

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.252.349:547.495.9].03:618.11-003.4-031.14

Л. М. Берштейн, Е. В. Цырлина, И. Е. Мешкова, Т. Е. Порошина, В. И. Новик,
Л. А. Красильникова, И. Г. Коваленко**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИГУАНИДА СИОФОРА ПРИ ПОЛИКИСТОЗЕ
ЯИЧНИКОВ**

ГУН НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

*Изучено влияние бигуанида сиофора на менструальную функцию, состояние эндометрия и гормонально-метаболические показатели у больных поликистозом яичников (ПКЯ).**Обследовали 27 больных, из них лечили в течение 3 мес бигуанидом сиофором ("Берлин-Хеми") 15 больных ПКЯ со средним возрастом $30,7 \pm 1,7$ года.**Бигуанид сиофор (метформин) при самостоятельном применении эффективно (в 60% случаев) восстанавливает регулярный менструальный цикл, что сочетается с умеренным снижением массы тела. У большинства получавших сиофор больных ПКЯ продемонстрировано значимое снижение уровня ЛГ в крови (чаще у больных с избыточной массой тела), свидетельствующее о важности коррекции состояния центральных отделов репродуктивной системы, участвующих (наряду с инсулинрезистентностью и нарушениями стероидогенеза) в развитии и формировании клинической картины заболевания. Обнаружено повышение концентрации С-пептида в крови, что может быть одним из проявлений преодоления инсулинорезистентности.***Ключевые слова:** сиофор, бигуаниды, поликистоз яичников, инсулин, менструальная функция, стероидогенез.*The effect of the biguanide siofor (metformin) on the menstrual function of the endometrium and on hormonal and metabolic parameters was studied in 27 patients with ovarian polycystosis (OPC), of them 15 patients (mean age 30.7 ± 1.7 years) were treated with the antidiabetic biguanide siofor (Berlin-Chemi) for 3 months. Siofor (metformin) used alone in patients with OPC was effective in restoring a regular menstrual cycle in 60% of cases and concurrently showed a moderate decrease in body weight. There was a significant reduction in the blood level of luteinizing hormone (LH) in most siofor-treated patients with OPC (more frequently in obese patients), which is indicative of that it is important to correct the states of central parts of the reproductive system, which are involved (along with insulin resistance and impaired steroidogenesis) in the development and formation of a clinical picture of the disease. The elevated concentration of C-peptide was found in the blood, which might be one of the manifestations of overcoming insulin resistance.***Key words:** siofor, biguanides, ovarian polycystosis, insulin, menstrual function, steroidogenesis.

В последние годы накапливаются сведения, позволяющие в существенной степени расширить область применения бигуанидов за пределы рамок, ограниченных нарушениями углеводного и жирового обмена, и рекомендовать эти средства для использования в гинекологической эндокринологии, в частности при поликистозе яичников (ПКЯ).

Основанием для первоначального применения бигуанидов при ПКЯ стал тот факт, что это заболевание, встречающееся, по разным данным, у 5–10% женщин репродуктивного возраста, представляет собой вариант метаболического синдрома [4, 8, 13, 14], которому присущи также определенные нарушения стероидогенеза надпочечникового или яичникового происхождения [13, 18]. Особенностью этих проявлений заболевания и одновременно значимых составляющих его патогенеза является существование "мостика" между метаболическим и стероидным компонентом, объясняемого в первую очередь несомненной регуляторной ролью инсулина в процессе стероидогенеза [14, 15]. Для лучшего понимания сложности и важности проблемы необходимо отметить, что в развитии ПКЯ немалое значение может иметь и нарушение в центральном отделе гонадотропно-гонадной системы, возможно, на уровне звена гонадолиберин—ЛГ [6, 9], и что все вышеназванные элементы патогенетической цепи могут формироваться достаточно рано — по одной из точек зрения, в интервале, начинающемся внутриутробным периодом и завершающимся моментом полового созревания [11].

