

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА И ГОРМОНАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ЯИЧНИКОВ

© Е.М. Рязанцева¹, М.А. Тарасова², Н.Н. Ткаченко², А.М. Гзгзян²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Рязанцева Е.М., Тарасова М.А., Ткаченко Н.Н., Гзгзян А.М. Влияние терапии алиментарного ожирения у женщин репродуктивного возраста на уровень лептина и гормональную функцию яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 3. – С. 17–26. <https://doi.org/10.17816/JOWD69317-26>

Поступила: 20.03.2020

Одобрена: 13.05.2020

Принята: 08.06.2020

■ **Актуальность.** Более чем у 30 % женщин репродуктивного возраста с избытком массы тела и ожирением наблюдается недостаточность яичников. Представлены данные о значимом влиянии лептина на репродуктивную систему, стероидогенез в яичниках и гормональную недостаточность яичников у женщин с алиментарным ожирением. Представляет интерес влияние терапии ожирения на коррекцию гиперлептинемии и эффективность восстановления гормональной и овуляторной функций у женщин репродуктивного возраста с алиментарным ожирением.

Цель — изучить влияние терапии ожирения на уровень лептина и гормональную функцию яичников у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования. Всем женщинам проводили клинично-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, антропометрию (измерение роста и веса, окружности талии и окружности бедер, вычисление индекса массы тела), измерение артериального давления, гинекологическое обследование, определение уровня гонадотропинов, половых гормонов, инсулина, лептина крови, биохимических показателей крови, уровня глюкозы натощак и пробу на толерантность к глюкозе, ультразвуковое исследование органов малого таза, остеоденситометрию по программе «все тело». Данные опроса и объективного обследования заносили в специально разработанную анкету, в которую вошли следующие показатели: возраст пациентки, возраст менархе, характер менструального цикла, данные о беременностях, родах и репродуктивных планах, гинекологических и соматических заболеваниях.

Результаты исследования. Выявлена взаимосвязь между исходным уровнем лептина, эстрадиола, количества фолликулов в яичниках и восстановлением овуляторной функции после снижения веса. Была составлена математическая модель для оценки вероятности восстановления овуляции после снижения веса. Проведен анализ эффективности лечения с применением препаратов метформин и сибутрамин в отношении восстановления овуляции после снижения массы тела.

Выводы. Полученные результаты позволяют установить прогностическое значение показателей содержания лептина и эстрадиола в крови, количества антральных фолликулов и инсулинорезистентности в отношении достижения овуляции после снижения массы тела у пациенток с ановуляцией, вызванной избытком массы тела и алиментарным ожирением. При сравнении групп женщин, получавших медикаментозное лечение алиментарного ожирения с применением препаратов метформин и сибутрамин, достоверных различий в частоте восстановления овуляции не отмечено.

■ **Ключевые слова:** терапия ожирения; метформин; сибутрамин; недостаточность яичников; лептин; инсулинорезистентность; эстрадиол; овуляция.

EFFECT OF OBESITY THERAPY IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE ON LEPTIN LEVEL AND HORMONAL OVARIAN FUNCTION

© Е.М. Ryazantseva¹, М.А. Tarasova², N.N. Tkachenko², A.M. Gzgzian²

¹ Clinical Diagnostic Medical Center of the Office of the President of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ryazantseva EM, Tarasova MA, Tkachenko NN, Gzgzian AM. Effect of obesity therapy in women of reproductive age on leptin level and hormonal ovarian function. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(3):17-26. <https://doi.org/10.17816/JOWD69317-26>

Received: March 20, 2020

Revised: May 13, 2020

Accepted: June 8, 2020

■ Hypothesis/aims of study. Ovarian insufficiency is present in more than 30% of reproductive-age obese women. The role of leptin in the pathogenesis of ovarian insufficiency is not yet established and has to be clarified. It is of interest to study the effect of obesity therapy on hyperleptinemia, hormonal and ovulatory function in reproductive-age women with alimentary obesity. The aim of this study was to assess the effect of obesity therapy on leptin level and hormonal ovarian function in women of reproductive age.

Study design, materials and methods. All studied women underwent a clinical and laboratory examination, including: medical history, anthropometry (height and weight measurement, waist and hip circumferences, body mass index calculation), blood pressure measurement, gynecological examination, ultrasound examination of the pelvic organs, osteodensitometry, determination of serum gonadotropins, sex hormones, insulin, leptin, and blood biochemical parameters, morning fasting blood glucose, and glucose after the glucose tolerance test. The survey and objective examination data were recorded in a specially developed application form, including the following parameters: the patient's age, menarche age, the type of the menstrual cycle, data on pregnancies, childbirth and reproductive plans, gynecological and somatic diseases.

Results. The relationship between the initial levels of leptin, estradiol, HOMA-IR, the number of follicles in the ovaries and the restoration of ovulatory function after the weight loss was revealed. The analysis produced a mathematical model to estimate the predictive value of these indicators in relation to the recovery of ovulation after the weight loss. An analysis was made of the effectiveness of drugs used to treat excess body weight (metformin and sibutramine).

Conclusion. The predictive value of the baseline levels of leptin and estradiol, the number of antral follicles and insulin resistance in relation to the achievement of ovulation after the reduction of body weight in patients with anovulation caused by excess body weight and obesity has been established. Ovulation recovery did not depend on the choice of a drug used to treat excess body weight. When comparing the groups of women who received medication for alimentary obesity using metformin and sibutramine, no significant differences in the frequency of ovulation recovery were found.

