

Проблема ожирения и репродуктивное здоровье женщины (обзор литературы)

Н.А. Данкович¹, Е.Н. Гопчук²

¹Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка

²Женская консультация ЦРП Печерского района

В статье представлен обзор работ, посвященных проблемам избыточной массы тела у женщин и ее влияния на репродуктивное здоровье. Приведены данные эффективности и безопасности применения сибутрамина (Меридиа) для уменьшения массы тела и коррекции метаболических, гормональных нарушений и положительного его влияния на репродуктивное здоровье женщин.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, сибутрамин, Меридиа, лечение, метаболический синдром.

В настоящее время нет сомнения в том, что избыточная масса тела и ожирение представляют собой быстро растущую угрозу здоровью населения в большинстве стран мира, где избыточная масса тела наблюдается у 50% общего числа популяции [5]. По данным ВОЗ, в мире насчитывается более четверти миллиарда больных ожирением, и эта цифра неуклонно растет. По прогнозам экспертов ВОЗ, при сохранении существующих темпов роста заболеваемости ожирением его уровень к 2010 г. возрастет в среднем еще на 8%, а к 2025 г. в мире будет насчитываться более 300 млн людей с избыточной массой тела [6]. В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое заболевание, сопряженное с высоким риском развития не только сахарного диабета 2-го типа (СД 2), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), холелитиаза, остеоартроза, хронической венозной недостаточности, онкологических заболеваний, но и с риском возникновения нарушений эндокринной функции репродуктивной системы.

Следует подчеркнуть, что ожирение превалирует среди лиц женского пола. Так, примерно 40% женщин, обращающихся за медицинской помощью в центры по лечению бесплодия, имеют избыточную массу тела, более 15% – страдают ожирением [3].

Высокая частота нарушений ритма менструаций (от аменореи до маточных кровотечений), андрогенизации, а также возникновения гормонозависимых карцином у женщин с ожирением указывает на наличие тесной взаимосвязи чрезмерного количества жировой ткани и репродуктивного здоровья [2].

Хотя механизмы влияния жировой ткани на репродуктивную функцию еще не получили однозначной трактовки, однако имеются данные о том, что изменения циркулирующих уровней половых стероидных гормонов могут быть ассоциированы как с избыточным уровнем лептина, так и с инсулинорезистентностью (ИР) и гиперинсулинемией (ГИ), частота и выраженность которых возрастают при увеличении общей жировой массы тела, особенно в висцеральной области [8].

В организме жир располагается в подкожно-жировой клетчатке (подкожный жир) и вокруг внутренних органов (висцеральный жир). Подкожно-жировая клетчатка в области живота вместе с висцеральным жиром брюшной полости составляют абдоминальный жир. Особенность абдоминального жира заключается в том, что в нем очень активно

протекают метаболические процессы. Это обусловлено высокой плотностью рецепторов к катехоламинам, половым стероидам, тиреоидным гормонам и низким содержанию рецепторов к инсулину [9].

Риск развития сопутствующих ожирению заболеваний в значительной степени определяется особенностями отложения жировой ткани в организме. Наиболее неблагоприятным является абдоминальный тип ожирения, сочетающийся, как правило, с комплексом гормональных и метаболических факторов риска. Также в настоящее время абдоминальное ожирение рассматривается как один из основных компонентов метаболического синдрома [14].

Сегодня жировую ткань рассматривают как железу, секретирующую адипоцит-специфичные факторы (адипокины), которые участвуют в нейроэндокринной регуляции энергетического обмена. Лептин является одним из таких факторов, влияющих на целый ряд жизненно важных процессов. Рецепторы к лептину впервые были обнаружены в ядрах гипоталамуса. Воздействие на них проявляется повышенной выработкой гонадотропин-рилизинг-гормона и секрецией гонадотропинов. Также было обнаружено наличие таких рецепторов в передней доле гипофиза, белой жировой ткани, хорионе, плаценте и яичниках, в клетках эндометрия, эпителиальных и стромальных клетках. На основании этих данных была высказана гипотеза о том, что продукция лептина жировой тканью находится под нейроэндокринным контролем. Лептин играет важную роль в регуляции энергетического обмена, в большей степени жирового, способствуя снижению запаса жира (апоптоз адипоцитов). Кроме того, отмечено его взаимодействие с другими гормональными медиаторами гомеостаза: гормоном роста, инсулином, глюкагоном, инсулиноподобным фактором роста, гонадотропными гормонами и глюкокортикоидами [2, 8].