Независимо от того, справедлива ли подобная "ранняя" гипотеза или начало заболевания проеци-

руется на более поздние периоды жизни [8, 18], в прикладном отношении существенно, что при достаточно длительном существовании ПКЯ и вялых попытках его терапии в конечном итоге (главным образом у женщин в возрасте старше 35–40 лет) формируются разнообразные формы патологии эндометрия, вплоть до его атипической гиперплазии и рака тела матки [1, 3, 16]. В этом отношении использование бигуанидов при ПКЯ может рассматриваться и как форма своевременной или заблаговременной профилактики названной эндометриальной патологии, в силу чего мы посчитали необходимым представить сведения о собственном опыте применения метилбигуанида сиофора при ПКЯ. Дополнительный интерес представляет тот факт, что высказываемые мнения по поводу эффективности бигуанидов при ПКЯ и их месте в терапии этого заболевания нередко весьма расходятся [6, 7, 12, 14].

Материалы и методы

Исходная группа обследованных нами больных ПКЯ составила 27 человек в возрасте от 19 лет до 41 года, из которых 15 человек (средний возраст $30,7 \pm 1,7$ года) подверглись терапии сиофором в течение 3 мес в дозе 1,5 г/сут. Прием препарата был разделен на 3 равные дозы по 0,5 г. Сиофор принимали во время или после еды; за исключением единственного случая (проявлявшегося периодической диареей), препарат не давал каких-либо заметных побочных эффектов. Диагноз ПКЯ основывался на типичной клинической картине и под-

креплялся ультразвуковым исследованием (УЗИ) яичников, а также оценкой соотношения ЛГ/ФСГ. До начала исследования и по его завершении больных подвергали взвешиванию, расчету весоростового показателя (Кетле), измерению окружности талии и бедер, исследованию уровня глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов (энзимокolorиметрическим методом с использованием наборов фирмы "Рэндокс", Великобритания), инсулина, С-пептида (радиоиммунным методом, "СЕА-Сен Сорин", Франция), ЛГ и ФСГ (иммуноферментным методом, фирма "Хема", Москва). Помимо этого, наряду с УЗИ яичников и оценкой толщины эндометрия (М-сигнала) осуществляли взятие аспирата из полости матки и мазков из цервикального канала и влагалища и их цитологическое исследование. Для оценки степени гирсутизма использовали балльный индекс Ферримана—Галлвея, фиксирующий характер и выраженность роста волос на лице, груди, бедрах и других частях тела. Анкетный опрос, проводившийся до начала приема и по его завершении, позволял зарегистрировать изменения в состоянии менструального цикла и зафиксировать иные субъективные (отмечаемые больными) проявления заболевания. Для статистического анализа использовали *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Сведения о динамике средних величин массы тела, весоростового индекса, уровней глюкозы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов, инсулина, С-пептида, ЛГ и ФСГ, а также ультразвукового М-сигнала (толщины эндометрия) у больных ПКЯ, лечившихся сиюфором, представлены в таблице. Прежде чем подвергнуть эти данные анализу, следует отметить, что в клиническом плане наиболее важной находкой оказалось восстановление регулярного менструального цикла (после отмечавшейся в предшествующий началу терапии период времени нерегулярности или длительного полного отсутствия) у 60% леченых больных. Это в целом соответствует опубликованным данным, несмотря на существенную вариабельность в них данного показателя от 37 до 91% [7, 10, 12, 14, 17]. Собранные нами сведения представляют реальными и в то же время, исходя из бытующих точек зрения о механизме действия и точках приложения эффекта бигуанидов, достаточно интересными и заставляющими в очередной раз задуматься о том, благодаря чему удается добиться столь благоприятного результата без использования иных, более традиционных, средств терапии ПКЯ. Полученные в настоящей работе при обследовании больных результаты позволяют, как представляется, дополнительно приблизиться к пониманию некоторых аспектов данной проблемы.

Как и ожидалось, и в подтверждение того, что нам ранее удавалось продемонстрировать при применении бигуанидов при совершенно иной патологии [5], в результате 3-месячного курса лечения сиюфором отмечается снижение массы тела больных ПКЯ в среднем на 2,3 кг. Существенный раз-

Результаты инструментально-лабораторных исследований у больных ПКЯ, подвергавшихся в течение 3 мес терапии антидиабетическим бигуанидом сиюфором