■ **Keywords:** obesity therapy; metformin; sibutramine; ovarian failure; leptin; insulin resistance; estradiol; ovulation.

По данным Всемирной организации здравоохранения (2016), более 1,9 млрд (39 %) взрослых людей в возрасте 18 лет и старше имеют избыточный вес, из них свыше 600 млн страдают ожирением (38 % мужчин и 40 % женщин). С 1980 г. число лиц во всем мире с ожирением выросло более чем два раза. По данным Минздрава России, за пять лет (с 2011 по 2016 г.) число людей с диагностированным ожирением увеличилось в полтора раза — с 856 500 в 2011 г. до 1 245 600 в 2016-м, среди них женщины трудоспособного возраста составляют от 30 до 40 % [1]. В 2017 г. число россиян с диагностированным ожирением достигло 2 млн, или 1,3 % населения страны [2]. Избыток висцеральной жировой ткани связан с метаболическими и репродуктивными нарушениями, в том числе ановуляцией и нарушением фертильности, и эти нарушения наблюдаются более чем у 30 % женщин с избыточной массой тела или ожирением [3–6]. Ожирение значительно снижает эффективность методов лечения бесплодия, обусловленного нарушением функции яичников, что делает актуальным дальнейшее изучение механизмов влияния ожирения на репродуктивную функцию [7].

В настоящее время терапия ожирения и овариальной недостаточности базируется на патогенетической роли инсулинорезистентности в формировании овариальной недостаточности

у женщин с ожирением. Существуют данные, что лептин влияет на яичники непосредственно, ингибируя выработку эстрадиола [8], и косвенно, через стимуляцию импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом и лютеинизирующего гормона гипофизом [9].

Лечебная стратегия сводится к снижению массы тела, уровня андрогенов и уменьшению инсулинорезистентности, что у значительного количества пациенток приводит к спонтанному восстановлению овуляции и наступлению беременности [10]. Овуляторная функция восстанавливается у значительного количества пациенток при снижении массы тела на 5–10 % [3–6, 11]. Регулярные физические упражнения (30 мин в день, не реже 3 раз в неделю) и диета (низкокалорийная, 1000–1200 ккал в день) составляют первый уровень терапии у таких больных, и если такой режим сохраняется в течение не менее 6 мес., то этого бывает достаточно для снижения уровня инсулинорезистентности и повышения уровня белка, связывающего половые стероиды [10–13]. Сложность заключается в подборе диеты и физических нагрузок, которых пациенты в состоянии придерживаться в течение длительного времени, так как при несоблюдении диеты и прекращении физических нагрузок вес восстанавливается и эндокринные нарушения возвращаются [14]. Примерно через 6 мес. проведения диетотерапии и физических

упражнений, особенно у женщин с высоким индексом массы тела (ИМТ) (27 кг/м^2 и выше), целесообразно начинать дополнительную медикаментозную терапию препаратами, снижающими аппетит (сибутрамин) [11]. Отдельное место в фармакотерапии ожирения и овариальной дисфункции занимают препараты, повышающие чувствительность к инсулину — производные бигуанидов (метформин). Они вызывают снижение продукции глюкозы в печени, повышают периферическую чувствительность к инсулину и эффективны для снижения гиперинсулинемии, гиперандрогенемии и восстановления овуляторной функции [15–17]. Uradhuaya et al. 2011 [18] показали, что применение метформина у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) существенно снижает уровень лептина. Овуляция чаще наступала у пациенток, у которых уровень лептина в крови значительно снижен. По мнению авторов, метформин уменьшает лептинорезистентность у пациенток с СПЯ.

Цель исследования состояла в изучении влияния терапии ожирения на уровень лептина и гормональную функцию яичников у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования

В основную группу были включены 38 женщин репродуктивного возраста с ИМТ более $25,6 \text{ кг/м}^2$. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста. Помимо антропометрического обследования на 2–5-й день менструального цикла оценивали содержание фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, пролактина, на 20–22-й день менструального цикла — содержание пролактина и прогестерона. При наличии аменореи гормональное обследование проводили однократно. Для этого использовали твердофазный конкурирующий иммунохемилюминесцентный метод на аппарате IMMULITE 2000, DPC (США). Уровень лептина определяли с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США). Для оценки углеводного обмена исследовали уровень инсулина и глюкозы натощак и выполняли глюкозотолерантный тест. Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на аппарате Simens (Япония) с применением абдоминального датчика с частотой 3,5 МГц и вагинального датчика с частотой 7,5 МГц. В течение 6 мес. женщины соблюдали гипокалорийную диету (1200 ккал

в сутки) в сочетании с повышенными физическими нагрузками. Дополнительно к диетотерапии 19 женщин получали метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, 19 женщин — сибутрамин в дозе 10 мг/сут. Через 6 мес. выполнено повторное обследование, которое включало антропометрию, определение в крови уровня лептина, гонадотропинов, инсулина и половых стероидных гормонов, исследование глюкозы натощак, оценку липидного обмена, эхографию органов малого таза.