Ряд авторов называют лептин гормоном насыщения из-за его способности влиять на чувство голода человека путем воздействия на рецепторы гипоталамуса, что приводит к подавлению аппетита. При этом повышается использование эндогенных липидов в энергетическом обмене, наряду с уменьшением жировых запасов [14]. Количество рецепторов – величина постоянная, и при нарастании уровня лептина, а также при хронической гиперлептинемии в сыворотке крови должны происходить постоянное подавление центра голода и активация центра насыщения. Но в клинической практике этого не происходит. Наоборот, чем больше масса тела, тем чаще и обильнее прием пищи [2, 8, 14].

Большие трудности в лечении ожирения создает тот факт, что жировая ткань не является метаболически гомогенной. В адипоцитах имеются адренорецепторы, способствующие липолизу, количество и активность которых неодинакова. Это создает гетерогенность жировой ткани и зависит от локализации жирового депо [15].

Найдены различия в действии инсулина и катехоламинов на жировую ткань, связанные с ее расположением [12].

Паратгормон вызывает липолиз лишь в жировых депо женщин и интактен у мужчин [8].

Чувствительность жира в депо разной локализации к липолитическим влияниям неоднородна. Липолиз активнее происходит в жировой ткани, расположенной в области подбородка, шеи, над- и подключичных ямок. Наиболее стабильным и трудно поддающимся распаду является жир, находящийся на передней брюшной стенке и особенно в области ягодиц. Висцеральные депо легче подвергаются липолизу, чем подкожные [14]. Такие различия обусловлены количеством катехоламиновых рецепторов на мембранах адипоцитов. Помимо адренорецепторов, на скорость липолиза в жировых депо влияет разная активность липопротеиновой липазы: она максимальна у женщин в области бедер, минимальна как у женщин, так и у мужчин в сальнике [3, 8, 14].

Как известно, развитие женского организма от рождения до созревания и угасания принято разделять на отдельные периоды, которые характеризуются определенными морфологическими и функциональными особенностями. В любом из этих периодов фактор возникновения ожирения может оказать неблагоприятное влияние на формирование, становление и функцию репродуктивной системы.

Ключевую роль в регуляции репродуктивной функции играют гонадотропин-рилизинг-гормоны, при этом гипоталамус реагирует на изменение уровня эстрогенов. Связь между количеством жировой ткани и содержанием эстрогенов была выявлена в ряде исследований, которые обнаружили, что в жировой ткани происходит ароматизация андрогенов и таким путем образуется треть циркулирующих эстрогенов [3, 15]. Избыток жировой ткани приводит к накоплению стероидов, количество и активность циркулирующих в крови эстрогенов снижаются. Аномальное функционирование гипоталамуса приводит не только к нерегулярным менструальным циклам, но и к гипоменструальному синдрому и вторичной аменорее [14].

При изучении менструальной функции у женщин с послеродовым ожирением выявили нарушение тонической и циклической секреции гонадотропинов, приводящее в 63% случаев к развитию ановуляторных кровотечений, с последующим развитием гипоменструального синдрома либо ациклических кровотечений на фоне гиперпластических процессов эндометрия [12].

По мнению большинства исследователей, нарушения менструального цикла вторичны и являются следствием ожирения. При алиментарном ожирении в 6 раз чаще отмечаются нарушения менструальной функции и почти в 2 раза чаще – первичное бесплодие. Имеется прямая зависимость между нарастанием массы тела и тяжестью нарушений овариальной функции, что сопровождается ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы цикла и снижающимся числом беременностей [3, 8, 9, 15].

Концентрация эстрогена, эстрадиола и/или свободного эстрадиола у женщин с избыточной массой тела и ановуляцией превосходит те же показатели пациенток с сохраненной овуляцией и нормальной массой тела. Тоническое повышение уровня эстрогенов, образующихся в результате периферической конверсии андрогенов, по механизму положительной обратной связи действует на гипофиз. Повышенное высвобождение биологически активного лютеинизирующего гормона (ЛГ) приводит к стимуляции продукции андрогенов стромой яичников. Образующиеся в повышенных концентрациях андрогены служат дополнительным предшественником для последующей ароматизации и превращения в эстрогены в адипоцитах – так замыкается «порочный круг» [12].

Пациенток с ожирением следует относить к группе риска по возникновению самых различных осложнений репро-

дуктивного процесса. Это осложнения в родах и послеродовой период: нарушения родовой деятельности, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод, а следовательно, и высокая частота оперативных вмешательств. Нередко приходится осуществлять родоразрешение путем операции кесарева сечения, при этом очень высокая частота репродуктивных потерь [12, 13].