Период исследования	Масса тела, кг	Весоростовой индекс	Сахар крови, мг%	Общий холестерин, мг%	Холестерин липопротеидов высокой плотности, мг%	Триглицериды, мг%	β -Липопротеиды, усл. ед.	Инсулин, мЕд/мл	С-пептид, нмоль/л	ЛГ, мЕд/л	ФСГ, мЕд/л	ЛГ/ФСГ	М-эхо, мм
До начала лечения	76,9 $\pm$ 5,5	28,5 $\pm$ 2,1	92,5 $\pm$ 4,8	194,6 $\pm$ 8,7	47,2 $\pm$ 1,9	103,1 $\pm$ 10,6	375,2 $\pm$ 26,8	21,5 $\pm$ 3,9	0,49 $\pm$ 0,12	14,4 $\pm$ 3,3	8,4 $\pm$ 2,8	2,68 $\pm$ 0,79	6,8 $\pm$ 0,9
По завершении курса	74,6 $\pm$ 5,3	27,7 $\pm$ 1,7	86,3 $\pm$ 3,7	211,8 $\pm$ 6,5	45,2 $\pm$ 2,3	121,8 $\pm$ 12,8	380,1 $\pm$ 24,1	27,1 $\pm$ 8,1	1,96 $\pm$ 0,59*	5,9 $\pm$ 1,0*	6,4 $\pm$ 1,4	1,29 $\pm$ 0,39	8,5 $\pm$ 0,7

Примечание. * — различие между сравниваемыми группами статистически значимо ($p < 0,05$).

брос индивидуальных значений этого показателя привел, с одной стороны, к тому, что различия между массой тела до и после лечения оказались статистически незначимыми, с другой — это заставило обратить внимание на то (как это делают и другие исследователи [6, 7, 12], что некоторые результаты и их динамика могут быть различными у больных ПКЯ с избыточной (8 человек) и нормальной (7 человек) массой тела, что и подтвердилось на практике (см. ниже).

Несмотря на некоторое снижение массы тела, нам не удалось заметить какого-либо уменьшения величины показателей жирового обмена (за исключением уровня гликемии, который отчетливо снизился у 5 леченных сиофором больных и несколько повысился только у 1 пациентки). Более того, в то время как уровень тощаковой инсулинемии в результате лечения менялся мало, концентрация С-пептида достоверно возрастала, свидетельствуя об усилении секреторной активности островкового аппарата поджелудочной железы или, что менее вероятно, об ослаблении клиренса этого деривата проинсулина [2].

Заметные, несомненно важные и соответствующие зарегистрированным некоторыми другими исследователями [6, 18] изменения произошли в результате лечения больных ПКЯ сиофором в уровне ЛГ. Этот показатель снизился достоверно (а в индивидуальном плане — у 10 из всех прослеженных больных, причем в большинстве случаев наряду с установлением регулярного менструального цикла), что привело на фоне незначительного изменения концентрации ФСГ и к уменьшению отношения ЛГ/ФСГ. В то же время не удалось отметить существенной динамики показателя, характеризующего интенсивность волосяного покрова (гирсутизма), — индекс Ферримана—Галлвея к моменту завершения курса терапии не изменился.

Толщина эндометрия (величина М-сигнала), оценивавшаяся при трансвагинальном варианте УЗИ, исходно у большинства больных и по средним данным находилась на уровне порядка 7 мм и незначительно возрастала к концу лечения сиофором. Это в совокупности с результатами цитологического анализа аспиратов (соответственно которым до начала терапии лишь в небольшом числе случаев отмечались признаки пролиферативных изменений эндометрия, а по ее завершении — главным образом изменения секреторного характера) и вагинальных мазков, характеризовавших эстрогенную насыщенность, позволяет сделать заключение о том, что у обследованных нами больных ПКЯ гиперплазии, а тем более атипии эндометрия не наблюдалось. Хотя по уже приводившимся выше данным, гиперпластические процессы в эндометрии — явление достаточно частое, они, как правило, присущи больным более старшего (чем в нашей группе) возраста и, вероятно, с большей протяженностью заболевания [16]. В любом случае установление у больных в результате лечения сиофором регулярного менструального цикла и секреторного (естественно, в зависимости от дня цикла) характера эндометрия следует рассматривать как благоприятный превентивный фактор, предупреждающий возможное развитие упомянутой патоло-

гии эндометрия и рака тела матки. Последнее заболевание, в том случае, когда оно выявляется у женщин, не достигших менопаузального возраста, как известно, нередко сочетается с ПКЯ [3].