Статистическую обработку проводили с применением пакетов программ R и Statistica 7.0. Вычисляли следующие параметры: среднее арифметическое (M), ошибку среднего (m), коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. Применяли дискриминантный анализ. Независимость категориальных признаков проверяли при помощи точного критерия Фишера. Для проверки однородности нескольких независимых выборок использовали критерий Краскела – Уоллиса. Доверительный уровень вероятности (p -значения) сравнивали с уровнем значимости 0,05, нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Значимость различий в двух группах определяли с помощью критерия Вилкоксона, а при соответствии законов распределения внутри выборок нормальному закону распределения по критерию Шапиро – Уилка использовали критерий Стьюдента. Для исследования значимости совокупного влияния разных факторов (принадлежности к группе с овуляцией или ановуляцией или момента наблюдения до и после лечения) применяли модель дисперсионного анализа для повторных наблюдений ANOVA Repeated Measures, с помощью которой проверяли значимость фиксированных эффектов: группы, времени и взаимодействия факторов группы и времени.

Критерии включения в основную группу:

- возраст женщин от 18 до 40 лет;
 - отсутствие беременности во время исследования;
 - ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$;
 - алиментарное ожирение;
 - согласие и желание женщин лечить ожирение и выполнять рекомендации врача.
- Критерии исключения из основной группы:
- сахарный диабет 1-го или 2-го типа;
 - пролактинома гипофиза;
 - врожденная гиперплазия коры надпочечников;
 - гипотиреоз, диффузный токсический зоб;
 - СПЯ;

- гинекологическая патология, которая сопровождается гормональной недостаточностью яичников;
- симптоматическое ожирение;
- тяжелая соматическая патология.

Результаты исследования и их обсуждение

В основной группе ($n = 38$) до начала лечения у 15 пациенток ИМТ был менее 30 кг/м^2 , у 27 — от $30,1$ до 35 кг/м^2 и у 8 более 35 кг/м^2 . На фоне терапии ожирения выявлено достоверное снижение ИМТ с $31,2 \pm 0,6$ до $28,7 \pm 0,7 \text{ кг/м}^2$. Значимо уменьшился показатель средней массы тела — с $87,2 \pm 2,2$ до $80,1 \pm 2,45 \text{ кг}$ ($p < 0,05$), соотношение окружности талии/окружности бедер (ОТ/ОБ) достоверно уменьшилось с $0,82 \pm 0,009$ до $0,80 \pm 0,009 \text{ см}$ ($p < 0,05$). В основной группе у женщин с достигнутой овуляцией после лечения ИМТ достоверно ($p < 0,05$) снизился с $30,8 \pm 0,6$ до $28,0 \pm 0,9 \text{ кг/м}^2$ ($r = 0,86$, $p = 0,000013$) и был значимо ниже показателя в группе с ановуляторным циклом ($30,5 \pm 1,0 \text{ кг/м}^2$, $p < 0,05$).

Средний уровень лептина в крови женщин основной группы после лечения достоверно снизился с $35,9 \pm 3,0$ до $28,5 \pm 3,0 \text{ нг/мл}$ ($p < 0,05$) и коррелировал с динамикой снижения ИМТ ($r = 0,2$, $p < 0,05$).

У пациенток основной группы овариальная недостаточность была выявлена в 72 % случаев, в 54 % случаев она проявлялась ановуляцией, в 18 % случаев зарегистрирована недостаточность лютеиновой фазы. После лечения ановуляция сохранялась у 24 % пациенток, овуляция была подтверждена у 76 %.

Проведен анализ данных, полученных при сравнении двух подгрупп: в первой подгруппе пациентки проходили лечение с применением сибутрамина, во второй подгруппе — с применением метформина.

На основании анализа анамнеза жизни достоверных отличий в подгруппах выявлено не было. Частота соматической патологии у женщин обеих подгрупп значимо не отличалась. Средний возраст пациенток в группе с сибутрамином составил $33,6 \pm 1,2$ года, в группе с метформином — $31,7 \pm 1,3$ года. Данные гинекологического анамнеза в обеих подгруппах достоверно не различались, оценивали средний возраст менархе, наличие нарушений менструального цикла и бесплодия. Проанализирован уровень гонадотропинов, пролактина и половых стероидных гормонов в обеих группах до и после лечения. По гормональным показателям достоверных отличий до и после лечения получено не было, за исключением уровня эстрадиола, который достоверно ($p < 0,05$) уменьшился после лечения метформином с $593,7 \pm 78,8$ до $407,0 \pm 55,5 \text{ пмоль/л}$. После лечения метформином уровень эстрадиола в крови снизился в среднем на $186,6 \pm 59,6 \text{ пмоль/л}$ и достоверно ($p < 0,05$) превышал данный показатель в подгруппе женщин, получавших сибутрамин, где он составил $93,9 \pm 58,9 \text{ пмоль/л}$.

Изучены изменения антропометрических показателей и композиционного состава тела до и после лечения. В обеих подгруппах достоверно уменьшилась доля содержания жировой ткани, масса жировой ткани и процентное содержание жира в области живота, тогда как масса нежировой ткани и процентное содержание жира в области бедер не изменились (табл. 1).