Особую значимость избыточный вес приобретает в период постменопаузы. В ряде крупных эпидемиологических исследований четко продемонстрировано, что после наступления менопаузы у 60% женщин происходит увеличение массы тела на 2,5–5 кг и более. Кроме того, отмечается накопление и перераспределение жировой ткани в абдоминально-висцеральной области. Как уже отмечено ранее, жировая ткань является местом конверсии биоактивных эстрогенов из андрогеновых предшественников. Поэтому считается, что такие проявления климактерических расстройств, как климактерический синдром или остеопороз, развиваются реже у женщин с ожирением. Однако результаты ряда исследований показали, что у женщин с избытком массы тела повышение уровня ФСГ и снижение концентрации эстрогенов наступает в среднем на 4 года раньше. Установлено, что инсулинорезистентность оказывает значительное влияние на функцию яичников, при этом может иметь важное значение изменение активности таких факторов, как инсулинподобный фактор роста-1 и лептин [13].

При изучении возникающих в период менопаузы изменений функции сердца и сосудов, системы гемостаза, а также метаболизма липидов и углеводов доказано, что все эти изменения взаимосвязаны, а многие из них также являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. На этом основании исследователи ввели термин «менопаузальный метаболический синдром» (ММС). Для него характерен дефицит половых гормонов. Основные компоненты ММС: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия и повышенное содержание факторов тромбообразования в крови [4].

Таким образом, перераспределение жировой ткани и накопление ее в абдоминально-висцеральной области у женщин в период возрастного снижения функции яичников резко увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и связано с развитием различных метаболических, эндокринных, психоэмоциональных и других расстройств.

Центральное место в комплексном лечении ожирения должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы жировой ткани. Можно полагать, что своевременное проведенное лечение способно предотвратить наступление серьезных последствий ожирения, к числу которых относится формирование гинекологической патологии, а также возникновение акушерских осложнений, манифестирующихся невынашиванием беременности, гестозом, гестационным диабетом.

В настоящее время имеются большие возможности для проведения терапии, но в гинекологической практике часто не учитывают то, что при лечении практически всех заболеваний, сопровождающихся ожирением, основным или первым этапом ведения женщин должно быть уменьшение массы тела.

Лечение таких пациенток должно быть комплексным. Основными методами терапии являются [5, 6]:

- обучение больных;
- сбалансированное гипо- и эукалорийное питание;
- физическая нагрузка;
- медикаментозная терапия;
- хирургическое лечение.

Только переход на рациональное сбалансированное питание позволяет добиться стабильного снижения избыточной массы тела. Применение медикаментозной терапии облегчает соблюдение рекомендаций по питанию и способствует более скорому и интенсивному снижению массы тела, а также помогает удержать достигнутые результаты и предотвратить развитие рецидива [6].

Сформулированы основные показания к медикаментозному лечению [6]:

- для облегчения соблюдения диеты;
- как временное мероприятие после начала лечения у некоторых больных с депрессией и больных с пептической язвой, которым трудно соблюдать диету;
- при коротких курсах с 6-месячным и годичным интервалом, для сохранения массы тела после рецидива;
- больным, у которых масса тела при применении диеты не снизилась.

По механизму действия препараты для лечения ожирения можно разделить на три группы [7]:

- снижающие потребление пищи: теронак, минифаж, сибутрамин, прозак, изолипан, тримекс;
- увеличивающие расход энергии (термогенные симпатомиметики): эфедрин, кофеин, сибутрамин;
- уменьшающие всасывание питательных веществ: орлистат.

Среди препаратов центрального действия особое место занимает сибутрамин (Меридиа). Он не усиливает синтез нейромедиаторов, действует на обе стороны баланса энергии. Под влиянием Меридии на 20% снижается потребление пищи в результате быстрого наступления чувства насыщения и увеличивается расход энергии за счет теплообразования. Регуляция потребления пищи и расхода энергии в организме в основном осуществляются с помощью серотонина и норадреналина, выделяемых в головном мозге, откуда они осуществляют передачу нервного импульса, вызывающего чувство насыщения. Сибутрамин препятствует обратному переносу серотонина в нервные окончания и тем самым позволяет более длительно подавать импульс, быстро вызывая чувство насыщения, а усиление функции норадреналина увеличивает расход энергии за счет теплообразования [7].

Для подтверждения безопасности и эффективности Меридиа было проведено более 100 клинических испытаний в 80 странах мира. В проведенных исследованиях наблюдались как пациенты без сопутствующих заболеваний, так и те, у которых ожирение сочеталось с сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией и т.д. Наибольшие темпы редукции веса наблюдались в течение первых 3 мес приема препарата. Помимо своего действия на массу тела сибутрамин (Меридиа) продемонстрировал свое положительное влияние на липидный и гликемический профиль крови, чувствительность тканей к инсулину [1].