Как отмечалось в начальной части этого раздела, больные ПКЯ, которым назначали бигуанид сиофор, по весовому показателю примерно поровну были разделены на 2 группы — с нормальной и избыточной массой тела. При анализе полученных данных выяснилось, в частности, что в то время, как, например, частота восстановления регулярного менструального цикла или повышения уровня С-пептида в крови у больных этих групп не различалась, снижение уровня ЛГ в крови в результате лечения чаще наблюдалось у больных с признаками ожирения. Данное обстоятельство, как видно, свидетельствует в пользу того, что центральный механизм патогенеза ПКЯ не только имеет место [7, 9], но и важен как объект воздействия бигуанидов, хотя это и не связано напрямую с частотой восстановления менструального цикла. Что касается на первый взгляд неожиданного повышения в результате терапии концентрации С-пептида, то, несмотря на то, что по ряду хорошо известных данных бигуаниды у больных сахарным диабетом типа 2 и ожирением могут приводить к ослаблению инсулинорезистентности за счет снижения инсулинемии [14], анализ как содержащихся в литературе [14, 18], так и собственных сведений в отношении их влияния на уровень С-пептида при ПКЯ (см. таблицу), позволяет допустить по крайней мере у части больных с этой патологией стимулирующее влияние сиофора на продукцию инсулина к концу лечебного курса. Этим может объясняться и более выраженный гипогликемический, а не гипополипидемический эффект препарата, а с другой стороны, дополнительный выброс С-пептида (инсулина) может также способствовать преодолению инсулинорезистентности.

Обобщая вышесказанное, можно сделать заключение о том, что в благоприятном эффекте бигуанида сиофора при ПКЯ (который, очевидно, мог бы быть и более выраженным при увеличении длительности терапевтического курса [10, 12]) есть и прикладная, и фундаментальная сторона. Вторая из них способствует лучшему пониманию отдельных сторон патогенеза данного заболевания и отчасти подтверждает сделанный вывод о вероятном разнообразии отдельных его форм. В клиническом же отношении важно понять, в какой степени самостоятельное назначение бигуанидов является достаточным и при каких условиях их следует комбинировать с другими вариантами лечения поликистоза [4, 6, 17] в надежде повысить эффективность и профилактическую значимость подобной терапии.

Выводы

1. Метформин при самостоятельном применении у больных ПКЯ эффективно (в 60% случаев) восстанавливает регулярный менструальный цикл, что сочетается с умеренным снижением массы тела.

2. У большинства леченных сиюфором больных ПКЯ продемонстрировано значимое снижение уровня ЛГ в крови.

3. Относительно быстро достигаемое восстановление менструального цикла у больных ПКЯ при применении метформина (сиофора) не всегда обусловлено гипoinsулинемическим влиянием препарата и может быть в немалой степени приписано его центральному эффекту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез. — СПб, 2000.
2. Берштейн Л. М., Гамаюнова В. Б., Квачевская Ю. О. и др. // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 191–195.
3. Бохман Я. В. Руководство по гинекологической онкологии. — Л., 1989.
4. Григорян О. Г., Анциферов М. Б. // *Пробл. репрод.* — 2000. — № 3. — С. 21–27.
5. Дильман В. М., Берштейн Л. М., Бобров Ю. Ф. и др. // *Физиол. человека.* — 1981. — № 2. — С. 357–361.
6. Манухин И. Б., Геворкян М. А., Кухаркина О. Б. // *Акуш. и гин.* — 2002. — № 2. — С. 18–21.