После 6 мес. лечения в подгруппе больных, получавших сибутрамин, снижение массы тела составило $9,6 \pm 0,2 \text{ кг}$ (10,9 % исходной массы тела). За время лечения достоверно снизился ИМТ с $31,8 \pm 0,6$ до $29,5 \pm 0,9 \text{ кг/м}^2$. На фоне снижения массы тела наблюдалось уменьшение ОТ и ОБ. После 6 мес. лечения ОТ уменьшилась с $95,2 \pm 2,5$ до $90,1 \pm 2,7 \text{ см}$, в среднем — на

Таблица 1 / Table 1

Изменения композиционного состава тела через 6 мес. после лечения Changes in body composition 6 months after treatment

Период измерения	Содержание жировой ткани, %	Масса жировой ткани, кг	Масса нежировой ткани, кг	Доля жира в области живота, %	Доля жира в области бедер, %
До лечения сибутрамином	$40,1 \pm 1,0$	$36,9 \pm 1,1$	$52,4 \pm 0,9$	$35,8 \pm 1,1$	$42,6 \pm 0,5$
После лечения сибутрамином	$33,5 \pm 0,6^*$	$29,5 \pm 1,1^*$	$50,5 \pm 0,9$	$31,8 \pm 0,8^*$	$41,6 \pm 0,6$
До лечения метформином	$38,3 \pm 0,9$	$31,7 \pm 1,7$	$50,5 \pm 1,3$	$37,6 \pm 0,9$	$41,8 \pm 0,6$
После лечения метформином	$32,3 \pm 0,5^*$	$26,1 \pm 1,0^*$	$49,7 \pm 0,8$	$27,8 \pm 0,9^*$	$40,5 \pm 0,7$

Примечание. * Отличие от показателя до начала лечения $p < 0,05$.

Таблица 2 / Table 2

Изменения антропометрических показателей и композиционного состава тела у больных через 6 мес. терапии сибутрамином (первая подгруппа) и метформин (вторая подгруппа) в процентном соотношении от исходных значений

Changes in anthropometric indicators and body composition in patients after 6 months of treatment with sibutramine (1st subgroup) and metformin (2nd subgroup), as a percentage of the initial values

Показатели	Первая группа (n = 19)	Вторая группа (n = 19)
ИМТ, кг/м ²	-7,2 %	-7,5 %
Масса тела, кг	-10,9 %	-8,2 %
Окружность талии/окружность бедер	-1 %	-3,4 %
Доля жира в области живота, %	-4 %	-9,8 %
Масса жировой ткани, кг	-20 %	-18 %
Масса нежировой ткани, кг	-3,6 %	-1,6 %

Примечание. * Отличие сравниваемых показателей при $p < 0,05$.

5,1 ± 0,4 см, ОБ уменьшилась с 116,7 ± 1,7 до 110,6 ± 2,1 см, в среднем — на 6,1 ± 1,1 см (5,2 %), а индекс ОТ/ОБ достоверно снизился с 0,815 ± 0,009 до 0,81 ± 0,009. Улучшение антропометрических показателей сопровождалось изменением композиционного состава тела. В подгруппе больных, получавших метформин, снижение массы тела составило 7,0 ± 0,4 кг (8,2 % исходной массы тела). За время лечения ИМТ достоверно снизился с 30,7 ± 0,6 до 28,4 ± 0,9 кг/м². После 6 мес. лечения ОТ уменьшилась с 93,7 ± 2,3 до 88,2 ± 2,0 см, в среднем — на 5,5 ± 0,3 см, ОБ уменьшилась в среднем на 3,7 ± 1,1 см (3,2 %), а индекс ОТ/ОБ достоверно снизился с 0,818 ± 0,009 до 0,79 ± 0,009.

Таким образом, у всех пациенток, которые получали сибутрамин и метформин, лечение было эффективным в отношении снижения массы тела. Снижение массы тела сопровождалось улучшением всех антропометрических показателей. С помощью точного критерия Фишера проанализирован композиционный состав тела, который позволил выявить значительную потерю жировой ткани в первой и во второй подгруппах больных на 20 и 18 % соответственно (табл. 2).

Терапия метформин приводит к достоверно более выраженному снижению доли абдоминальной жировой ткани, а также соотношения ОТ/ОБ.

Проанализирован уровень лептина в крови пациенток обеих подгрупп до и после лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение сибутрамина привело к достоверному ($p < 0,05$) снижению уровня лептина после лечения, тогда как при применении метформина уровень лептина до и после лечения изменился менее значимо (рис. 1).

У 19 пациенток первой подгруппы, получавших сибутрамин, до начала лечения регулярный менструальный цикл был у 10 человек (53 %), нарушение менструального цикла по типу опсоменореи отмечено у 8 (42 %), аменорея зарегистрирована в 1 случае (5 %). Овуляторный цикл наблюдался у 7 женщин (37 %), ановуляция зафиксирована в 12 (63 %) случаях. После 6 мес. терапии сибутрамином овуляторный цикл был зарегистрирован у 13 (68 %) женщин. У 19 пациенток второй подгруппы, получавших метформин, до начала лечения регулярный менструальный цикл был у 11 человек (58 %), нарушение менструального цикла по типу опсоменореи и аменореи отмечено у 8 (42,1 %). После 6 мес. терапии метформин овуляторный цикл зарегистрирован у 16 (84 %) женщин.