В исследовании, посвященном снижению массы тела, пациентам проводилась терапия сибутрамином (Меридиа). После 3 мес приема препарата снижение массы тела составило в среднем $8,4 \pm 0,75\%$, после 6 мес – $12,7 \pm 0,68\%$. Следует отметить, что если после 3 мес лечения примерно 1/3 больных снизила массу тела более чем на 10% от исходных значений, то после полугодового курса терапии снижение наблюдали уже у 3/4 больных, причем у каждой 10-й пациентки масса тела снизилась более чем на 20%. Кроме того, применение сибутрамина привело к более выраженному уменьшению объема талии (ОТ), по сравнению с объемом бедер (ОБ), результатом этого явилось достоверное снижение коэффициента ОТ/ОБ и соответственно уменьшение частоты абдоминального ожирения. Проведенную терапию можно считать весьма успешной, поскольку снижение массы тела

даже на 5–10% уже достаточно для уменьшения частоты развития ССЗ, СД и преждевременной смертности [10].

Следует отметить, что снижение массы тела на фоне приема сибутрамина происходило преимущественно за счет потери избытка жировой ткани. Так, согласно данным денситометрии, содержание общей массы жировой ткани за 6 мес лечения снизилось в среднем на 22,3%, тогда как безжировой массы – лишь на 5,6%. При этом величина потери массы тела коррелировала с уменьшением массы жировой ткани, что согласуется с данными ряда других исследований [7, 11].

Снижение массы тела сопровождается коррекцией не только метаболических, но и гормональных параметров. Так, через 3 мес и особенно через 6 мес терапии отмечено достоверное уменьшение содержания ЛГ, увеличение СТГ, что приводило к закономерному снижению как общих, так и свободных фракций андрогенов, избыток которых оказывает негативное влияние на процессы созревания фолликулов. Снижение циркулирующих уровней андрогенов можно рассматривать как результат потери массы тела и уменьшения уровней инсулина [1, 10].

Другими исследователями установлено [1, 8], что снижение массы тела способствует восстановлению ритма менструаций у женщин с ожирением и ановуляцией. Регулярные менструации после 6 мес терапии сибутрамином (Меридией) наблюдались у 66,1% больных, у которых ранее были нарушения менструального цикла, при этом у каждой второй из них отмечена овуляция.

В исследовании показано [16], что существенные положительные изменения в характере менструального цикла следует ожидать при уменьшении массы тела более 10% от исходных значений. В связи с этим понятно, что у части больных, как правило, с недостаточным уменьшением массы тела, полного клинического эффекта в виде нормализации ритма менструаций не отмечено, хотя положительное влияние терапии все же имелось и выражалось в уменьшении длительности задержек менструаций. Частота олигоменореи длительностью от 1 до 3 мес снизилась примерно в 5 раз, от 3 до 6 мес – в 6 раз, к концу курса терапии уже не было отмечено ни одного случая аменореи.

Согласно данным литературы, адекватное уменьшение массы тела может способствовать не только восстановлению овуляторных циклов, самостоятельному наступлению беременности, но и повышению чувствительности к индукторам овуляции и эффективности использования методов вспомогательных репродуктивных технологий [1, 4, 11, 16].

Таким образом, приведенные данные литературы еще раз подтверждают высокую эффективность и безопасность применения оригинального сибутрамина для уменьшения массы тела, свидетельствуют о коррекции метаболических, гормональных нарушений и положительном влиянии на репродуктивное здоровье женщин. Это позволяет рассматривать применение препарата Меридиа у женщин с ожирением как способ восстановления эндокринной функции репродуктивной системы.

Проблема ожирения та репродуктивне здоров'я жінки (огляд літератури)

Н.А. Данкович, Э.Н. Голчук

У статті наведено огляд робіт, які призначені проблемі надлишкової маси тіла в жінок та її впливу на репродуктивне здоров'я. Наведено дані ефективності та безпечності застосування сибутраміну (Меридіа) для зменшення маси тіла й корекції метаболічних, гормональних порушень і позитивного його впливу на репродуктивне здоров'я жінок.

Ключові слова: надлишкова маса тіла, ожиріння, сибутрамін, Меридіа, лікування, метаболічний синдром.

The problems of extra weight at women and its influence on reproductive health
N. A. Dankovich, E.N. Gopchuk

The review is devoted to problems of extra weight at women and its influence on reproductive health. Data of efficiency and safety of application of sibutramin (Meridia) for reduction of weight of a body and correction of metabolic, hormonal infringements and positive influence on reproductive health of women are cited.