7. Мишинева Н. Г., Назаренко Т. А., Фанченко Н. Д. // *Акуш. и гин.* — 2002. — № 2. — С. 18–25.
8. Dunaif A., Segal K. R., Futterweit W., Dobrjansky A. // *Diabetes.* — 1989. — Vol. 38. — P. 1165–1174.
9. Eagleson C. A., Gingrich M. B., Marshall J. C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 4047–4052.
10. Glueck C. J., Wang P., Fountaine R. et al. // *Metabolism.* — 1999. — Vol. 48. — P. 511–519.
11. Ibanez L., Valls C., Potau N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 3526–3530.
12. Moghetti P., Castello R., Negri C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 139–146.
13. Morin-Papunen L. C., Vauhkonen I., Koivunen R. M. et al. // *Hum. Reprod.* — 2000. — Vol. 15. — P. 1266–1274.
14. Nestler J. E., Jakubowicz D. J., Ewans W. S., Pasquali R. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 1876–1880.
15. Poretsky L., Cataldo N. A., Rosenwaks Z., Giudice L. C. // *Endocr. Rev.* — 1999. — Vol. 20. — P. 535–582.
16. Salha O., Martin-Hirsch P., Lane G., Sharma V. // *Hum. Reprod.* — 1997. — Vol. 12. — P. 959–962.
17. Velazquez E., Acosta A., Mendoza S. G. // *Obstet. and Gynecol.* — 1997. — Vol. 90. — P. 392–395.
18. Vrbikova J., Hill M., Starka L. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 144. — P. 69–628.

Поступила 30.08.02

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Е. В. СУРКОВА, 2004

УДК 616.379-008.64-08

Е. В. Суркова

ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В КОНТРОЛЕ И ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В настоящее время основные терапевтические цели при сахарном диабете определяются следующим образом: достижение и поддержание компенсации углеводного обмена, а также контроль факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эти цели убедительно обоснованы результатами исследований последних лет [10, 30, 31]. Хорошо известно также, что реализовать их невозможно без привлечения пациентов к активному участию в процессе контроля и лечения диабета.

При этом следование терапевтическому режиму является для больного диабетом, самой трудной задачей по сравнению с любым другим хроническим заболеванием. Контрольные и лечебные мероприятия, сложные технически (инсулинотерапия, самоконтроль гликемии и т. д.), должны проводиться больным на протяжении всей жизни, часто на повседневной основе; они затрагивают образ жизни (питание, физическая активность), а также чреваты осложнениями (гипогликемии при приеме сахароснижающих медикаментов). В то же время, чем более активно и грамотно пациент участвует в лечении, тем лучше результаты в отношении компенсации обмена веществ, профилактики осложнений, качества жизни.

Можно утверждать, что при диабете результаты лечения всегда опосредованы поведением больного, так как именно он должен изо дня в день выполнять рекомендации врача, а это требует не только согласия с ними, но и определенных знаний и навыков и с учетом меняющихся обстоятельств жизни (разные условия питания, поездки, сопутствующие заболевания и т. д.) — принятия самостоятельных решений медицинского характера.

Изучение поведения, связанного с диабетом, представляет большой научный и практический интерес, так как в этой сфере наравне с областью фундаментальных биомедицинских исследований заключен мощный потенциал влияния на исходы заболевания.

В последние годы в литературе, посвященной проблемам лечения сахарного диабета, часто встречается термин "комплаентность", который относится к области медицинского поведения (поведения в болезни, illness behavior) и характеризует согласие больного с рекомендациями врача.

Комплаентность

Комплаентность (от англ. compliance — согласие, податливость, уступчивость) представляется наиболее очевидной характеристикой медицинского поведения и определяется как степень, в которой поведение пациента совпадает с медицинскими рекомендациями [12].

Следует отметить, что наиболее низкий уровень комплаентности ассоциируется с терапевтическими режимами, которые, во-первых, сложны, во-вторых, должны выполняться на протяжении всей жизни и, в-третьих, носят профилактический характер [13], — здесь мы видим полное совпадение с характеристиками контрольно-терапевтического режима при сахарном диабете. Обзор исследований по проблеме показывает, что лишь небольшая часть больных диабетом полностью придерживаются рекомендаций, касающихся различных составляющих терапевтического процесса, например, по поводу инсулинотерапии — 20%, питания — 65%, физических нагрузок — 19%, а все связанные с заболеванием мероприятия выполняют лишь 7% пациентов [15]. Возможно, потому, что полное соответствие поведения больного врачебным рекомендациям при этом заболевании достигается чрезвычайно трудно, понятие комплаентности применительно к диабету активно обсуждается в литературе, а определение ее в качестве конечной цели в контексте медицинского поведения подвергается критике.

Интересно, что термин "compliance" заимствован в медицинский лексикон из физики, где он определяет степень устой-