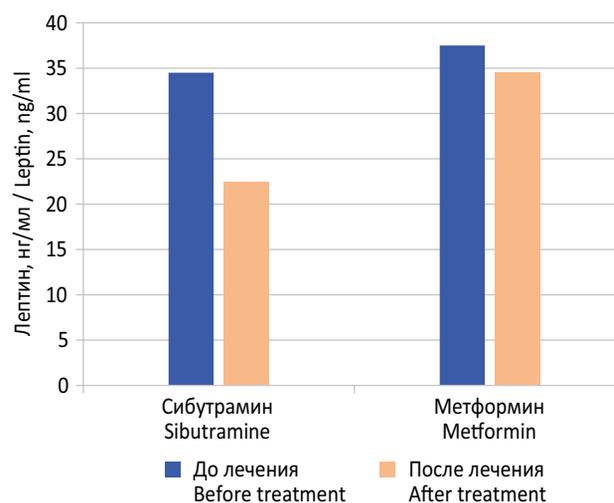


Рис. 1. Уровень лептина в двух подгруппах до и после лечения

Fig. 1. Leptin levels in two subgroups before and after treatment

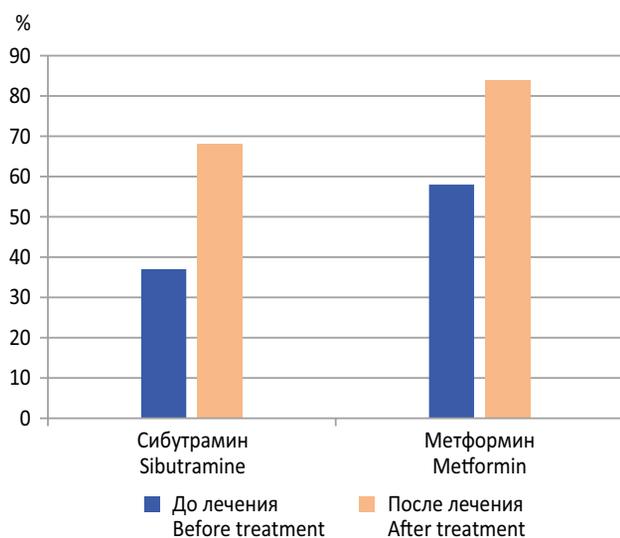


Рис. 2. Соотношение овуляторных циклов в двух подгруппах до и после лечения

Fig. 2. Ratio of ovulatory cycles in two subgroups before and after treatment

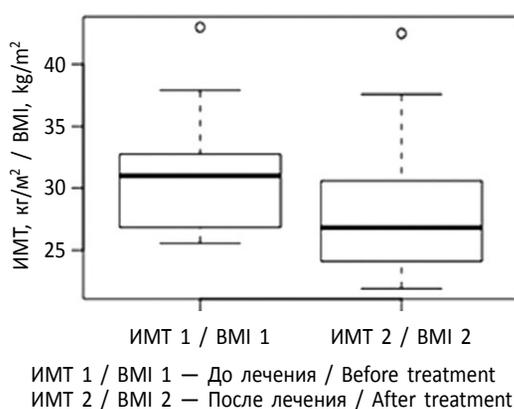


Рис. 3. Динамика снижения индекса массы тела (ИМТ) у пациенток с избытком массы тела и ожирением в зависимости от достижения овуляции в результате лечения ($n = 29$)

Fig. 3. Body mass index (BMI) decrease dynamics in patients with excess body weight and obesity depending on the achievement of ovulation as a result of treatment ($n = 29$)

Таблица 3 / Table 3

Уровень глюкозы, инсулина и наличие инсулинорезистентности у пациенток обеих подгрупп до и после лечения
Glucose and insulin levels and insulin resistance in women in the two study groups before and after treatment

Период измерения	Глюкоза натощак, ммоль/л	Глюкоза через 60 мин, ммоль/л	Инсулин, мЕд/л	НОМА-IR
До лечения сибутрамином	5,3 ± 0,2	7,3 ± 0,4	9,5 ± 1,6	2,2 ± 0,2
После лечения сибутрамином	5,2 ± 0,1	7,0 ± 0,2	9,01 ± 1,4	2,08 ± 0,2
До лечения метформином	5,6 ± 0,2	7,4 ± 0,3	11,08 ± 0,9	2,7 ± 0,2
После лечения метформином	5,2 ± 0,1*	7,2 ± 0,2	8,7 ± 1,0*	1,9 ± 0,2*

Примечание. * Отличие от показателя до начала лечения при $p < 0,05$.

Таким образом, после 6 мес. лечения в подгруппе пациенток, получавших сибутрамин, число женщин с овуляторным циклом увеличилось с 37 до 68 %. После курса лечения метформином количество овуляторных циклов увеличилось с 58 до 84 %. Результаты в обеих подгруппах достоверно не отличались (рис. 2).

В подгруппе женщин после лечения метформином достоверно снизился уровень глюкозы натощак, инсулина и индекса НОМА-IR по сравнению с подгруппой женщин, получавших сибутрамин, где показатели до и после лечения значимо не отличались. Показатели до лечения в обеих подгруппах также достоверно не отличались (табл. 3).

При сравнении эффективности двух препаратов и их влияния на восстановление овуляторной функции после снижения веса у женщин с избытком массы тела с применением точного критерия Фишера в случае использования сибутрамина вероятность овуляции составляла 0,789 (79 %), в случае применения препарата метформин — 0,63 (63 %), различие было незначимо ($p = 0,476$). Таким образом, отсутствовали достоверные отличия по достижению овуляции после снижения веса при сравнении подгрупп пациенток, получавших медикаментозное лечение алиментарного ожирения препаратами метформин и сибутрамин.