Key words: *extra weight, obesity, sibutramin, Meridia, treatment, a metabolic syndrome.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С.А. Сибутрамин (Меридиа) в лечении ожирения: Опыт применения в России // Клин. фармакол. тер. – 2001. – № 10 (2). – С. 55–58.
 2. Давыдов А.И., Стрижаков М.А., Орлов О.Н. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы женщины // Вопр. акуш., гин. и перинатол. – 2004. – № 3 (6). – С. 84–89.
 3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. – Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 3–9.
 4. Ершова Е.В., Колесникова Г.С., Бутрова С.А. Ожирение и метаболизм. – 2004; № 1. – С. 34–37.
 5. Мкртумян А.М. Снижение массы тела – залог коррекции метаболических нарушений у пациентов с ожирением // Медицина. Качество жизни. – 2003. – С. 58–61.
 6. Мкртумян А.М. Почему и как следует осуществлять коррекцию массы тела женщины без ущерба ее репродуктивной системы? // Акушерство и гинекология. – 2004. – Т. 6. – № 4. – С. 23–30.

7. Прилепская В.Н, Цаллагова Е.В. Проблема ожирения и здоровье женщины // Акушерство и гинекология. – 2005. – Т. 7. – № 4. – С. 34–39.
 8. Светлаков А.В., Яманова М.В., Филлипов О.С., Малахова Н.А. Лептин и липидный спектр крови у женщин с разными типами ожирения // Пробл. Репродукции. – 2001. – № 6. – С. 33–35.
 9. Чернуха Г.Е., Сметник В.П., Мовсисян Л.И. Коррекция метаболических нарушений сибутрамином как способ восстановления эндокринной функции репродуктивной системы у женщин с ожирением. – 2004. – Т. 6. – № 6. – С. 15–19.
 10. Cale E.E., Thun M.J., Petrelli J.M. et al. Body-mass index and mortality in a prospective study of the US adults // N Engl Med. – 1999. – 341. – P. 1097–1105.
 11. Davidson M. et al. Control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat // JAMA. – 1999. – 281. – P. 235–242.
 12. Elmquist J.K., Ahima R.S., Maratos-Flier E. Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem // J. Endocrinol. – 1997. – V. 138 (2). – P. 839–842.
 13. Huang K.C., Lin R.C., Kormas N. et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents // J. Obes Relat Metab Disord. – 2004.
 14. Lloyd r.V, Jn L., Tsumanuma I. et al. Leptin and leptin receptors in anterior pituitary function // J. Pituitary. – 2001. – V. 1–2. – P. 33–47.
 15. Margetic S., Gazzola C., Pegg G.G., Hill R.A. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions // Int J Obes Relat Metab Disord. – 2002. – V. 26 (11). – P. 1407–1433.
 16. Sjostrom L., Rissanen A., Andersen T. et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet. – 1998. – № 352. – P. 167–172.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

РАК ГРУДИ И ОЖИРЕНИЕ ГРОЗИТ ДЕВОЧКАМ, МАТЕРИ КОТОРЫХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ УВЛЕКАЛИСЬ ЖИРНЫМ

Женщины, которые во время беременности питаются жирными продуктами, в случае рождения девочки, с высокой вероятностью "подарят" своим дочерям ожирение или рак молочной железы. Врачи из Университета Окленда в Новой Зеландии обнаружили, что диета с высоким количеством жиров во время созревания эмбриона вредна для будущего здоровья девочек, поскольку такое питание вызывает раннюю половую зрелость, гормональный сбой в подростковом возрасте, нарушение ежемесячных менструальных циклов и увеличение

риска раковых опухолей в грудной области.

Жиры, полученные матерью во время беременности, скапливаются на развитии организма ребёнка, в особенности у девочек. Это закладывает основы для проблем ожирения, так как малышки у таких матерей рождаются уже с большим количеством жиров в теле, от которых трудно избавиться, даже если в будущем ребёнок будет питаться правильно. Педиатры рекомендуют мамам исключить из питания все жареные блюда, в особенности мясные /различные сосиски, колбасы, отбивные,

бекон, салями/ и сладкое, а также выбирать обезжиренное молоко и йогурты, в основном готовить пищу на пару и потреблять больше рыбы и птицы. Жирные продукты изменяют выработку важных гормонов в женском организме, объясняет доктор Дебора Слобода, включая увеличенные уровни стероидного полового гормона прогестерона, а комбинация предродовых и послеродовых факторов питания затрагивает репродуктивное созревание, репродуктивную способность и здоровье девочек.

www.gen.su