нарушения, что препятствует эффективности лечения метформином [13–15]. Для восстановления гормональной и репродуктивной функций у инсулинорезистентных больных СПКЯ с нормальной массой тела на фоне гиперпролактинемии, особенно в период планирования беременности, более результативным является применение агонистов дофамина.

Однако несмотря на обнадеживающие результаты полученных данных, медикаментозная

коррекция гиперпролактинемии и ИР у больных СПКЯ с нормальной массой тела требует дальнейшего исследования.

Таким образом, использование метформина в терапии нарушений углеводного обмена у пациенток с СПКЯ и нормопролактинемией приводит к нормализации углеводного обмена, уменьшению гиперандрогении за счет повышения уровня глобулина, связывающего половые стероиды. Гиперпролактинемия усиливает метаболические нарушения, усугубляет течение заболевания и препятствует эффективности лечения метформином.

Применение достинекса в лечении гиперпролактинемии у больных СПКЯ с нормальной массой тела при наличии инсулинорезистентности приводит к нормализации секреции и соотношения гонадотропинов, уменьшению гиперандрогении и снижению тощакового и стимулированного иммунореактивного инсулина, что обеспечивает положительную динамику клинической симптоматики.

Больные СПКЯ требуют обязательного определения сывороточного уровня пролактина. В случае выявления гиперпролактинемии необходима терапия специфическими дофаминергическими препаратами.

Литература

1. Чернуха Г. Е., Шевцова В. Л., Блинова И. В. Сравнительная эффективность применения инсулиносенситайзеров у больных с синдромом поликистозных яичников // Трудный пациент.— 2007.— № 1.— С. 27–33.
2. Мкртумян А. М., Чагай Н. Б. Взаимосвязь между гормонами яичников, массой жировой ткани и инсулинорезистентностью // Пробл. репродукции.— 2005.— № 5.— С. 55–59.
3. Use of metformin in polycystic ovary syndrome / R. Mathur, C. J. Alexanler, J. Yano et al. // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2008.— Vol. 199, № 6.— P. 596–609.
4. Ehrmann D. A., Cavaghan M. K., Imperial J. Effects of metformin on insulin strretion in polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol.— 1995.— Vol. 72.— P. 489–512.
5. Abbas M., Gannon M. The use of metformin as first line treatment in polycystic ovary syndrome // Ir. Med. J.— 2008.— Vol. 101, № 2.— P. 51–53.
6. Карпова Е. А. Применение метформина при синдроме поликистозных яичников // Трудный пациент.— 2006.— № 9.— С. 17–21.
7. Татарчук Т. Ф., Ефименко О. А. Роль гиперпролактинемии в становлении и реализации репродуктивной функции // Міжнар. ендокринолог. журн.— 2010.— Т. 27, № 3.— С. 25–29.
8. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities / R. B. Filho, L. Domingues, L. Naves et al. // Gynecol. Endocrinol.— 2007.— Vol. 23, № 5.— P. 267–272.
9. Kopelman P. G. Physiopathology of prolactin secretion in obesity // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.— 2000.— Vol. 2, № 1.— P. 104–112.
10. Prolactin-induced hyperinsulinemia / A. Gustafson, M. F. Banasiak, R. Kalkhof et al. // Clin. Res.— 1998.— Vol. 26, № 2.— P. 720.
11. Tuzcu A., Bahceci M. Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome? // J. Endocrinol. Invest.— 2003.— Vol. 26.— P. 655–659.
12. Опыт применения бигуанида сиофора при поликистозе яичников / Л. М. Берштейн, Е. В. Цырлина, И. Е. Мешкова и др. // Пробл. эндокринологии.— 2004.— Т. 50, № 1.— С. 41–43.
13. Кумачева Н. А., Саятин С. В., Куреев Р. Ф. Опыт применения сиофора (метформина) у женщин с абдоминальным ожирением и бесплодием // Пробл. репродукции.— 2003.— Т. 9, № 2.— С. 51–54.
14. Acbay O., Gundogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? // Fertil. and Steril.— 1996.— Vol. 65.— P. 946–949.
15. Diamanti-Kandarakis E., Kouli C., Tsianateli T. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrom // European J. of Endocrinol.— 1998.— Vol. 138.— P. 269–274.

**ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ
ЯЄЧНИКІВ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ ТА ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ**

Т. Л. АРХІПКИНА, Л. П. ЛЮБИМОВА, І. І. АЛЕКСЕЄВА

Показано, що у хворих на синдром полікістозних яєчників з інсулінорезистентністю та гіперпролактинемією терапія достинексом призводить до зниження рівня пролактину, нормалізує секрецію та співвідношення гонадотропінів, зменшує гіперандрогенію, знижує імунореактивний інсулін натщесерце та стимульований, що забезпечує позитивну динаміку клінічної симптоматики.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, інсулінорезистентність, гіперпролактинемія, достинекс.

**TREATMENT METHODS OPTIMIZATION IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME
WITH INSULIN RESISTANCE AND HYPERPROLACTINEMIA**

T. L. ARKHIPKINA, L. P. LUBIMOVA, I. I. ALEKSEYEVA

The study showed that in patients with polycystic ovary syndrome with insulin resistance and hyperprolactinemia treatment with Dostinex reduced the level of prolactin, normalized secretion and ratio of gonadotropins, reduced hyperandrogeny as well as insulin level before and after stimulation and provided positive dynamics of clinical signs.

Key words: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hyperprolactinemia, Dostinex.

Поступила 02.03.2011