Для оценки прогноза восстановления овуляции после снижения массы тела и определения значимых признаков были проанализированы показатели в общей группе.

В основной группе у женщин с достигнутой овуляцией после лечения ИМТ значимо ($p < 0,05$) изменился с $30,8 \pm 0,6$ до $28,0 \pm 0,9$ кг/м². r -Спирмена — 0,86 при $p = 0,000013$, r -Пирсона — 0,86 (рис. 3).

У женщин, у которых в результате терапии была достигнута овуляция, исходный уровень лептина ($32,3 \pm 3,7$ нг/мл) был значимо

($p < 0,02$) ниже, чем у женщин с ановуляцией после лечения ($52,07 \pm 6,8$ нг/мл) (рис. 4).

Выявлена корреляция между наличием овуляции в группе женщин с избытком массы тела после лечения и динамикой изменения уровня лептина в крови (r -Спирмена — 0,75, $p < 0,02$).

Обнаружена корреляция между достигнутой овуляцией в процессе лечения и динамикой снижения уровня эстрадиола в крови (r -Пирсона — 0,61; $p < 0,02$). Положительная корреляция r -Спирмена — 0,89 ($p < 0,02$) получена между данными о достигнутой овуляции и количеством антральных фолликулов в яичниках, отрицательная — между показателем инсулинорезистентности у женщин с ожирением и прогнозом восстановления овуляции после снижения веса ($r = -0,59$, $p < 0,005$).

С целью определения наиболее значимых прогностических признаков для восстановления овуляторного цикла у пациентов с избытком массы тела и ожирением был проведен дискриминантный анализ (DF), включавший четыре показателя, которые оказывали наибольшее влияние на достижение овуляции при корреляционном анализе.

В результате анализа была составлена математическая модель в виде уравнения

$$Z = -0,02 \cdot X_1 - 0,535 \cdot X_2 - 0,64 \cdot X_3 + 0,001 \cdot X_4 - 5,684,$$

где Z — дискриминантная функция (DF), на основе которой можно прогнозировать результат лечения — восстановление овуляции после снижения веса; X_1 — исходный уровень лептина; X_2 — исходный показатель инсулинорезистентности (НОМА-IR); X_3 — количество фолликулов в яичниках; X_4 — исходный уровень эстрадиола.

Если $Z > -1,406$, то можно ожидать положительного результата лечения, восстановления овуляции после снижения веса с вероятностью 0,97; при значении $Z < -1,406$ результат лечения будет отрицательным — отсутствие овуляции в процессе снижения веса (рис. 5).

Прогностическая точность модели составила 97 %, чувствительность — 100 %, специфичность — 91 %.

Общепризнано, что снижение или нормализация массы тела у женщин репродуктивного возраста с алиментарным ожирением и гормональной недостаточностью яичников часто приводит к восстановлению овуляторной функции и нормализации структуры яичников

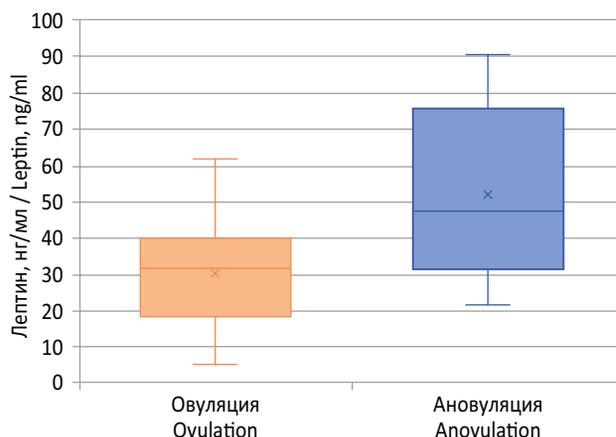


Рис. 4. Исходный уровень лептина в крови у пациентов с избытком массы тела и ожирением в зависимости от достижения овуляции в результате лечения

Fig. 4. Initial levels of leptin in the blood of patients with excess body weight and obesity, depending on the achievement of ovulation as a result of treatment

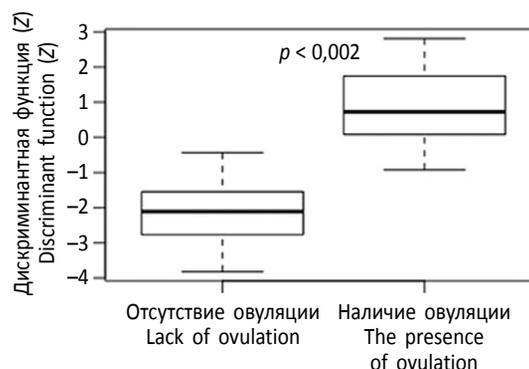


Рис. 5. Значения коэффициента дискриминантной функции Z в зависимости от достижения овуляции в результате лечения

Fig. 5. Discriminant function coefficient values depending on the achievement of ovulation as a result of treatment

за счет устранения вторичного поликистоза [1, 3–6, 10, 11]. Аналогичные результаты были получены в нашей работе. Овуляторный цикл до лечения отмечен у 46 % пациенток основной группы, через 6 мес. лечения этот показатель достоверно увеличился ($p < 0,05$) и составил 76 %. До настоящего времени механизмы, влияющие на формирование гормональной недостаточности яичников у пациенток репродуктивного возраста с алиментарным ожирением, окончательно не выяснены. Патогенетическими факторами, определяющими развитие гормональной недостаточности яичников на фоне ожирения, являются инсулинорезистентность и гиперандрогенемия. Гиперинсулинемия повышает

чувствительность яичников к лютеинизирующему гормону, вызывая лютеинизацию мелких фолликулов. Это приводит к остановке роста антральных фолликулов и их атрезии. Инсулин также может подавлять продукцию глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к повышению уровня свободных андрогенов в крови, способствующих поликистозным изменениям в яичниках [4, 19, 20]. У обследуемых женщин выявлена отрицательная корреляция между исходным уровнем НОМА-IR и овуляторной функцией яичников ($r = -0,59$, $p < 0,005$).

В последние годы появились данные о том, что гиперлептинемия приводит к гиперпродукции гонадотропин-релизинг-гормона гипоталамусом и гонадотропинов гипофизом [9], что в свою очередь сопровождается изменениями фолликулогенеза и стероидогенеза. Результаты исследования показали, что исходный уровень лептина в группе женщин с достигнутым овуляторным циклом после лечения был достоверно ниже исходного уровня лептина в крови у женщин с ановуляцией после лечения ($p < 0,005$). Установлена отрицательная корреляция между исходным количеством антральных фолликулов в яичниках и наличием овуляции после лечения ($r = -0,89$, $p < 0,02$), а также положительная корреляция между динамикой снижения эстрадиола и достижением овуляции в процессе снижения массы тела ($r = 0,61$, $p < 0,02$). Первичным звеном в терапии ожирения в сочетании с гормональной недостаточностью яичников являются низкокалорийная диета (1000–1200 ккал), регулярные физические нагрузки и назначение препаратов — анорексиков центрального действия (сIBUTРАМИН) и препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, производных бигуанидов (метформин). Данные о наступлении овуляции после медикаментозной терапии у больных с ожирением противоречивы. По мнению одних авторов, овуляция чаще наступает у больных со значительным снижением уровня лептина после применения метформина у пациенток с СПЯ [10]. Другие авторы на основании российских и зарубежных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности анорексигенного препарата сIBUTРАМИНА для снижения массы тела сообщают, что после шестимесячного курса препарата, субкалорийной диеты масса тела снижается, достоверно улучшаются показатели липидного обмена и восстанавливается овуляторная функция яичников [11, 21].

Недостаточно данных об эффекте терапии ожирения на лептинемия и о влиянии лептина на функцию яичников у женщин с ожирением. Полученные нами результаты свидетельствуют, что восстановление овуляторной функции яичников зависит от степени снижения ИМТ. После лечения у женщин с достигнутой овуляцией ИМТ достоверно ($p < 0,05$) снизился с $30,8 \pm 0,6$ до $28,0 \pm 0,9$ кг/м² ($r = 0,86$, $p = 0,000013$), динамика снижения ИМТ была более выражена, чем в группе пациенток с ановуляцией. Выявлена сильная положительная корреляционная зависимость между восстановлением овуляции после лечения и динамикой снижения уровня лептина в крови ($r = 0,75$, $p < 0,02$). Более выраженное и достоверное снижение уровня лептина было отмечено в группе пациенток, получавших медикаментозное лечение препаратом сIBUTРАМИН. В этой группе овуляторная функция после лечения наблюдалась у 68 % женщин. При применении препарата метформин также прослеживалась тенденция к снижению уровня лептина, овуляторная функция зарегистрирована в 84 % случаев.

Выводы

1. У женщин с алиментарным ожирением средний уровень лептина после лечения достоверно снизился с $35,9 \pm 3,0$ до $28,5 \pm 3,0$ нг/мл ($p < 0,05$) и положительно коррелировал с динамикой снижения ИМТ ($r = 0,2$, $p < 0,05$).
2. Прогностическое значение в отношении достижения овуляции после снижения массы тела у женщин репродуктивного возраста с алиментарным ожирением и гормональной недостаточностью яичников имеют следующие показатели: уровень лептина, содержание эстрадиола в крови, количество антральных фолликулов и инсулинорезистентность.
3. После шестимесячного курса лечения более значимая динамика снижения уровня лептина (34,9 % исходного уровня) и наличие овуляции (у 68 % женщин) наблюдались у больных, пролеченных с использованием препарата сIBUTРАМИН, в сравнении с пациентами, которые получали препарат метформин (снижение уровня лептина составило 6,5 %, овуляторная функция зафиксирована у 84 % больных).

Литература

1. Мишарина Е.В., Абашова Е.И., Потин В.В. Ожирение и репродуктивная функция женщины // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 5. – С. 64–74.

- [Misharina EV, Abashova EI, Potin VV. Obesity and ovarian insufficiency. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016;65(5):64-74 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD65564-74>.
2. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 6. – С. 123–130. [Balanova YuA, Shal'nova SA, Deyev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian journal of cardiology*. 2018;23(6):123-130. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>.
 3. Dağ ZÖ, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015;16(2):111-117. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2015.15232>.
 4. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Подзолков А.В. Терапия бесплодия у пациенток с ожирением: современный взгляд на проблему // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18. – № 3. – С. 37–41. [Podzolkova NM, Koloda YuA, Podzolkov AV. INFertility therapy in obese patients: modern trends. *Problemy reproduksii*. 2012;18(3):37-41. (In Russ.)]
 5. Синдром поликистозных яичников / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2006. – С. 242–272. [Sindrom polikistoznykh yaichnikov. Ed by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2006. P. 242-272. (In Russ.)]
 6. Khaskheli MN, Baloch S, Baloch AS. Infertility and weight reduction: influence and outcome. *J College Physicians Surgeons Pakistan*. 2013;23(10):798-801. <https://doi.org/11.2013/JCPSP.798801>.
 7. Pandey S, Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. *J Hum Reprod Sci*. 2010;3(2):62-67. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.69332>.
 8. Comninos AN, Jayasena CN, Dhillon WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):153-174. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt033>.
 9. Catteau A, Caillon H, Barrière P, et al. Leptin and its potential interest in assisted reproduction cycles. *Human Reproduction Update*. 2016;22(3):320-341. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv057>.
 10. Мишарина Е.В., Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Лечение недостаточности яичников у больных с ожирением // *Signatura*. – 2007. – № 2. – С. 46–51. [Misharina EV, Potin VV, Borovik NV, Tisel'ko AV. Lechenie nedostatochnosti yaichnikov u bol'nyh s ozhireniem. *Signatura*. 2007;(2):46-51. (In Russ.)]
 11. Калинкина О.Б. Влияние снижения массы тела на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и репродуктивную функцию у пациенток с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12. – № 2. – С. 14–18. [Kalinkina OB. Impact of body mass decrease of patients with metabolic syndrome on cardiovascular risk factors and reproductive function. *Obesity and Metabolism*. 2015;12(2):14-18. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/OMET2015214-18>.
 12. Holte J, Bergh T, Berne C, et al. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1995;80(9):2586-2593. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.9.7673399>.
 13. Wadden TA, Foster GD. Behavioral treatment of obesity. *Med Clin North Am*. 2000;84(2):441-461. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70230-3](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70230-3).
 14. Bray GA. Uses and misuses of the new pharmacotherapy of obesity. *Ann Med*. 1999;31(1):1-3. <https://doi.org/10.3109/07853899909019257>.
 15. Galazis N, Galazi M, Atiomo W. D-Chiro-inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(4):256-262. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.538099>.
 16. Froment P, Touraine P. Thiazolidinediones and fertility in polycystic ovary syndrome (PCOS). *PPAR Res*. 2006;2006:73986. <https://doi.org/10.1155/PPAR/2006/73986>.
 17. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, et al. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(1):57-68. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn043>.
 18. Upadhyaya P, Rehan HS, Seth V. Serum leptin changes with metformin treatment in polycystic ovarian syndrome: correlation with ovulation, insulin and testosterone levels. *EXCLI J*. 2011;10:9-15.
 19. Мишарина Е.В., Бородина В.Л., Главнова О.Б., и др. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 1. – С. 75–86. [Misharina EV, Borodina VL, Glavnova OB, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016;65(1):75-86. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD65175-86>.
 20. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Ed. by L. Speroff, R.H. Glass, N.G. Kase. 6th ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
 21. Тарасова М.А., Барабанова Л.В., Лекарева Т.М., и др. Применение анорексигенного препарата центрального действия в сочетании с эстроген-гестагенным контрацептивом для лечения ожирения у женщин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59. – № 3. – С. 76–82. [Tarasova MA, Barabanova LV, Lekareva TM, et al. Combined use of anorectic drug of central action and estrogen-gestagenic contraceptive preparation for the treatment of obesity in women. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2010;59(3):76-82. (In Russ.)]

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Екатерина Марковна Рязанцева — врач — акушер-гинеколог, заведующий акушерско-гинекологическим отделением. ФГБУ «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Санкт-Петербург. РИНЦ Author ID: 859980. SPIN-код: 3500-9510. **E-mail:** emr4@yandex.ru.

Марина Анатольевна Тарасова — д-р мед. наук, профессор, профессор учебного отдела. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. РИНЦ Author ID: 507261. SPIN-код: 8166-3356. **E-mail:** tarasova@ott.ru.

Наталья Николаевна Ткаченко — канд. биол. наук, заведующая лабораторией эндокринологии отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-6189-3488>. ResearcherID: K-1734-2018. РИНЦ Author ID: 678294. SPIN-код: 9633-6701. **E-mail:** liberin@mail.ru.

Александр Мкртичевич Гзгзян — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом репродуктологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. РИНЦ Author ID: 231438. SPIN-код: 6412-4801. **E-mail:** aggzzyan@gmail.com.

Ekaterina M. Ryazantseva — MD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology. Clinical Diagnostic Medical Center of the Office of the President of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. RSCI Author ID: 859980. SPIN-code: 3500-9510. **E-mail:** emr4@yandex.ru.

Marina A. Tarasova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Educational Department, the Department of Endocrinology of Reproduction, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. RSCI Author ID: 507261. SPIN-code: 8166-3356. **E-mail:** tarasova@ott.ru.

Natalia N. Tkachenko — PhD, Head of the Laboratory of Endocrinology. The Department of Endocrinology of Reproduction, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6189-3488>. ResearcherID: K-1734-2018. RSCI Author ID: 678294. SPIN-code: 9633-6701. **E-mail:** liberin@mail.ru.

Alexander M. Ggzzyan — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Head of Reproduction Department. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. RSCI Author ID: 231438. SPIN-code: 6412-4801. **E-mail:** aggzzyan@gmail.com.